

Potansiyel Toksik Elementler (PTE'LER)

Seydi Ahmet Şengül¹

Özet

Ağır metal ve iz element olarak bilinen PTE'ler çevrede yaygın olarak bulunan maddelerdir. Hem doğal (ana kayaların ve cevher yataklarının ayrışma ve erozyonu) hem de antropojenik faaliyetler (madencilik, tarım, endüstriyel vb.) yoluyla salınımı çevrede konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır. PTE'ler organizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan ancak önerilen güvenli seviyelerin üzerinde toksik olabilen esansiyel elementler (Cu, Fe, Se vb.) ve eser seviyelerde bile sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olabilen esansiyel olmayan elementler (Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb vb.) olmak üzere ikiye gruba ayrılırlar. Esansiyel olmayan PTE'ler canlılar için toksik olmaları, çevrede kalıcı olmaları ve biyobirikimli yapıları nedeniyle son derece tehlikeli maddeler olarak kabul edilir. Bu nedenle PTE'lerle kontamine gıda maddelerinin tüketimi yoluyla ortaya çıkan sağlık riskleri küresel endişelere neden olmaktadır. Hızlı kentleşme ve endüstriyel ve tarımsal faaliyetlerin sürdürüldüğü bölgelerde gıdalarda yüksek seviyelerde PTE bulunabilir. Diyetle PTE'lere uzun süreli maruziyetin sağlık üzerinde önemli endişelere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu elementlere maruziyet, depresyon, mental bozukluklar, Alzheimer, hipertansiyon, kanser ve çoklu organ hasarı gibi ciddi rahatsızlıklara neden olabilir. Bu nedenle, PTE'lere bağlı sağlık riski değerlendirmesi yapmak için, gıda zincirindeki konsantrasyonlarına ilişkin gerekli bilgileri toplamak önem arz etmektedir.

Ağır metal ve iz element olarak bilinen PTE'ler çevrede yaygın olarak bulunan maddelerdir (Rahimi ve ark. 2021). Hem doğal (ana kayaların ve cevher yataklarının ayrışma ve erozyonu) hem de antropojenik faaliyetler (madencilik, tarım, endüstriyel vb.) yoluyla salınımı çevrede konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır (Atamaleki ve ark. 2020, Rehman ve ark. 2018). PTE'ler organizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan ancak önerilen güvenli seviyelerin üzerinde toksik olabilen esansiyel elementler (Cu, Fe, Se vb.) ve eser seviyelerde bile sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olabilen esansiyel olmayan elementler (Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb vb.) olmak üzere

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, seydiahmetsengul@mku.edu.tr, Orcid: 0000-0003-4335-4477

re ikiye gruba ayrılırlar (Pipoyan ve ark. 2022). Esansiyel olmayan PTE'ler canlılar için toksik olmaları, çevrede kalıcı olmaları ve biyobirikimli yapıları nedeniyle son derece tehlikeli maddeler olarak kabul edilir (Ullah ve ark. 2017). Bu nedenle PTE'lerle kontamine gıda maddelerinin tüketimi yoluyla ortaya çıkan sağlık riskleri küresel endişelere neden olmaktadır (Atamaleki ve ark. 2020). Hızlı kentleşme ve endüstriyel ve tarımsal faaliyetlerin sürdürüldüğü bölgelerde gıdalarda yüksek seviyelerde PTE bulunabilir. Diyetle PTE'lere uzun süreli maruziyetin sağlık üzerinde önemli endişelere yol açabileceği bildirilmiştir (Kamal ve ark. 2022). Bu elementlere maruziyet, depresyon, mental bozukluklar, Alzheimer, hipertansiyon, kanser ve çoklu organ hasarı gibi ciddi rahatsızlıklara neden olabilir. Bu nedenle, PTE'lere bağlı sağlık riski değerlendirmesi yapmak için, gıda zincirindeki konsantrasyonlarına ilişkin gerekli bilgileri toplamak önem arz etmektedir (Atamaleki ve ark. 2020).

1. Alüminyum (Al)

Al, organizmada işlevi olmayan ve beyinde birikebilen nörotoksik bir metaldir (Hardisson ve ark. 2017). Esas olarak beyin dokusunda oksidatif stres nedeniyle nörotoksik etkiler oluşturur. Al'nin Alzheimer hastalığı, Parkinson, multipl skleroz gibi diğer ciddi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Squadrone ve ark. 2021). Akut ensefalopati, kısa süreli Al maruziyeti sonucunda ortaya çıkan en önemli semptomdur (Liaquat ve ark. 2019). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) (1987), Al üretimi sırasında meydana gelen belirli maruziyetlerin insanlarda kansere neden olduğunu göstermek için yeterli kanıt olduğunu kabul etmiştir. Bu nedenle Al insanlar için Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır.

1.1. Toksikokinetik

Al'ye genel popülasyon için ana maruziyet oral olmak üzere, inhalasyon ve çok az miktarda deri yoluyla da gerçekleşebilir (ATSDR 2008). Oral yolla alınan Al'nin emilimi, alınan miktara kıyasla genellikle düşüktür (Igbokwe ve ark. 2019). Ağzından alınan Al'nin yaklaşık %0.1-0.6'sı emilir (ATSDR 2008). Suyu alımından Al'nin absorpsiyonu gıdalarla alımından (yaklaşık 3 kat) daha yüksektir (Igbokwe ve ark. 2019).

Oral yolla alınan Al'nin gastrointestinal sistemden emilimi bireysel farklılıklar, yaş, organik asitlerin varlığı (sitrat, laktat vb.), ortamın pH'sı, mide içeriği ve Al bileşiğinin formu gibi faktörlerden etkilenir. pH seviyesi düşüktükçe Al'nin absorpsiyonu artar. Al, gastrointestinal sistem tarafından düşük oranda (yaklaşık %0.1-0.3 oranında) emilir ve bağırsağın üst kesimlerinde

pH seviyesi düşük olduğu için (özellikle duodenumda) emilimi daha yüksektir (Hardisson ve ark. 2017, Igbokwe ve ark. 2019).

Emildikten sonra kana geçen Al'nin yaklaşık olarak %90'ı transferrine bağlı olarak taşınırken, geri kalanı kandaki albümin ve sitrata bağlı olarak bulunur (Igbokwe ve ark. 2019). Al, emildikten sonra tüm dokulara dağılır ve özellikle de kemik ve akciğer dokularında birikir (ATSDR 2008, EFSA 2008). Al'nin toplam vücut yükünün yaklaşık %50'si iskelette ve %25'i akciğerlerdedir. Merkezi sinir sistemi (MSS) ve kemik, Al'nin ana hedef organlarıdır. Genel olarak, Al önemli ölçüde biyolojik olarak birikmez. Oral yolla alınarak emilen Al esas olarak idrarla ve daha az oranda safra ile atılırken emilmeyen Al ise dışkı yoluyla atılır (ATSDR 2008).

1.2. Tedavi

Al intoksikasyonunun tedavisinde deferroksamin ve Al'nin organ ve dokulardaki konsantrasyonunu azaltan, fekal ve üriner atılımını artıran malik asit gibi şelatörler kullanılabilir (Igbokwe ve ark. 2019).

2. Arsenik (As)

As doğada elemental (0), gaz (-3), organik (+3) ve inorganik (+5) olmak üzere dört formda bulunur (Rağbetli 2009). Toksisitesi kimyasal formuna ve değerliliğine bağlıdır (Kochare ve Tamir 2015). İnorganik As toksik iken, organik As bileşikleri toksik değildir (Ratnaïke 2003). As kaynaklı toksisitelerin çoğu inorganik As'ye maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir (ATSDR 2007). Bu toksisite sülfhidrilli protein ve enzim grupları ile etkileşime girme ve çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda fosforu ikame etme yeteneğinden ileri gelir (Tchounwou ve ark. 2004). As'nin üç değerlikli formu, beş değerlikli formundan 60 kat daha toksiktir (Ratnaïke 2003). As, Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı'nın (ATSDR) (2019) tehlikeli maddeler öncelik listesinde en toksik madde olarak I. sırada yer almaktadır. As ve inorganik As bileşikleri IARC (2012) tarafından Grup 1 kanserojen bir madde olarak tanımlanmış olup kanserin en önemli çevresel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2.1. Toksikokinetik

As vücuda As^{+3} (arsenit) ve As^{+5} (arsenat) şeklinde girer (Sattar ve ark. 2016). Hücre zarını daha kolay geçtiğinden dolayı üç değerlikli As, beş değerlikli As'ye göre vücutta daha fazla miktarlarda bulunur (Flora 2016). As'nin absorpsiyonu kimyasal formuna bağlıdır (ATSDR 2007). İnorganik As'nin %80'inden fazlası gastrointestinal kanaldan emilir (Rebello ve Caldas

2016). Emilen inorganik As, daha az toksik olan ana metabolitleri monometilarsenik asit (MMA^V) ve dimetilarsenik asiti (DMA^V) oluşturmak için karaciğerde başlıca metabolik yolu olan hepatik biyometilasyon tepkimelelerine maruz kalır ve alınan dozun yaklaşık olarak %50'si 3-5 gün içerisinde idrar yoluyla atılır (Ratnaïke 2003). Maruz kalma şekline bağlı olarak emilen As'nin biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4 gündür (Sattar ve ark. 2016).

2.2. Etki Mekanizması

As, oksidasyon durumlarına bağlı olarak iki temel mekanizma aracılığıyla hücreleri etkiler. Birinci mekanizma çoğu etkileşimde rol oynayan enzimlere sülfhidril gruplarını bağlayarak ve ikincisi de kreps döngüsünde ara maddelerin sentezinde rol alan lipoatın tüketilmesi yoluyla meydana gelir (Sharma ve ark. 2014). As, tiyol ve sülfhidril grupları ile bağlandıktan sonra özellikle hücresel solunum, glutatyon (GSH) metabolizması, hücresel enerji yollarında, DNA'nın replikasyonu ve onarımında rol alan 200'e kadar enzimi inaktive eder (Hong ve ark. 2014, Ratnaïke 2003). Lipoatın tüketilmesi, kreps döngüsünün inhibisyonuna ve sonucunda ATP tükenmesine bağlı olarak oksidatif fosforilasyona neden olur (Sharma ve ark. 2014). As^{+3} , GSH ve sisteinden zengin proteinler gibi sülfhidril bileşiklerine yüksek affinite ile bağlanırken, As^{+5} sülfhidril gruplarına bağlanmaz. As^{+5} , anaerobik koşullar altında esas olarak kanda ve karaciğerde üç değerlikli forma indirgenerek hücrelerde yer alan GSH ve diğer tiyol gruplarına bağlanırlar (Watanabe ve Hirano 2013).

2.3. Klinik Belirtiler

As toksisitesi, akut veya kronik olmak üzere iki şekilde görülür (Jaishankar ve ark. 2014). Akut As zehirlenmesi, akut paralitik sendrom ve akut gastrointestinal sendrom olmak üzere iki klinik formda ortaya çıkar. Akut paralitik sendrom, kardiyovasküler kollaps, hemorajik nekroz ile sonuçlanan vazodilatasyonun neden olduğu MSS depresyonu ve ani ölüm ile karakterizedir. Akut gastrointestinal sendrom ise ağız kuruluğu, dudakların yanması, şiddetli kusma ve sonucunda hematemez ile karakterizedir (Abernathy ve ark. 2003). Akut As zehirlenmesinin erken semptomlarından biriside nefesin sarımsak benzeri kokmasıdır (Watanabe ve Hirano 2013). Ayrıca hipotansiyon ve taşikardi de yaygın erken belirtileridir (Graeme ve ark. 1998).

