



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**AĞIR METAL TOKSİSİTESİNİN VE ŞELATÖR TEDAVİSİNİN
SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN META-ANALİZ
YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ**

İrem AKIN

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

ANKARA

2024

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AĞIR METAL TOKSİSİTESİNİN VE ŞELATÖR TEDAVİSİNİN
SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN META-ANALİZ
YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ**

İrem AKIN

**DİSİPLİNLERARASI GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME
ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

2019-2023 yılları arasında YÖK 100/2000 Doktora Bursu'ndan faydalanılmıştır.

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ağır Metal Toksisitesinin ve Şelatör Tedavisinin Sağlık Üzerine Etkilerinin Meta-Analiz Yöntemiyle İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