Kronik As toksisitesinde nefes darlığı, öksürük, bronşit gibi solunum problemleri, hipertansiyon, anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar, melanozis, lökomelanözis, Bowen hastalığı gibi cilt rahatsızlıkları görülebilir (Rahman ve ark. 2009). Pigmentasyon ve keratoz,

kronik As toksisitesini gösteren spesifik deri lezyonlarıdır (Jaishankar ve ark. 2014). Epidemiyolojik çalışmalar, hiperkeratoz, ateroskleroz, diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) gibi hastalıkların kronik As maruziyeti ile arasında güçlü bir ilişki olduğunu da göstermektedir (Mandal 2017). Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (USEPA) tarafından içme sularında 01/23/2006 tarihinden itibaren As için belirlenen limit, uzun süreli (kronik) arseniğe maruz kalma riskini azaltmak için 50 ppb'den 10 ppb'ye düşürülmüştür (USEPA 2001, USEPA 2020).

2.4. Tedavi

Tedavi, maruziyet kaynağından uzaklaştırma, dekontaminasyon, destekleyici tedavi ve şelasyon tedavisinden oluşur. İdrarın alkalileştirilmesi, kırmızı kan hücrelerinin yıkım ürünlerinin renal tubullerde birikmesini önleyebilir. Suda çözünen kompleksler oluşturup idrar ve dışkı ile kolay atılabilir forma sokmak için şelatlayıcı maddeler kullanılmalıdır. Bu amaçla 2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA, süccimer) veya 2,3-dimerkaptopropan-1-sülfonat (DMPS) kullanılabilir. British anti-Lewisite (BAL), yıllarca As toksisitesini tedavi etmek için tercih edilen bir maddedir. Ancak son zamanlarda BALın beyindeki As miktarını arttırdığı bildirilmiştir (Graeme ve ark. 1998).

3. Bakır (Cu)

Cu, enerji veya antioksidan metabolizmasında yer alan spesifik enzimler ve elektron taşıma proteinleri için bir kofaktör rolü oynadığından, bilinen tüm canlı organizmalar için temel bir elementtir (Yasotha ve ark. 2021). Ancak bu temel elementin tavsiye edilen seviyelerinin üzerindeki miktarlara maruz kalınması baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, ishal, karaciğer sirozu, böbrek hasarı, bağışıklığın zayıflaması ve üreme fonksiyonlarında bozukluk gibi olumsuz etkilere yol açabilir (Al Sidawi ve ark. 2021, Yasotha ve ark. 2021). Cu'nun Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif bozuklukların patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (Gaetke ve Chow 2003). USEPA Cu'yu, kanser etkisi olmayan Grup D olarak sınıflandırmıştır (USEPA IRIS 1988).

3.1. Toksikokinetik

Oral yolla alınan Cu'nun yaklaşık %30-50'si iyonik Cu olarak ince bağırsağın proksimal kısmından emilirken, çok küçük miktarlarda mideden emilir (ASTDR 2004, Fuentealba ve Aburto 2003, Gaetke ve Chow 2003). Cu, enterositlerden geçtikten sonra, taşıyıcı proteinlere (ağırlıklı olarak albumin), peptidlere ve aminoasitlere bağlanarak portal dolaşıma girer ve daha

az miktarda böbreğe girerek karaciğere taşınır (Fuentelba ve Aburto 2003, ATSDR 2004).

Karaciğer, Cu'nun büyük bir kısmının metalotiyoneine (MT) bağlı olduğu Cu birikiminin ana bölgesidir (Barceloux ve Donald Barceloux 1999). Karaciğere ulaştıktan sonra hepatositler tarafından hızla alınır. Hepatosit, hem Cu atılımında hem de sistemik Cu homeostazının kontrolünde önemli rol oynar (de Romana ve ark. 2011). Karaciğerden salınan Cu daha sonra dokulara taşınması için seruloplazmine bağlı olarak plazmaya yeniden girer (ATSDR 2004, Gaetke ve Chow 2003). Plazmada yaklaşık %60-95'i seruloplazmine bağlanırken, geri kalanı albümin ile kompleksler oluşturur. Cu-albümin kompleksi, serumdaki Cu'nun toksikolojik aktif (serbest) kısmını temsil eder (Barceloux ve Donald Barceloux 1999). Cu, seruloplazmin yoluyla karaciğerden diğer dokulara taşınır. Ana atılım yolu safradır (ATSDR 2004).

3.2. Klinik Belirtiler

Akut Cu zehirlenmesinde, karın ağrısı, ishal, iştahsızlık, dışkıda koyu yeşilimsi görünümlü mukoza, dehidrasyon ve şok ile karakterize şiddetli gastroenteritis gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Kronik Cu zehirlenmesinin aşırı Cu alımıyla veya düşük molibden, kükürt, çinko, kalsiyum alımından veya karaciğer hasarından sonra ortaya çıkması daha olasıdır. Kronik Cu zehirlenmesiyle bağlantılı olarak fotosensitizasyon meydana gelebilir. Etkilenen hayvanlarda depresyon, uyuşukluk, halsizlik, rumen durgunluğu, iştahsızlık, nefes darlığı, hemoglobüri ve sarılık gibi belirtiler yer alır. Hastalıklı hayvanlar genellikle 1-2 gün içinde ölür. Erken ölümlerden karaciğer yetmezliği sorumludur (Gupta 2018). Kronik Cu toksisitesi öncelikle karaciğeri etkiler, çünkü kana girdikten sonra Cu birikiminin ana bölgesidir (Gaetke ve Chow 2003). Cu tozuna maruziyet, solunum yollarını tahriş ederek öksürük, hapşırma, burun akıntısı, pulmoner fibröz ve nazal mukozada artmış damarlanmaya yol açar (ATSDR 2004).

3.3. Zehirliliği

Ruminantlar, diğer türlere göre Cu'ya karşı daha hassastır (ATSDR 2004). Bu farklılıklar esas olarak safrada Cu atılım kapasitesi ve Cu'nun hepatik hücre içerisinde bağlanma şekli ile ilgilidir. Ruminantlar Cu için çok sınırlı bir safra atılımına sahip olup gereksinimlerin üzerinde diyetle alındığında, karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda birikmeye başlayıp toksik etki gösterirken, diğer türler büyük ölçüde safra atılımına sahip olup gereksinimlerinin yaklaşık iki katı verilinceye kadar karaciğerde birikmeye başlamaz. Ruminantların MT sentezi için çok sınırlı bir kapasitesi vardır ve yalnızca

küçük bir oranda Cu güvenli bir şekilde depolanabilir. MT doygunluğa ulaştığında, Cu çekirdekte ve sitozolde serbest iyonlar olarak birikmeye başlar ve oksidatif hasara yol açar. Ancak, diğer türlerde Cu'nun çoğu (% 80'e kadar) MT'ye bağlı karaciğer hücresinde güvenli bir şekilde depolanır (EFSA 2016).

3.4. Tedavi

3 hafta boyunca oral yolla günlük 100 mg amonyum molibdat ve 1 g sodyum tiyosülfat verilebilir. Cu atılımını arttırmak için hastalığın erken evrelerinde penisilamin ve kalsiyum versenat uygulaması yapılabilir. Hemolitik kriz sırasında kırmızı kan hücrelerindeki oksidatif hasarı azaltması amacıyla C vitamini kullanılabilir. Cu emilimini azaltmak için rasyona çinko asetat takviyesi yararlı olabilir (Gupta 2018).

4. Cıva (Hg)

Hg, hem doğal kaynaklardan hem de antropojenik olarak çevreye salınan, canlılar üzerinde olumsuz etkilere sahip olan ve her yerde bulunan toksik bir elementtir (Llop ve ark. 2015, Wu ve ark. 2016). Çevrede her yerde bulunduğu için, insanlar, bitkiler ve hayvanların Hg maruziyetinden kaçınması mümkün değildir (Tchounwou ve ark. 2004). Doğada elemental cıva (Hg^0) (metalik cıva ya da cıva buharı olarak ta bilinir), inorganik cıva ve organik cıva bileşikleri (metilcıva ($MeHg$), etilcıva, fenilcıva) gibi çeşitli formlarda bulunur ve her form farklı fizikokimyasal özelliklere ve toksisite profiline sahiptir (Holmes ve ark. 2009). Hg^0 ve $MeHg$, nörotoksik iken, inorganik cıva tuzları ise nefrotoksiktir (Carocci ve ark. 2014).

Çevrede bulunan Hg, daha çok Hg^0 ve inorganik cıva bileşikleri halindedir (ATSDR 1999). $MeHg$, suda yaşayan anaerobik sülfat indirgeyici bakteriler tarafından inorganik cıvanın biyometilasyonu sonucu meydana gelir (Carocci ve ark. 2014). Besin zincirinde biriken Hg formu $MeHg$ olup inorganik cıva besin zincirinde hiçbir şekilde birikmez (ATSDR 1999). İnorganik cıva için belirlenen geçici tolere edilebilir haftalık alım (PTWI) değeri 4 $\mu g/kg$ iken, $MeHg$ için bu değer 1.6 $\mu g/kg$ kadardır (JECFA 2011). Hg^0 ve inorganik cıva bileşikleri, IARC (1993) tarafından insanlar için kanserojen olarak belirtilmeyen Grup 3 olarak sınıflandırılırken, $MeHg$ bileşikleri ise insanlar için kanserojen olması olası Grup 2B olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca Hg, ATSDR'nin (2019) tehlikeli maddeler öncelik listesinde en toksik 3. madde olarak yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2008) tarafından içme sularında total Hg için belirlenen maksimum limit 1 $\mu g/L$ iken, inorganik cıva için bu değer 6 $\mu g/L$ olarak belirlenmiştir. USEPA (2018)

tarafından inorganik cıva için içme sularında belirlenen maksimum limit ise $2 \mu\text{g}/\text{L}$ dir.

4.1. Toksikokinetik

Hg^{0} 'ın birincil absorpsiyon yolu, pulmoner alveolar membranlardan kolay bir şekilde geçerek dolaşıma giren, kırmızı kan hücreleri, karaciğer ve beyin de dahil olduğu birçok dokuya dağılan buharın solunmasıdır (Clifton 2007). Solunan cıva buharının yaklaşık olarak %80'i akciğerlerden kolayca emilir, hızla kana yayılır ve vücudun tüm organlarına dağılır (Park ve Zheng 2012). Buhar yoluyla kana bu hızlı difüzyonun nedeni, Hg^{0} 'ın yüksüz, yağda kolay çözünen bir yapıya sahip olmasından kaynaklanır (Clifton 2007). Oral yolla alınan Hg^{0} 'ın gastrointestinal kanaldan emilimi oldukça zayıftır (Counter ve Buchanan 2004, Park ve Zheng 2012). Gastrointestinal kanaldan düşük oranda emiliminden dolayı Hg^{0} 'ın yutulmasından sonra herhangi önemli bir toksikolojik etki görülmemiştir. Hg^0 yüksek oranda lipofilik olduğundan vücuda hızla dağılır. Böylece kan-beyin bariyeri ve plasenta bariyerinin yanı sıra hücrel ve hücre içi organel membranlarının lipid katmanlarını da geçebilir (Park ve Zheng 2012). Hg^0 esas olarak dışkı ve idrarla inorganik form halinde atılır (Holmes ve ark. 2009).

İnorganik cıva yutulduktan sonra esas olarak duodenumdan zayıf bir şekilde emilir (Meadows-Oliver 2012). Genellikle plazmada serbest formda bulunur (Rebelo ve Caldas 2016). Düşük lipofilik özellikleri nedeniyle kan-beyin bariyeri ve plasenta bariyerini kolaylıkla geçemezler (Holmes ve ark. 2009). İnorganik cıva bileşiklerinin ana hedef organı böbreklerdir (Park ve Zheng 2012). İnorganik cıva vücut dokularında metillenemez ancak gastrointestinal mikroorganizmalar tarafından MeHg^+ 'ye dönüştürülürler (Counter ve Buchanan 2004). İnorganik cıva esas olarak idrar ve dışkı yoluyla (yüksek maruziyette idrarla atılım baskın) atılırken daha az oranda nefes, ter, tükürük ve süt yoluyla da atılabilir (Holmes ve ark. 2009).

Oral maruziyet, MeHg için esas yoldur (Risher ve ark. 2002). MeHg ile kontamine gıdaların yenilmesinin ardından, yaklaşık olarak %95 oranında gastrointestinal kanaldan emilir (Clifton 2007). Lipofilik yapıda olduğundan tüm vücuda dağılım gösterir (Counter ve Buchanan 2004). Absorbe edilen MeHg , hepatik portal ven aracılığıyla karaciğere gider. Karaciğerde, GSH yoluyla konjuge safraya salgılanır ve daha sonra safradaki düşük molekül ağırlıklı protein olmayan sülfhidril gruplarına bağlanıp hepatik portal ven aracılığıyla kan dolaşımına girerek safra tuzları halinde duodenuma geçmesi için safra kesesi ya da safra kanallarına atılır. Bağırsak duvarı yoluyla yeniden emilerek enterohepatik sıklusa uğrar (Risher ve ark. 2002). MeHg , bağırsak

mikroflorası tarafından gastrointestinal lumen içerisinde inorganik forma dönüştürülür ve böylece yeniden emilim azalır ve dışkı ile atılım oranı artar (ATSDR 1999). Oluşan inorganik form, ağırlıklı olarak MSS'de birikim gösterir (Carocci ve ark. 2014). Emilen MeHg daha sonra GSH ve sistein protein gruplarına kovalent bağlarla bağlanarak yaklaşık %10'u beyne girer, %5'i ise kanda kalır ve geri kalanı vücudun diğer kesimlerine dağılmaktadır (Meadows-Oliver 2012, Rice ve ark. 2014). MeHg, yaklaşık %90 oranında dışkıyla ve yaklaşık %10 kadarı da idrar yoluyla vücut yükünün %1'i oranında inorganik formda atılırken yine inorganik formda eser oranda nefes, ter, tükürük ve süt yoluyla da atılır (Holmes ve ark. 2009, Rice ve ark. 2014).

4.2. Klinik Belirtiler

Cıva buharına yüksek düzeylerde akut maruziyet hafıza kaybı, aşırı duyarlılık, refleks kaybı gibi sinirsel belirtilere, akut tubuler nekroz ve akut böbrek yetmezliğinin dahil olduğu böbrek hasarı, akut nekrotizan bronşitisin dahil olduğu pulmoner sistem hasarı ve hatta ölüme neden olabilir (Clifton 2007, Park ve Zheng 2012). Kronik maruziyette toksik etkilerin görüldüğü ana hedef organlar beyin ve böbreklerdir. Hg⁰ zehirlenmesinin en erken nörolojik belirtisi tremordur. Semptomlar arasında baş ağrısı, uykusuzluk, halüsinasyonlar, stomatitis, gingivitis, periferik nöropati, otonom disfonksiyon, aşırı terleme ve ataksi yer alır. Kronik Hg⁰ maruziyetinde, Hg⁰, bağışıklık sistemini etkileyerek alerji ve otoimmünite gelişimine neden olabilecek enfeksiyon, kanser ve immün bozukluğa karşı direncin azalmasına neden olur (Park ve Zheng 2012).

Hg tuzları, aşırı derecede koroziv ve iritan etkili olup yüksek düzeylerde akut maruziyeti, gastrointestinal sistemde koroziv hasar nedeniyle şiddetli gastrointestinal semptomlar, ağız mukozasında koyulaşma ve stomatitis, göğüs ağrısı ve böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Ciltte dermatit ve koroziv yanıklar, tırnak renklerinin solması ve mukoz membranların korozyonuna neden olabilir. Ana hedef organı böbrek olduğu için kronik semptomları arasında hematüri ve anüri ile şiddetli vakalarda nefritik sendroma dönüşebilen poliüri ve proteinüri yer alır (Park ve Zheng 2012).

MeHg'nin neden olduğu nörotoksisitede rol oynayan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır, ancak kalsiyum ve glutamat homeostazisinde bozukluk ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin nörotoksisite üzerinde rol oynadığı tahmin edilmektedir (Rebelo ve Caldas 2016). Yaşamın erken dönemlerinde geri dönüşü olmayan nörotoksik etkilere sebep olması nedeniyle en büyük endişe kaynağıdır (Llop ve ark.

2015). Bilinen bir teratojen olan MeHg'nin, hem plasenta hem de kan-beyin bariyerini geçme yeteneği sayesinde, beyin ve beyincikte nöronal ve glial hücre kaybı oluşturarak ciddi nörolojik hasarlara sebep olur (Clifton 2007). MeHg'ye yüksek düzeyde maruziyet sonucunda sağırılık, körlük, serebral palsy, zeka geriliği ve felçler oluşabilir. Düşük maruziyet seviyelerinde ise öğrenme ve dikkat eksikliği gibi nörogelişimsel bozukluklar görülebilir (Counter ve Buchanan 2004).

MeHg zehirlenmesi, Minamata hastalığı olarak da tanımlanır (Clifton 2007). Minamata hastalığı (MeHg Zehirlenmesi) ilk olarak 1953-1956 yılları arasında Japonya'nın Kumamoto Eyaleti, Minamata Körfezi çevresinde ortaya çıkmıştır. 1959 yılında, Japonya Kumamoto Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bir grup araştırmacı, hastalığın Minamata Körfezi'nden büyük miktarda MeHg ile kontamine olmuş balık ve kabuklu deniz ürünlerinin yenilmesinden kaynaklandığını ortaya koymuşlardır. Klinik belirti ve semptomları arasında, ekstremitelerin distal kısmında duyu bozukluk, ataksi, görme alanlarının bilateral konstrikt daralması, yürüme ve konuşma bozukluğu, kas güçsüzlüğü, tat ve koku kaybı, titreme, anormal göz hareketleri, işitme kaybı ve mental bozukluklar yer almaktadır (Eto 2000).

4.3. Tedavi

Tedavi; dekontaminasyon, destekleyici tedavi ve şelasyon adımlarını kapsar. Ciltteki Hg bileşiklerini uzaklaştırmak için su ve sabun kullanılmalıdır. Hg zehirlenmesinde formuna bakılmaksızın şelasyon tedavisi yapılmalıdır. Şelatör olarak, Dimerkaprol (MeHg zehirlenmelerinde beyin seviyelerini arttırdığı ve MSS semptomlarını şiddetlendirdiği için kontrendikedir), D-penisilamin, MeHg zehirlenmesinde kan ve beyin Hg seviyelerini düşürüp idrar ve dışkı ile atılımı arttırdığı için N-asetil-D, L-penisilamin, doku düzeylerini düşürüp organik ve inorganik cıva atılımını arttırdığı, eritrositler ve hepatositler tarafından MeHg'nin alımını neredeyse tamamen inhibe ettiği için DMSA, Hg buharı ve inorganik cıva tuzlarıyla zehirlenmelerde DMPS ve L-sistein kullanılabilir (Graeme ve ark. 1998). Diyetle selenyum ve vitamin E takviyesi, Hg toksisitesine karşı bir miktar koruma sağladığı da bildirilmiştir (Bampidis ve ark. 2013). Selenyum, dokuda daha az toksik olan bir seleno-Hg kompleksi oluşturarak Hg'nin bazı olumsuz etkilerini engeller (Houston 2011).

5. Demir (Fe)

Temel bir iz element olan Fe, çeşitli metabolik reaksiyonlarda katalizör olarak yer alır. Hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar ve diğer proteinle-

rin bir bileşeni olarak oksijenin taşınması, depolanması ve kullanılmasında önemli bir rol oynar (Meshref ve ark. 2014).

5.1. Toksikokinetik

Fe diyetle ya hem Fe (hayvansal dokularda hemoglobin ve miyoglobinden gelen ferröz Fe) ya da hem olmayan Fe (ağırlıklı olarak ferrik oksitler ve tuzlar, ferritin ve laktoferrin) olmak üzere iki formda bulunur ve her ikisi de bağırsak epitelinde kullanılabilir (Anderson ve ark. 2009, Shander ve ark. 2009). Diyetteki hem olmayan Fe'nin çoğu ferrik formdadır ve kullanılmadan önce ilk olarak enterositlerin lümen yüzeyinde bulunan duodenal sitokrom b (Dcytb) tarafından ferrik formdan (Fe^{+3}) ferröz forma (Fe^{+2}) indirgenir (Anderson ve ark. 2009, EFSA 2015a, Shander ve ark. 2009). Dcytb, bu kimyasal indirgemede rol oynayan bir transmembran ferriredüktazdır (Ghio 2009).

Fe emilimi esas olarak duodenumda gerçekleşir (EFSA 2015a). Ferröz Fe daha sonra divalent metal transporter 1 (DMT1) aracılığıyla duodenal enterositlerin apikal membranı boyunca içine aktararak bağırsak lümeninden emilir (Ghio 2009, Shander ve ark. 2009). Ferröz Fe ferrik Fe'den daha iyi emilir (Albretsen 2006). Emilimi takiben bir miktar ferröz Fe enterositlerin içinde ferritin olarak depolanır, ancak Fe vücut için gerekiyorsa bazolateral membran boyunca kan dolaşımına taşınır (Ghio 2009, Shander ve ark. 2009). Geri kalan kısım, enterosit hücre membranında Fe-oksidad hefaestin tarafından ferrik Fe'ye oksitlenir (Shander ve ark. 2009). Enterositlerden plazmaya salınan Fe, ferritin ve transferrin ile kompleksler oluşturur (Albretsen 2006, Shander ve ark. 2009). Hücre dışı boşlukta ve sistemik dolaşımdaki Fe'nin ana taşıyıcısı transferrindir (EFSA 2015a). Transferrin ile kompleks halindeki Fe, vücuttaki Fe depolama yerlerine özellikle de Fe'nin kırmızı kan hücrelerinin üretimine katkıda bulunduğu kemik iliğine taşınır (Albretsen 2006, Brissot ve ark. 2012). Transferrine bağlı Fe'nin yaklaşık %80'i hemoglobin sentezi için kullanılır (EFSA 2015a). Transferrin-Fe kompleksi, portal sistem yoluyla karaciğere gelerek burada hepatositler ve makrofajlar üzerindeki transferrin reseptörlerine bağlanır (Shander ve ark. 2009). Karaciğer, Fe için sistemik gereksinimlerin sensörü ve Fe'nin bağırsaktan emiliminin ve periferik organlara ve dokulara dağılımının düzenleyicisi olarak işlev görüp fazla Fe'nin ferritin ve hemosiderin olarak depolandığı önemli bir Fe depolama organıdır (EFSA 2015a, Kohgo ve ark. 2008). Hepatositler, diğer hücrelere kıyasla daha fazla Fe alma özelliğine sahiptirler (Tenenbein 2001). Vücuttaki Fe'nin yaklaşık %20-30'u hepatositlerde ve retikuloendotelial makrofajlarda, ağırlıklı olarak eritroblastlarda hem sentezi için ferritin ve onun bozunma ürünü olan hemosiderin olarak depolanır (Papanikolaou ve

Pantopoulos 2005, Shander ve ark. 2009). Dalak retikuloendotelyal makrofajlar, yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinden Fe'yi geri dönüştürür. Hepatik hormon hepsidin, ferroportinin stabilitesini düzenleyerek bu hücrelerden Fe çıkışını düzenler. Hepsidinin hepatositler tarafından sentezi ve salgılanması, vücuttaki Fe seviyelerinin yanı sıra, inflammasyon, ER stresi, eritropoez ve hipoksi gibi dolaylı olarak Fe metabolizmasını etkileyen durumlardan etkilenir (Pantopoulos ve ark. 2012). Hücrelere giriş, transferrine bağlı Fe'nin reseptör aracılı endositozu ile gerçekleşir (Tenenbein 2001).

Fe metabolizmasının benzersiz bir özelliği ise neredeyse tamamen Fe atılımının olmamasıdır (Albretsen 2006). Vücuttan Fe'nin atılması için aktif bir mekanizma olmadığından progresif bir vücut Fe birikimi kolayca meydana gelir (Kohgo ve ark. 2008). Aşırı Fe dozlarından sonra bile Fe kaybı önemli oranda artmaz. Fe kaybının çoğu memelilerde fizyolojik olarak gastrointestinal hücrelerin kaybı ve menstrual kan kaybıyla ortaya çıkar (Albretsen 2006).

5.2. Klinik Belirtiler

Yüksek düzeylerde Fe alımının birincil etkisi olarak gastrointestinal sistem bozuklukları ortaya çıkar (NRC 2005). Aşırı dozda Fe alımından sonra kusma, diyare ve gastrointestinal kanama ve ülserasyon gibi bozukluklar görülürken birkaç gün içerisinde bu durum şok, metabolik asidoz, karaciğer sirozu, pıhtılaşma bozuklukları, hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps, böbrek yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilir. Ayrıca ileriki safhalarda letarji, hepatik ensefalopati, koma, nöbet ve tremor gibi MSS bozuklukları da gelişebilir (Albretsen 2006, Goyer ve Clarkson 1996).

Fe, elektron taşıma zincirine müdahale ederek oksidatif fosforilasyonu bozar (Albretsen 2006). Oksidatif fosforilasyonun serbest Fe tarafından bozulması nedeniyle, ferröz Fe, hidrojen iyonlarını açığa çıkaran ferrik Fe'ye dönüşür ve böylece metabolik asidoz şekillenir (Jaishankar ve ark. 2014). Oluşan metabolik asidoz ve karaciğer hasarı sonucunda uyuşukluk, tremorlar, nöbetler ve koma gibi MSS bozuklukları oluşabilir (Albretsen 2006). MSS fonksiyonları için temel bir element olan Fe'nin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Friedreich ataksisi ve diğer bozukluklar gibi nörolojik hastalıklarda dejenerasyona uğrayan beyin bölgelerinde sıklıkla biriktiği bildirilmiştir (Sipe ve ark. 2002). Serbest Fe, laktik asit birikiminin neden olduğu sistemik metabolik asidozun yanı sıra serotonin ve histamin salınımını uyurarak şoka yol açar (Albretsen 2006).

5.3. Tedavi

Yüksek dozlarda Fe alan hayvanlarda gastrointestinal dekontaminasyon yapılmalıdır. Bu amaçla kusabilen hayvanların kusturulması (%3'lük hidrojen peroksit) ve mide lavajı fayda sağlar. Asit-baz dengesini yeniden sağlamak ve şoku engellemek için sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalıdır. Vücuttaki aşırı Fe için tercih edilen şelatör olan deferoksamin serum Fe konsantrasyonlarını düşürmede etkili olan tek şelatördür (Albretsen 2006).

6. Kadmiyum (Cd)

Hem doğal süreçler (volkanik emisyonlar ve kayaların ayrışması gibi) hem de antropojenik faaliyetler, çevrenin ve dolayısıyla besin zincirinin Cd tarafından kontaminasyonuna katkıda bulunmaktadır (EFSA 2009). Havadaki Cd'nin atmosferik birikimi ve Cd içeren gübrelerin ve kanalizasyon atıklarının çiftlik arazisine uygulanması, toprakların kontaminasyonuna ve insan ve hayvan tüketimi için yetiştirilen ürünler tarafından Cd'nin yüksek oranda alınmasına neden olurlar. Topraktan bitkiye transfer oranlarının yüksek olması nedeniyle diyet, çevresel Cd'ye maruziyetin ana kaynağıdır (Sarkar ve ark. 2013). Çevrede yaygın olarak görüldüğü için hayvan yemlerinin Cd ile kontaminasyonu tamamen önlenemez (EFSA 2004). Avrupa Birliği Komisyon Yönetmeliği (2002) ve Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Yemlerde İstenmeyen Maddeler Hakkında Tebliğe (2014) göre nem içeriği %12 olan tam yemlerde Cd için kabul edilebilir mevcut sınır sığırlar için 1 mg/kg olarak belirlenmiştir. WHO (2017) tarafından içme sularında ise Cd için maksimum izin verilebilir konsantrasyon değeri 3 µg/L'dir. USEPA (2018), Ulusal Birinci İçme Suyu Yönetmeliğinde belirtilen Cd için içme suyundaki maksimum kontaminant seviyesini 5 µg/L olarak belirlemiştir.

Cd, çoklu organ toksisitesi ve uzun biyolojik yarı ömrü nedeniyle çevredeki en toksik elementlerden biri olarak kabul edilir (Lane ve ark. 2015). Gıda Katkı Maddeleri FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi (JECFA) (2010), gıdalarda Cd için PTWI değerini 7 µg/kg olarak belirlemiştir. Cd ve bileşikleri, IARC (2012) tarafından insanlar için kanserojen olarak belirtilen Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır.

6.1. Toksikokinetik

Cd'ye maruziyet kimyasal formuna bakılmaksızın inhalasyon, oral ve dermal yollarla gerçekleşir. Ancak emilim, esas olarak oral ve inhalasyon maruziyet yoluyla gerçekleşir (ATSDR 2012a). Maruz kaldıktan sonra emilen Cd miktarı, vücuda giriş yoluna bağlı olarak değişir. Yutulan Cd'nin yaklaşık

%3-10 kadarı gastrointestinal kanaldan emilirken, solunan Cd'nin %50'si emilir (Joseph 2009).

Gastrointestinal sistemden Cd'nin vücuda girişi, kendine özgü bir taşıma mekanizması yoluyla gerçekleşmeyip kalsiyum da dahil olmak üzere diğer elementlerin taşıma mekanizmalarını kullanarak gerçekleşir (Lane ve ark. 2015). Cd iyonları, enterositlerin sırasıyla bazolateral ve apikal membranlarında bulunan DMT1 ve metal taşıyıcı protein 1 (MTP1) gibi taşıyıcılar tarafından bağırsağa alınır. Bağırsaklardan kalsiyum emilimine aracılık eden kanal benzeri kalsiyum taşıyıcısı (CaT1) da, Cd'nin emilim ve dağılımında rol oynar. Enterositlere alınan Cd, sistein bakımından zengin bir protein olan MT salınımını indükler. MT, Cd'yi bağlama yeteneği sayesinde Cd'nin etkili hücre içi detoksifikatörüdür. Bu durum, Cd maruziyetinden sonra enterositlerde MT tarafından Cd'nin tutulmasını sağlar ve böylece sistemik dolaşıma girebilecek olan Cd miktarı azalır. Bununla birlikte MT, dokuda Cd tutulmasında rol oynayarak vücutta Cd'nin uzun biyolojik yarı ömründen sorumludur (Arroyo ve ark. 2012, Jancic ve Stosic 2014, Kurowska ve Bal 2010). Bağırsaklardan emilen Cd'nin çoğu öncelikle karaciğere portal dolaşım yoluyla, esas olarak da albümine bağlı olarak gönderilir ve burada sinüzoidal kılcal damarlardan hepatositlere alınır (Arroyo ve ark. 2012). Hepatositlere Cd alımı, DMT1, ZIP8 ve ZIP14 gibi sinüzoidal membran taşıyıcıları tarafından sağlanır. Daha sonra Cd, onu bağlayan ve hücrede onun toksik etkilerini tamponlayan MT sentezini indükler (Rani ve ark. 2013). Cd'nin tiyol ligandlarına yüksek affinite ile bağlanmayı tercih etmesine rağmen, bu proteinler tarafından bağlanmasının sebebi, kan dolaşımında tiyol ligandlarının düşük oranda mevcut olmasıdır. Bu bağlanma, Cd iyonlarının karaciğere kolay ve hızlı bir şekilde taşınmasını sağlar (Kurowska ve Bal 2010).

MT, karaciğerde biriken Cd ile hepatik sitozolde birleşerek kadmiyum-metalloprotein kompleksi (CdMT) komplekslerini oluşturur ve onu inert hale getirir. Oluşan CdMT kompleksi, karaciğerden kan dolaşımına salınarak doku ve organlara dağılım gösterir (Rani ve ark. 2013, Sarkar ve ark. 2013).

Cd dağılımının en önemli özelliği, plazmadaki tüm Cd'nin proteinlere veya diğer moleküllere bağlı olmasıdır. Dolaşımdaki Cd, ya MT gibi spesifik metal bağlama proteinlerine sıkıca bağlanabilir ya da albümin, aminoasitler veya GSH ve sistein gibi düşük molekül ağırlıklı sülfhidril proteinleri ile bağlantılı olabilir (Rani ve ark. 2013). Cd daha sonra esas olarak GSH'ye bağlı olarak safra ile atılır ya da CdMT olarak plazmaya salınır. Yeniden dağılım karaciğerden gerçekleşir (EFSA 2009). Maruziyet yoluna bakılmaksızın emiliminden sonra, Cd vücutta geniş çapta dağılım gösterir (ATSDR 2012a).

Cd'yi depolayan organlar arasında testis, dalak, kalp, akciğerler, timus, tükrük bezleri, epididimis ve prostat yer alır ancak vücutta bulunan Cd'nin yaklaşık %50'si yüksek MT konsantrasyonlarına sahip olmaları nedeniyle karaciğer ve böbreklerde depolanır (Joseph 2009). Emilen Cd'nin atılımı çok yavaş bir şekilde esas olarak idrar ve dışkı yoluyla gerçekleşir (ATSDR 2012a). Emilen Cd'nin vücuttan zayıf atılımı, kanda, böbreklerde, karaciğer ve diğer organlarda aşırı birikimi nedeniyle 15-30 yıl kadar uzun bir biyolojik yarılanma ömrüne sahiptir (Jancic ve Stosic 2014).

6.2. Klinik Belirtiler

Akut Cd toksisitesi şiddetli karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, bilinç kaybı, pnömoni ve akut akciğer ödemini ile karakterize olup 24 saat içerisinde veya karaciğer ve böbrek hasarını takiben 1-2 hafta sonra ölüme yol açar (Hossein-Khannazer ve ark. 2019, Pan ve ark. 2010).

Cd böbreklerdeki D vitamini metabolizmasını bozarak bağırsaklardan kalsiyum emilimini ve kolajen metabolizmasını etkiler ve sonucunda osteomalazi veya osteoporoz gibi bozukluklar ortaya çıkabilir (ATSDR 2012a, Bernhoft 2013). Kemik korteksinde inceltme, trabeküler kemik kaybı, epifiz kırıkdağında osteosit sayısında azalma ve iskelet deformiteleri sonucunda kemik kırılmalarına yol açar (Rafati Rahimzadeh ve ark. 2017). Cd'nin osteoblastik aktiviteyi engellemesi kemikteki mineral yoğunluğunun azalmasına ve kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur (ATSDR 2012a).

Cd'nin insanlarda en sık görülen kronik toksik etkisi, proksimal tubuler nekroz ve proteinüri ile karakterize olan kronik nefropatidir (Waalkes 2003). Şiddetli Cd maruziyeti, glikozüri, aminoasidüri, hiperfosfatüri, hiperkalsiüri, poliüri gibi komplikasyonlar ile karakterize nefrotoksositeye neden olur ve glomeruler filtrasyon hızını azaltır (Rafati Rahimzadeh ve ark. 2017).

Endokrin bozucu bir madde olarak bilinen Cd, erkeklerde testiküler ödem, kanama ve nekroz, spermatogenez bozukluğu ve kısırlığa neden olurken dişilerde hormon düzeylerinde dengesizlik, oogenez bozukluğu, ektopik gebelik veya abortlara neden olabilir (Kurowska ve Bal 2010, Rani ve ark. 2013). İntoksikasyon, hafıza kaybı, koku alma disfonksiyonu, dikkat eksikliği, Parkinson, Alzheimer ve Huntington hastalıkları gibi nörodejeneratif bozukluklara da neden olabilir (Rafati Rahimzadeh ve ark. 2017).

6.3. Tedavi

Cd'nin yutulmasından sonra kusturulmasının sağlanması önerilse de, konsantre Cd solüsyonları kostik olabileceğinden özefagus hasarı meydana

gelebilir. Gastrointestinal sistemden eliminasyonu arttırmak için sorbitol veya magnezyum sülfat gibi katartiklerin uygulanması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, emilmemiş Cd'nin bağlanması için aktif kömürün uygulanması da etkili olabilir. DMSA gibi Cd'yi kenetleyen ve Cd yükünü azaltan bazı bileşiklerin ağızdan uygulanması, Cd'ye akut oral maruziyetin ardından emilimini azaltmaktadır (ATDSR 2012a).

7. Krom (Cr)

Cr, endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılan ve insanlarda ciddi sağlık etkilerine neden olabilen bir elementtir. Çevrede esas olarak altı değerlikli Cr (Cr (VI)) ve üç değerlikli Cr (Cr (III)) olmak üzere iki formda mevcuttur (Wang ve ark. 2017). Çevrenin Cr, özellikle de Cr (VI) ile kontaminasyonu, son yıllarda en büyük endişe kaynağı haline gelmiştir (Jaishankar ve ark. 2014). Cr toksisitesi, esas olarak Cr (VI) ile ilişkilidir (Pechova ve Pavlata 2007). Cr (VI)'nın Cr (III)'e göre daha yüksek toksik etkiye sahip olması, daha yüksek redoks potansiyeline sahip olması ve hücrelere girme yeteneğinden kaynaklanır (ATSDR 2012b). IARC (1987), Cr (VI)'yı insanlar için kanserojen olarak sınıflandırırken (Grup 1), metalik Cr ve Cr (III) bileşiklerini insanlar için kanser etkisi olmayan Grup 3 olarak sınıflandırmıştır.

7.1. Toksikokinetik

Genel popülasyon için, gıda, Cr maruziyetinin başlıca kaynağıdır (EFSA 2014). Ancak solunum yoluyla maruz kalınan Cr'nin emilimi, gastrointestinal sistemden daha yüksektir. Oral yolla alınan Cr'nin ana emilim yeri jejunumdur (ATSDR 2012b). Cr (III), maruziyet yoluna bakılmaksızın zayıf bir şekilde absorbe edilirken Cr (VI) daha kolay bir şekilde absorbe edilir (Ray ve Ray 2009). Çünkü kromat olarak bilinen aktif Cr (VI) formu, yapısal olarak sülfata benzer ve bu nedenle, sülfat taşıyıcıları tarafından kırmızı kan hücreleri de dahil olmak üzere hücre zarlarına kolayca nüfuz eder (Achmad ve ark. 2017).

Cr (VI) spesifik olmayan anyon kanallarından kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hücrelere girerken, Cr (III) pasif difüzyon veya fagositoz yoluyla girebilir (Gad 2014, Shekhawat ve ark. 2015). Tüm hücre türleri Cr (VI)'yı alabilir ve Cr (III)'e indirgeyebilir (McLean ve ark. 2012). Cr (VI) hücrelere alındığında, GSH ve sistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller ve askorbat gibi antioksidanlar yoluyla son ürün olarak Cr (III)'e indirgenir (McLean ve ark. 2012, Shekhawat ve ark. 2015, Wang ve ark. 2017). Karaciğer, böbrek, dalak ve kemik diğer organlara kıyasla daha fazla Cr konsantrasyonuna sahiptir (Shekhawat ve ark. 2015). Cr (III)'ün büyük bir kısmı

idrarla atılırken, Cr (VI)'nın çoğunun vücutta kalması aralarındaki önemli bir farktır (Achmad ve ark. 2017).

7.2. Klinik Belirtiler

İnsanlarda Cr (VI)'nın akut oral maruziyeti, karın ağrısı, gastrointestinal ülserasyon, kanama ve nekroz, kusma ve kanlı ishal dahil olmak üzere mideyle ilgili olumsuz etkilere neden olur (ATSDR 2012b). Cr (VI) ile oluşan akut zehirlenmede, böbrek yetmezliği ile karakterize akut renal tübüler nekroz oluşabilir (Pechova ve Pavlata 2007). Ayrıca, kemik oluşumunu etkileyen güçlü bir teratojendir (Gad 2014). Kronik maruziyet, testis ve epididimal fonksiyonları bozarak, sperm kalitesinde azaltarak ve yumurtalıklarda atrofik değişikliklere sebep olarak fertilitte üzerinde olumsuz etkilere yol açar (Żarczyńska ve Krzebietke 2020).

Cr (VI) bileşiklerinin dermal temasına bağlı maruziyeti, alerjik kontakt dermatitis, dermal nekroz ve dermal korozyona neden olurken inhale edilmesi nazal irrtiasyon ve ülserasyonu, nazal septum perforasyonu ve kulak zarının delinmesi, astım, bronşit, pnömoni, karaciğer ve larinks inflamasyonu ve bronkojenik karsinom insidansının artmasına neden olur (EFSA 2014, Shadreck ve Mugadza 2013). Gıda yoluyla aşırı Cr alımı ciddi olumsuz etkilere neden olduğundan tolere edilebilir üst alım seviyesi oluşturulmamıştır (IOM 2001).

8. Kurşun (Pb)

Pb en toksik ağır metallere biri olup artan kentleşme ve sanayileşme nedeniyle gıda kaynaklarındaki düzeyi günden güne artmaktadır (Ismail ve ark. 2017). Besin zincirine kolayca girebilmesi, herhangi bir biyolojik işleme hizmet etmemesi ve kümülatif özellikte olmasından dolayı insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri açısından en çok endişeye neden olan elementler arasında olduğu kabul edilir (Ataro ve ark. 2008). Pb toksisitesi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur (Mitra ve ark. 2017). En düşük kan seviyelerinde bile ciddi yan etkilerle ilişkili olduğundan, Pb için herhangi bir minimum risk seviyesi (MRL) değeri belirlenmemiştir (ATSDR 2020). En önemli toksik etkisi MSS üzerine olup özellikle de çocuklarda zihinsel ve davranış bozuklukları, öğrenme yeteneğinde azalma gibi olumsuz durumlara sebep olabilir (Çakır ve Yarsan 2021). Çocukların daha duyarlı olması ve tek besin kaynaklarının süt olması sebebiyle Türk Gıda Kodeksi (TGK) Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğinde (2008) belirtilen çiğ sütte Pb için belirlenen maksimum kalıntı limiti 0.02 mg/kg'dır. Ayrıca halk sağlığını korumak ve

içme suyundaki Pb'ye maruziyeti azaltmak için 1991 yılında USEPA (2019) tarafından Kurşun ve Bakır Kuralı'nı (LCR) oluşturmuştur. Bu kurala göre içme sularındaki Pb ve Cu'nun maksimum seviyeleri sırasıyla 0.015 mg/L ve 1.3 mg/L olarak belirlenmiştir.

Pb, ATSDR'nin (2019) tehlikeli maddeler öncelik listesinde 2. toksik madde olarak yer almaktadır.

Pb hem organik hem de inorganik formlarda bulunur (Bampidis ve ark. 2013). İnorganik Pb bileşikleri, IARC (2006) tarafından insanlar için kanserojen olma olasılığı yüksek Grup 2A olarak sınıflandırılmıştır.

8.1. Toksikokinetik

Pb, vücuda sindirim, solunum ve deri yoluyla girer (Papanikolaou ve ark. 2005). Pb'nin gastrointestinal sistemden emilmesi, konakçı özellikleri, yaş, fizyolojik durum, beslenme durumu ve yutulan maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır (Bampidis ve ark. 2013, Patrick 2006, Tchounwou ve ark. 2012). Pb'nin gastrointestinal sistemden emilim oranı gençlerde (%40-50) yetişkinlere göre (%3-10) daha yüksektir (ATSDR 2020). Yüksek emilim oranına sahip olmalarından dolayı gençler Pb zehirlenmesine yetişkinlere göre daha duyarlıdır (Bampidis ve ark. 2013). Pb'nin çocuklardaki toksisitesinin yetişkinlere göre daha fazla olmasının diğer bir nedeni ise dokularının daha yumuşak olmasıdır (Wani ve ark. 2015). Yumuşak dokuların daha fazla Pb'yi emmesi nedeniyle yetişkinlerde, vücuttaki toplam Pb miktarının yaklaşık %94'ü kemiklerde ve dişlerde bulunurken, bu oran çocuklarda yaklaşık %73 kadardır (ATSDR 2020, Wani ve ark. 2015). Bu sebeple iskelet sistemi vücuttaki birincil Pb deposu olarak görev görür (Mitra ve ark. 2017).

Pb'nin vücuttaki ilk dağılımı, dokulara giden kan akışına bağlıdır (Papanikolaou ve ark. 2005). Solunan Pb'nin yaklaşık olarak %35-40 kadar akciğerlerde birikir ve bu oranın %50'si kadarı emilerek sistemik dolaşıma girer (Boskabady ve ark. 2018). Dolaşımdaki Pb'nin yaklaşık %99'u eritrositlere bağlanır ve geri kalanı ise plazma ve serumda bulunur (Boskabady ve ark. 2018, Papanikolaou ve ark. 2005). Karaciğerin yumuşak dokulardaki en yüksek Pb deposu olduğu ve onu böbreğin takip ettiği bilinmektedir (Omobowale ve ark. 2014).

Pb, fosfat ile oldukça kararlı kompleksler oluşturur (Pb'nin %95'inden fazlası iskelet sisteminde çözünmez fosfat olarak birikir) ve kalsiyumun yerini alarak kemik büyümesi ve yeniden şekillenme sırasında meydana gelen normal mineralizasyon sürecinde kemikte birikir (ATSDR 2020, Papanikolaou ve ark. 2005). Pb ile kontamine yemlerle beslenen süt ineklerinin vü-

cuğu, Pb'ye karşı biyolojik bir filtre görevi görür ve alınan Pb'nin süt yerine kemik dokusuna geçişi sağlanır (Ziarati ve ark. 2018). Pb'ye maruz kalma durumu hali hazırda kesilse bile, özellikle gebelik, emzirme ve osteoporoz gibi fizyolojik veya patolojik kemik demineralizasyonu dönemlerinde Pb, iskeletten kademeli olarak kan dolaşımına geri salınır (Bampidis ve ark. 2013). Pb mobilizasyonu ve kemiklerde depolanması yaş, ırk, gebelik, doz, maruziyet yolu gibi birçok faktöre bağlıdır (Assi ve ark. 2016). Pb'nin farklı kemik bölgelerinde depolanması yaşa bağlı bir durumdur (Patrick 2006). Kemik içinde Pb'nin kortikal kemik ve trabeküler kemik olmak üzere iki ana depolama alanı vardır (Sharma ve ark. 2014). Bebeklik ve çocukluk dönemlerinde Pb, yeniden şekillenen en aktif bölge olduğu için trabeküler kemikte, yetişkinlerde ise hem trabeküler hem de kortikal kemikte depolanır. Yetişkinler tarafından Pb yükünün çoğu kortikal kemik ve dişlerde depolanmasına rağmen trabeküler kemikte kısmen değişken depolanır ve emilmenin yanı sıra difüzyon yoluyla da kan dolaşımı ve yumuşak dokulara geri salınır (Patrick 2006).

Maruziyet yoluna bakılmaksızın emilen Pb, oldukça yavaş bir şekilde esas olarak idrar ve dışkı yoluyla vücuttan atılır; ter, tükürük, saç ve tırnaklar, anne sütü ve seminal sıvılar diğer atılım yollarıdır (ATSDR 2020, Papanikolaou ve ark. 2005). İnorganik Pb metabolize edilemez ve değişmeden idrarla atılır (Boskabady ve ark. 2018). Pb'nin biyolojik yarı ömrü kanda 30-60 gün arasıdayken kemiklerde ise yaklaşık olarak 27 yıl kadardır (El-Bassiony ve ark. 2016, Sharma ve ark. 2014).

8.2. Toksik Etkileri

Pb, vücutta birçok organ üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Ancak, Pb için en kritik hedef organ, özellikle gelişmekte olan beyin olmak üzere MSS'dir (Bampidis ve ark. 2013). Pb'nin nörotoksik etkilerinin en önemli nedenlerinden birisi, kalsiyumla rekabet etmesi ve onun etkilerini taklit etmesidir (Patrick 2006).

Pb, hem akut hem de kronik intoksikasyona neden olan nörotoksik bir madde olarak kabul edilir (El-Bassiony ve ark. 2016). Akut maruz kalma durumunda iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, uykusuzluk, dikkat dağınıklığı, sinirlilik, hafıza kaybı, donukluk, artrit ve halüsinasyon gibi belirtiler meydana gelir (Jaishankar ve ark. 2014, Tchounwou ve ark. 2012). Pb zehirlenmesinin en önemli belirtisi akut ensefalopatidir ve semptomları arasında kusma, ataksi, nöbet, papilödem, bilinç kaybı ve koma yer almaktadır (Papanikolaou ve ark. 2005). Gastrointestinal etkiler arasında abdominal kolik ve ağrı, mide bulantısı, kusma, ishal ve kabızlık bulunur (ATSDR 2020). Kronik maruziyet durumunda psikoz, disleksi (öğrenme güçlüğü),

kısa süreli hafıza ve konsantrasyon kaybı, depresyon, agresif davranışlar, koordinasyon bozukluğu, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, konuşma bozukluğu, anksiyete, yorgunluk, kilo kaybı, hiperaktivite, felç, kas güçsüzlüğü, uyku problemleri gibi bozukluklar ve ölüm meydana gelebilir (Jaisankar ve ark. 2014, Wani ve ark. 2015). Kronik maruziyet durumlarında genellikle yüksek konsantrasyonlarda Pb'nin hedef dokusu kemik doku olup sonrasında böbreklerde birikir (Wani ve ark. 2015).

Pb'nin hematolojik sistem üzerinde iki ana toksik etkisi vardır; birincisi eritrosit ömrünün kısalması, ikincisi hemoglobin biyosentezinin azalmasıdır (Sharma ve ark. 2014). Bu durum, anemi ve hemoglobini ile karakterize edilen akut hemolitik krizin ortaya çıkmasına neden olur (ATSDR 2020). Kadınlarda Pb toksisitesi daha çok kısırlık, erken yaşta menopoz başlangıcı, premature membran rupturu, gebelik hipertansiyonu, preeklampsiya, erken doğum veya abort şeklinde kendini gösterir (Assi ve ark. 2016, ATSDR 2020). Erkeklerde ise sperm bozuklukları, azalmış libido, anormal spermatogenez, anormal prostatik fonksiyonlar, üreme hormonlarının serum konsantrasyonlarında olası değişiklikler ve kısırlık gibi durumlar görülebilir (Assi ve ark. 2016, ATSDR 2020, Wani ve ark. 2015).

8.3. Tedavi

Pb emilimini azaltmak için en önemli müdahale, maruziyet kaynağının belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasıdır. Şelatlayıcı ajanların tümü inorganik Pb'yi bağlayarak vücuttan atılımını artırır (ATSDR 2020). Tedavisinde intramusküler dimerkaprol, oral süccimer (2,3-meso-dimerkaptosüksinik asit) ve intravenöz kalsiyum disodyum EDTA (CaNa₂-EDTA) tuzları kullanılabilir (Wani ve ark. 2015). Kalsiyum ve fosfor takviyeleri, Pb'ye maruz kalma sona erdiğinde Pb'nin iskeletten salınımını geciktirir (Bampidis ve ark. 2013). Hasar özellikle sinir sistemi hücreleri ve dokusunda meydana geldiği için tedavi başarılı olmayabilir. Pb'nin dokularda birikimi tiamin tarafından azaltılabilir (Assi ve ark. 2016).

9. Nikel (Ni)

Ni, vücutta birçok sistem üzerinde olumsuz etkiye neden olan potansiyel toksik elementtir. Maruz kalma yoluna bağlı olarak sistemik, immünolojik, nörolojik, üreme sistemi bozuklukları ve kanser gibi sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. En yaygın olumsuz etkisi alerjik deri reaksiyonlarıdır (Das ve Buchner 2007). Ni bileşikleri, IARC (1990) tarafından insanlar için kanserojen olarak belirtilen Grup I olarak sınıflandırılmıştır.

9.1. Toksikokinetik

Ni'ye maruziyet oral, inhalasyon ve deri yoluyla gerçekleşir (Sivulka 2005). Ni'nin oral yoldan alınması, sistemik emilim ve toksisitesi için en uygun maruz kalma yoludur (Buxton ve ark. 2019). Gıda, Ni'ye maruz kalmanın ana kaynağıdır (ATSDR 2005). Gastrointestinal sistemden Ni'nin absorpsiyonu, kimyasal forma ve dolayısıyla Ni bileşiğinin çözünürlüğüne bağlıdır (EFSA 2020). Suda çözünür Ni bileşikleri, zayıf şekilde çözünen Ni bileşiklerinden daha fazla oranda oral emilime sahiptir (Buxton ve ark. 2019).

Ni, plazmada albümin ve histidine bağlı veya nikeloplazmin olarak adlandırılan bir plazma metalloproteinine bağlı olarak kanda taşınır (Das ve Buchner 2007). Fe alımında gerekli olan kalsiyum kanalları ve iki değerlikli katyon taşıyıcıları (DMT1) aracılığıyla hücrelere taşınır (Zambelli ve ark. 2016). Ni, metal iyonları taşıma sistemleri yoluyla alım, lipofilik Ni bileşiklerin membrandan difüzyonu ve fagositoz olmak üzere üç farklı mekanizma aracılığıyla hücrelere girebilir (EFSA 2015b). Ni emildikten sonra organizmada geniş çapta dağılım gösterir (EFSA 2020). En yüksek Ni konsantrasyonları akciğer, böbrek, kemik, karaciğer, beyin ve endokrin bezlerde bulunur (Duda-Chodak ve Blaszczyk 2008). Ni, kümülatif bir toksik madde değildir ve emilen metalin çoğu hızlı bir şekilde atılır (Das ve Buchner 2007). Gastrointestinal sistemden emilen Ni, maruziyet yoluna veya formula bakılmaksızın idrarla atılırken, emilmemiş olanlar ise dışkı yoluyla atılır (ATSDR 2005, Sivulka 2005).

9.2. Klinik Belirtiler

Akut toksisite, Ni'nin soluma veya gastrointestinal sistem yoluyla emiliminden kaynaklanır (Cameron ve ark. 2011). Akut maruziyetten sonra en çok görülen etkiler gastrointestinal (kusma, ishal ve kramplar) ve nörolojik (baş dönmesi, baş ağrısı ve yorgunluk) semptomlardır (EFSA 2015c). En ciddi toksik etkiler Ni'nin inhalasyonu sonucu ortaya çıkar (Das ve Buchner 2007). Çözünür Ni'nin inhalasyonu, burun ve sinüslerde tahrişe neden olur ve ayrıca koku alma duyusunun kaybolmasına ve nazal septumun delinmesine neden olabilir (Attar 2020). Ni'nin solunması ayrıca akciğer, burun boşluğu ve paranazal sinüs kanserine neden olabilir (Duda-Chodak ve Blaszczyk 2008).

Ni sadece bir alerjen değil aynı zamanda potansiyel bir immunotoksik ajan olup; iki tip immunolojik etkiye neden olur (Das ve Buchner 2007, Zambelli ve ark. 2016). Bunlardan ilki, cilt teması yoluyla ortaya çıkan ve insanlarda Ni toksisitesinin en yaygın formu olan ciltte Ni'ye maruz kalma

sonucunda temas bölgesinde eritem, vezikül oluşumu, kaşıntı ile karakterize alerjik kontakt dermatittir (Blanuša ve ark. 2005, Zambelli ve ark. 2016). En yaygın reaksiyon, temas bölgesinde deri döküntüsüdür (ATSDR 2005). İkincisi ise, genellikle gıda alımından kaynaklanan ve ekzematöz reaksiyonların yanı sıra baş ağrısı, halsizlik, ishal, ateş ve artralji olarak ortaya çıkan sistemik kontakt dermatittir (Zambelli ve ark. 2016).

9.3. Tedavi

Ni zehirlenmesi için önerilen şelasyon tedavisi sodyum dietilkarboditioattır (DDTC) (Blanuša ve ark. 2005).

10. Selenyum (Se)

Se, insan ve hayvanlar için önemli bir elementtir, ancak yüksek miktarlarda maruziyeti toksik etkilere neden olmaktadır (Al-Othman ve ark. 2012).

10.1. Toksikokinetik

Se bileşikleri genellikle gastrointestinal sistemden (yüksek oranda duodenumdan ve az miktarda mideden) kolaylıkla emilir (ATSDR 2003). Se'nin kimyasal formu, emilimi büyük ölçüde etkileyen bir faktör olmasından dolayı Se'nin organik formları, inorganik formlardan daha iyi emilir (Davis ve Hall 2017). Emilen Se'nin büyük bir kısmı Se depolama organı olarak kabul edilen karaciğere yönlendirilir. Karaciğerde biriken Se'nin bir kısmı, aşırı miktarda alınması durumunda safra yoluyla atılır (Mehdi ve Dufrasne 2016). Vücuda alınan Se'nin çoğu kısa süre içerisinde (genellikle 24 saat) vücudu hızlı bir şekilde terk eder. Esas olarak vücuttan idrar ve dışkı (emilmeyen Se) yoluyla atılır (ATSDR 2003).

10.2. Klinik Belirtiler

Yüksek miktarlarda Se'nin vücuda alınmasından sonra, özellikle organizmada sülfür konsantrasyonunun düşük olduğu durumda, Se'nin sülfür ile benzerliğinden dolayı Se ve sülfür arasında rekabetçi bir ilişki olması ve Se'nin sülfürün yerini kolaylıkla alması sebebiyle vücuttaki biyokimyasal reaksiyonları engelleyerek doku ve organlarda hasara neden olur (ATSDR 2003, Lv ve ark. 2021).

Aşırı Se alımı selenozis adı verilen toksisiteye neden olabilir (Al-Othman ve ark. 2012). Hayvanlarda selenozis kör sendeleme olarak bilinen akut selenozis ve alkali hastalığı olarak adlandırılan kronik selenozis olmak üzere iki klinik biçimde ortaya çıkar (Żarczyńska ve ark. 2013).

Akut selenozisin başlangıcında, hayvanın belirsiz bir yürüyüşle kısa bir mesafe yürümesi ve daha sonra durması, başı eğik ve kulakları sarkık şekilde karakteristik bir duruşa geçmesi tipiktir (Davis ve ark. 2000). Kör sendelemede hayvan daireler çizerek dolaşır ve sürünün gerisinde kalır. Genellikle hafif bir görme bozukluğu mevcuttur ancak ilerleyen safhada körlük daha belirgin bir hale gelir. Son aşamasında çeşitli derecede felç ve karın ağrısı mevcuttur ve ölüm genellikle solunum yetmezliğinden kaynaklanmaktadır (ATSDR 2003).

Uzun süre boyunca düşük dozlarda Se alımının neden olduğu kümülatif toksisite olarak adlandırılan kronik selenozis, yorgunluk, donukluk, depresyon, nefeste sarımsak kokusu, anemi, yem tüketiminin azalması, kilo kaybı, kıl dökülmesi, toynak çürümesi, eklem sertliği, eklem ve kemiklerde aşınma, büyümenin gerilemesi ve karaciğer sirozu ile karakterizedir (Fordyce 2012, Lv ve ark. 2021, Żarczyńska ve ark. 2013). Alkali hastalığı olarak adlandırılan kronik selenozis, düşük oranda Se seviyelerine sahip selenifer bölgelerde yetiştirilen tahıl ve ot tüketimi ile ilişkili olup 5-40 mg/kg oranında Se ihtiva eden selenifer yemlerin uzun süre tüketilmesi sonucunda ortaya çıkar (Davis ve ark. 2000, Davis ve Hall 2017, Fordyce 2012). Kronik Se toksisitesi semptomları arasında sığırlarda sıklıkla koroner bandın şişmesi, kaba kıl örtüsü, aşırı uzamış ve deforme olmuş toynaklar, tırnakların çatlaması ve hatta sıyrılması, tırnak duvarının tamamen kaybolması, toynak duvarının ayrılması, topallık ve döl verimi kaybı da yer almaktadır (Davis ve ark. 2000, Davis ve Hall 2017). Se ve bileşikleri, IARC (1987) tarafından insanlarda kansere yol açmadığını olmadığını belirten Grup 3 olarak sınıflandırılmıştır.

10.3. Se Biriktirici Özelliklerine Göre Bitkiler

Se içeren ve Se indikatörü olarak bilinen bitkiler selenofilik olarak adlandırılır (Żarczyńska ve ark. 2013). Obligat indikatör bitkiler hayatta kalmaları için yüksek miktarda Se'ye ihtiyaç duyan (*Astragalus* spp., *Oenopsis* spp., *Stanleya pinnata* ve *Xylorrhiza* spp.), kuru ağırlık bazında 3000-10000 ppm düzeyinde Se depolayabilen ve Se bakımından zengin topraklarda bulunan bitkileri tanımlar. Fakültatif Se biriktirici bitkiler, hayatta kalmaları için Se'ye ihtiyaç duymazlar ama olduğunda yüksek konsantrasyonlarda Se biriktirebilirler. Ayrıca, milyonda birkaç yüz ila birkaç bin oranında Se depolayabilirler. Aynı toprakta büyüyen ve biriktirici olmayan bitkiler ise milyonda 10 ila 100 oranında Se içerebilirler (Davis ve Hall 2017).

10.4. Tedavi

Se toksikasyonunun en etkili tedavisi aşırı maruziyeti önlemektir. Hayvanlarda Se'nin uzaklaştırılması ve şelasyonunun spesifik bir mekanizması

yoktur. Bu nedenle hem akut hem de kronik Se zehirlenmesi için ilk tedavi destekleyici tedavidir. Se'ye maruz kaldıktan sonra yüksek dozlarda E vitamininin kullanılması dokulardaki potansiyel serbest radikal hasarını azaltmaktadır. Se'nin safra yoluyla eliminasyonunu sağlamak amacıyla 50-100 ppm dozunda arsalinik asit kullanılabilir. Hayvan diyetlerindeki yüksek proteinli yemlerin kronik selenozis tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (Davis ve Hall 2017).

KAYNAKLAR

1. **Abernathy CO, Thomas DJ, Calderon RL.** Health Effects and Risk Assessment of Arsenic. *The Journal of Nutrition*, **2003**, 133(5):1536S-1538S.
2. **Achmad RT, Budiawan, Auerkari EI.** Effects of Chromium on Human Body. *Annu Res Rev Biol*, **2017**, 13(2):1-8.
3. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Aluminum. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>. **2008**. Erişim tarihi: 12.09.2021.
4. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Arsenic. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>. **2007**. Erişim tarihi:10.10.2021.
5. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Cadmium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>. **2012a**. Erişim tarihi:03.10.2021.
6. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>. **2012b**. Erişim tarihi: 04.10.2021.
7. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Copper. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.pdf>. **2004**. Erişim tarihi: 12.10.2021.
8. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>. **2020**. Erişim tarihi: 10.10.2021.
9. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Mercury. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>. **1999**. Erişim tarihi: 25.09.2021.
10. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>. **2005**. Erişim tarihi: 09.10.2021.
11. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).** Toxicological Profile for Selenium. U.S. Department of Health and Human

- Services, Public Health Service. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp92.pdf>. 2003. Erişim tarihi: 04.10.2021.
12. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**. Toxicological Profiles, Substance Priority List. Erişim: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html#2019spl>. 2019. Erişim tarihi:20.07.2021.
 13. **Al Sidawi R, Ghambashidze G, Urushadze T, Ploeger A**. Heavy Metal Levels in Milk and Cheese Produced in the Kvemo Kartli Region, Georgia. *Foods*, 2021, 10(2234):1-20.
 14. **Albretsen J**. The toxicity of iron, an essential element. *Veterinary Medicine*, 2006, 101(2):82-90.
 15. **Al-Othman AM, Al-Othman ZA, El-Desoky GE, Aboul-Soud MAM, Habila MA ve ark**. Daily intake of selenium and concentrations in blood of residents of Riyadh City, Saudi Arabia. *Environmental Geochemistry and Health*, 2012, 34(4):417-431.
 16. **Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD**. Iron absorption and metabolism. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2009, 25:129-135.
 17. **Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC**. Liver and Cadmium Toxicity. *J Drug Metab Toxicol*, 2012, S5(001):1-7.
 18. **Assi MA, Hezmee MNM, Haron AW, Sabri MYM, Rajion MA**. The detrimental effects of lead on human and animal health. *Veterinary World*, 2016, 9(6):660-671.
 19. **Atamaleki A, Sadani M, Raoofi A, Miri A, Bajestani SG ve ark**. The concentration of potentially toxic elements (PTEs) in eggs: A global systematic review, meta-analysis and probabilistic health risk assessment. *Trends in Food Science & Technology*, 2020, 95:1-9.
 20. **Ataro A, McCrindle RI, Botha BM, McCrindle CME, Ndibewu PP**. Quantification of trace elements in raw cow's milk by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Food Chemistry*, 2008, 111:243-248.
 21. **Attar T**. A mini-review on importance and role of trace elements in the human organism. *Chemical Review and Letters*, 2020, 3:117-130.
 22. **Bampidis VA, Nistor E, Nitas D**. Arsenic, Cadmium, Lead and Mercury as Undesirable Substances in Animal Feeds. *Scientific Papers: Animal Science and Biotechnologies*, 2013, 46(1):17-22.
 23. **Barceloux DG, Barceloux D**. Copper. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 1999, 37(2):217-230.
 24. **Bernhoft RA**. Cadmium Toxicity and Treatment. *The ScientificWorld Journal*, 2013, 2013:1-7.

25. **Blanuša M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K.** Chelators as Antidotes of Metal Toxicity: Therapeutic and Experimental Aspects. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, 12(23):2771-2794.
26. **Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, Shakeri F, Farshbaf A ve ark.** The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environment International*, 2018, 120:404-420.
27. **Brissot P, Ropert M, Lan CL, Loréal O.** Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2012, 1820(3):403-410.
28. **Buxton S, Garman E, Heim KE, Lyons-Darden T, Schlekot CE ve ark.** Concise Review of Nickel Human Health Toxicology and Ecotoxicology. *Inorganics*, 2019, 7(89):1-38.
29. **Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB.** Exploring the Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Genotoxicity and Carcinogenicity: A Literature Review. *Reviews on Environmental Health*, 2011, 26(2):81-92.
30. **Carocci A, Rovito N, Sinicropi MS, Genchi G.** Mercury Toxicity and Neurodegenerative Effects. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 2014, 229:1-18.
31. **Clifton JC.** Mercury Exposure and Public Health. *Pediatric Clinics of North America*, 2007, 54(2):237-269.
32. **Counter SA, Buchanan LH.** Mercury exposure in children: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2004, 198(2):209-230.
33. **Çakır EO, Yarsan E.** Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan süt örneklerinde bazı metal düzeyleri. *Etilik Vet Mikrobiyol Derg*, 2021; 32(1):50-62.
34. **Das KK, Buchner V.** Effect of Nickel Exposure on Peripheral Tissues: Role of Oxidative Stress in Toxicity and Possible Protection by Ascorbic Acid. *Reviews on Environmental Health*, 2007, 22(2):133-149.
35. **Davis JG, Steffens TJ, Engle TE, Mallow KL, Cotton SE.** Diagnosing Selenium Toxicity. Colorado State University Cooperative Extension, 2000, Natural Resources Series No:6.109:1-4.
36. **Davis TZ, Hall JO.** Selenium. *Reproductive and Developmental Toxicology*, 2017, 595-605.
37. **de Romana DL, Olivares M, Uauy R, Araya M.** Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2011, 25(1):3-13.
38. **Duda-Chodak A, Blaszczyk U.** THE IMPACT OF NICKEL ON HUMAN HEALTH. *J. Elementol.*, 2008, 13(4):685-696.

39. **El-Bassiony TA, Amin WE, Ahmed EO.** Impact of heavy metal contamination on milk and underground water of the New Valley, Egypt. *IOSR Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology*, **2016**, 10(8):23-29.
40. **Eto K.** Minamata disease. *Neuropathology*, **2000**, 20:S14-S19.
41. **European Commission (EC).** Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council of 7 May 2002 on undesirable substances in animal feed. *Official Journal of the European Union*, **2002**, 140:1-22.
42. **European Food Safety Authority (EFSA).** Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, *The EFSA Journal*, **2009**, 980:1-139.
43. **European Food Safety Authority (EFSA).** Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to cadmium as undesirable substance in animal feed. *The EFSA Journal*, **2004**, 72:1-24.
44. **European Food Safety Authority (EFSA).** Revision of the currently authorised maximum copper content in complete feed. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), *EFSA Journal*, **2016**, 14(8):1-100.
45. **European Food Safety Authority (EFSA).** Safety of aluminium from dietary intake. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC), *The EFSA Journal*, **2008**, 754:1-34.
46. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2015a**, 13(10):1-115.
47. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on the risks to animal and public health and the environment related to the presence of nickel in feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2015b**, 13(4):1-76.
48. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2015c**, 13(2):1-202.
49. **European Food Safety Authority (EFSA).** Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Parma, Italy, *EFSA Journal*, **2014**, 12(3):1-261.

50. **European Food Safety Authority (EFSA).** Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), *EFSA Journal*, **2020**, 18(11):1-101.
51. **Flora SJS.** Arsenic and dichlorvos: Possible interaction between two environmental contaminants. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **2016**, 35:43-60.
52. **Fordyce FM.** Selenium Deficiency and Toxicity in the Environment. *Essentials of Medical Geology*, **2012**, 375-416.
53. **Fuentealba IC, Aburto EM.** Animal models of copper-associated liver disease. *Comparative Hepatology*, **2003**, 2(5):1-12.
54. **Gad SC.** Chromium. *Encyclopedia of Toxicology*, **2014**, 1:952-954.
55. **Gaetke LM, Chow CK.** Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*, **2003**, 189:147-163.
56. **Ghio AJ.** Disruption of iron homeostasis and lung disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects*, **2009**, 1790(7):731-739.
57. **Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı (GTHB).** YEMLERDE İSTENMEYEN MADDELER HAKKINDA TEBLİĞ. Resmi Gazete, 19/04/2014-28977, Tebliğ No: 2014/11. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140419-18.htm>. **2014**. Erişim tarihi:01.10.2021.
58. **Goyer RA, Clarkson TW.** *Casarett & Doull's Essentials of Toxicology*. 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, **1996**, Toxic effects of metals, 811-867.
59. **Graeme KA, Pollack CV.** Heavy Metal Toxicity, Part I: Arsenic and Mercury. *The Journal of Emergency Medicine*, **1998**, 16(1):45-56.
60. **Gupta RK.** A review of copper poisoning in animals: Sheep, goat and cattle. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, **2018**, 3(5):1-4.
61. **Hardisson A, Revert C, González-Weller D, Gutiérrez A, Paz S ve ark.** Aluminium Exposure Through the Diet. *Journal of Food Science and Nutrition*, **2017**, 3(1):1-10.
62. **Holmes P, James KAE, Levy LS.** Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Science of the Total Environment*, **2009**, 408(2):171-182.
63. **Hong YS, Song KH, Chung JY.** Health Effects of Chronic Arsenic Exposure. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, **2014**, 47(5):245-252.
64. **Hosseini-Khannazer N, Azizi G, Eslami S, Alhassan Mohammed H, Fayyaz F ve ark.** The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **2019**, 42(1):1-8.

65. **Houston MC.** Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*, **2011**, 13(8):621-627.
66. **Igbokwe IO, Igbenagu E, Igbokwe NA.** Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology*, **2019**, 12(2):45-70.
67. **Institute of Medicine (IOM).** Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington, **2001**, 1-773.
68. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. Lyon, France, **1987**, 1(42):1-440.
69. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. A Review of Human Carcinogens, Lyon, France, **2012**, 100C:1-469.
70. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Inorganic and Organic Lead Compounds. Lyon, France, **2006**, 87:1-473.
71. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon, France, **1993**, 58:239-345.
72. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Chromium, Nickel and Welding. Lyon, France, **1990**, 49:257-445.
73. **Ismail A, Riaz M, Akhtar S, Farooq A, Shahzad MA ve ark.** Intake of Heavy Metals Through Milk and Toxicity Assessment. *Pakistan Journal of Zoology*, **2017**, 49(4):1413-1419.
74. **Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN.** Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, **2014**, 7(2):60-72.
75. **Jancic SA, Stosic BZ.** Cadmium Effects on the Thyroid Gland. *Endocrine Disruptors*, **2014**, 94:391-425.
76. **Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).** Evaluation of certain contaminants in food: Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, Rome, Italy, **2011**, No:959.

77. **Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).** Evaluation of certain food additives and contaminants: Seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, Geneva, Switzerland, **2010**, No:960.
78. **Joseph P.** Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2009**, 238(3):272-279.
79. **Kamal GM, Rehmani MN, Iqbal SZ, Uddin J, Nazir S ve ark.** The determination of potentially toxic elements (PTEs) in milk from the Southern Cities of Punjab, Pakistan: A health risk assessment study. *Journal of Food Composition and Analysis*, **2022**, 108(104446):1-7.
80. **Kochare T, Tamir B.** Assessment of Dairy Feeds for Heavy Metals. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences (ASRJETS)*, **2015**, 11(1):20-31.
81. **Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J.** Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, **2008**, 88(1):7-15.
82. **Kurowska E, Bal W.** Recent Advances in Molecular Toxicology of Cadmium and Nickel. *Advances in Molecular Toxicology*, **2010**, 4:85-126.
83. **Lane EA, Canty MJ, More SJ.** Cadmium exposure and consequence for the health and productivity of farmed ruminants. *Research in Veterinary Science*, **2015**, 101:132-139.
84. **Liaquat L, Sadir S, Batool Z, Tabassum S, Shahzad S ve ark.** Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain. *Life Sciences*, **2019**, 217:202-211.
85. **Llop S, Ballester F, Broberg K.** Effect of Gene-Mercury Interactions on Mercury Toxicokinetics and Neurotoxicity. *Current Environmental Health Reports*, **2015**, 2(2):179-194.
86. **Lv Q, Liang X, Nong K, Gong Z, Qin T ve ark.** Advances in Research on the Toxicological Effects of Selenium. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **2021**, 106(5):715-726.
87. **Mandal P.** An insight of environmental contamination of arsenic on animal health. *Emerging Contaminants*, **2017**, 3(1):17-22.
88. **McLean JE, McNeill LS, Edwards MA, Parks JL.** Hexavalent chromium review, part 1: Health effects, regulations, and analysis. *Journal-American Water Works Association*, **2012**, 104(6):E348-E357.
89. **Meadows-Oliver M.** Environmental Toxicants: Lead and Mercury. *Journal of Pediatric Health Care*, **2012**, 26(3):213-215.
90. **Mehdi Y, Dufresne I.** Selenium in Cattle: A Review. *Molecules*, **2016**, 21(545):1-14.

91. Meshref AMS, Moselhy WA, Hassan NEHY. Heavy metals and trace elements levels in milk and milk products. *Food Measure*, **2014**, 8:381-388.
92. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **2017**, 54(7-8):506-528.
93. National Research Council (NRC). *Mineral Tolerance of Animals*. 2nd. Ed., National Academies Press, Washington, **2005**, 1-496.
94. Omobowale TO, Oyagbemi AA, Akinrinde AS, Saba AB, Daramola OT ve ark. Failure of recovery from lead induced hepatotoxicity and disruption of erythrocyte antioxidant defence system in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **2014**, 37(3):1202-1211.
95. Pan J, Plant JA, Voulvoulis N, Oates CJ, Ihlenfeld C. Cadmium levels in Europe: implications for human health. *Environmental Geochemistry and Health*, **2010**, 32(1):1-12.
96. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of Mammalian Iron Homeostasis. *Biochemistry*, **2012**, 51(29):5705-5724.
97. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2005**, 202:199-211.
98. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit*, **2005**, 11(10):RA329-RA336.
99. Park JD, Zheng W. Human Exposure and Health Effects of Inorganic and Elemental Mercury. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, **2012**, 45(6):344-352.
100. Patrick L. Lead Toxicity, A Review of the Literature. Part I: Exposure, Evaluation, and Treatment. *Altern Med Rev*, **2006**, 11(1):2-22.
101. Pechova A, Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinarni Medicina*, **2007**, 52(1):1-18.
102. Pipoyan D, Hovhannisyan A, Beglaryan M, Mantovani A. Risk assessment of potentially toxic trace elements via consumption of dairy products sold in the city of Yerevan, Armenia. *Food and Chemical Toxicology*, **2022**, 163(112922):1-7.
103. Rafati Rahimzadeh M, Rafati Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghadamnia AA. Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian J Intern Med*, **2017**, 8(3):135-145.
104. Rağbetli C. İçme sularındaki tehlike: Arsenik. *İklim Değişikliği ve Çevre*, **2009**, 2:6-12.

105. **Rahimi A, Talebi Ghane E, Mehri E.** Concentration of potentially toxic elements (PTEs) in milk and its product: a systematic review and meta-analysis and health risk assessment study. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, **2021**, 1-15.
106. **Rahman MM, Ng JC, Naidu R.** Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environmental Geochemistry and Health*, **2009**, 31:189-200.
107. **Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M.** Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *International Journal of Environmental Health Research*, **2013**, 24(4):378-399.
108. **Ratnaik RN.** Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgraduate Medical Journal*, **2003**, 79(933):391-396.
109. **Ray SA, Ray MK.** Bioremediation Of Heavy Metal Toxicity-With Special Reference To Chromium. *Al Ameen J Med Sci*, **2009**, 2(2):57-63.
110. **Rebello FM, Caldas ED.** Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environmental Research*, **2016**, 151:671-688.
111. **Rehman UU, Khan S, Muhammad S.** Associations of potentially toxic elements (PTEs) in drinking water and human biomarkers: a case study from five districts of Pakistan. *Environmental Science and Pollution Research*, **2018**, 25:27912–27923.
112. **Rice KM, Walker EM, Wu M, Gillette C, Blough ER.** Environmental Mercury and Its Toxic Effects. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, **2014**, 47(2):74-83.
113. **Risher JE, Murray HE, Prince GR.** Organic mercury compounds: human exposure and its relevance to public health. *Toxicology and Industrial Health*, **2002**; 18(3):109-160.
114. **Sarkar A, Ravindran G, Krishnamurthy V.** A brief review on the effect of cadmium toxicity: from cellular to organ level. *International Journal of Bio-Technology and Research*, **2013**, 3(1):17-36.
115. **Sattar A, Xie S, Hafeez MA, Wang X, Hussain HI ve ark.** Metabolism and toxicity of arsenicals in mammals. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **2016**, 48:214-224.
116. **Shadreck M, Mugadza T.** Chromium, an essential nutrient and pollutant: A review. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, **2013**, 7(9):310-317.
117. **Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT.** Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis*, **2009**, 97(3):185-197.

118. **Sharma B, Singh S, Siddiqi NJ.** Biomedical Implications of Heavy Metals Induced Imbalances in Redox Systems. *BioMed Research International*, 2014, 2014:1-26.
119. **Shekhawat K, Chatterjee S, Joshi B.** Chromium Toxicity and its Health Hazards. *International Journal of Advanced Research*, 2015, 3(7):167-172.
120. **Sipe JC, LeeP, Beutler E.** Brain Iron Metabolism and Neurodegenerative Disorders. *Developmental Neuroscience*, 2002, 24:188-196.
121. **Sivulka DJ.** Assessment of respiratory carcinogenicity associated with exposure to metallic nickel: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, 43(2):117-133.
122. **Squadrone S, Brizio P, Griglione A, Falsetti S, Curcio A ve ark.** Aluminium occurrence in plant feed from Northwestern Italy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2021, 68(126850):1-5.
123. **Tchounwou PB, Centeno JA, Patlolla AK.** Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis- a health risk assessment and management approach. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2004, 255:47-55.
124. **Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ.** Heavy Metals Toxicity and the Environment. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 2012, 101:133-164.
125. **Tenenbein M.** Hepatotoxicity in Acute Iron Poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 2001, 39(7):721-726.
126. **Türk Gıda Kodeksi (TGK).** Gıda Maddelerindeki Bulaşanların Maksimum Limitleri Hakkında Tebliğ. Resmi Gazete, 17/05/2008-26879, Tebliğ No:2008/26. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2008/05/20080517-7.htm>. 2008. Erişim tarihi:14.09.2021.
127. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** Drinking Water Arsenic Rule History. Erişim: <https://www.epa.gov/dwreginfo/drinking-water-arsenic-rule-history>. 2020. Erişim tarihi: 05.10.2021.
128. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** Drinking Water Standard for Arsenic. Erişim: <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPdf.cgi?Dockey=20001XXC.txt>. 2001. Erişim tarihi:05.10.2021.
129. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** Drinking Water Standards and Health Advisories. Erişim:<https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-03/documents/dwtable2018.pdf>. 2018. Erişim tarihi:17.09.2021.
130. **U.S. Environmental Protection Agency (USEPA).** National primary drinking water regulations: Proposed lead and copper rule revisions. *Federal Register*, 40 CFR Part 141-142, 2019, 84(219):61684-61774.

131. **U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System (USEPA IRIS).** Copper. Erişim: https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=368. **1988**. Erişim tarihi:20.08.2021.
132. **Ullah Z, Naz A, Saddique U, Khan A, Shah W ve ark.** Potentially toxic elements concentrations and human health risk assessment of food crops in Bajaur Agency, Pakistan. *Environmental Earth Sciences*, **2017**, 76(482):1-8.
133. **Waalkes MP.** Cadmium carcinogenesis. *Mutation Research*, **2003**, 533:107-120.
134. **Wang Y, Su H, Gu Y, Song X, Zhao J.** Carcinogenicity of chromium and chemoprevention: a brief update. *OncoTargets and Therapy*, **2017**, 10:4065-4079.
135. **Wani AL, Ara A, Usmani JA.** Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary Toxicology*, **2015**, 8(2):55-64.
136. **Watanabe T, Hirano S.** Metabolism of arsenic and its toxicological relevance. *Archives of Toxicology*, **2013**, 87(6):969-979.
137. **World Health Organization (WHO).** *Guidelines for Drinking-water Quality*. 3rd. Ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland, **2008**, Chapter 12, Chemical fact sheets, 296-460f.
138. **World Health Organization (WHO).** *Guidelines for Drinking-water Quality*. 4th. Ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland, **2017**, Chapter 12, Chemical fact sheets, 307-442.
139. **Wu X, Cobbina SJ, Mao G, Xu H, Zhang Z ve ark.** A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environmental Science and Pollution Research*, **2016**, 23(9):8244-8259.
140. **Yasotha A, Sylvain Dabade D, Singh VP, Sivakumar T.** Risk assessment of heavy metals in milk from cows reared around industrial areas in India. *Environ Geochem Health*, **2021**, 43:1799-1815.
141. **Zambelli B, Uversky V, Ciurli S.** Nickel impact on human health: an intrinsic disorder perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, **2016**, 1864(12):1714-1731.
142. **Żarczyńska K, Krzebietke SJ.** The effect of chromium on ruminant health. *Journal of Elementology*, **2020**, 25(3):893-903.
143. **Żarczyńska K, Sobiech P, Radwińska J, Rekawek W.** Effects of selenium on animal health. *J. Elem.*, **2013**, 18:329-340.
144. **Ziarati P, Shir Khan F, Mostafidi M, Zahedi MT.** An Overview of the Heavy Metal Contamination in Milk and Dairy Products. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, **2018**, 2(7):8-21.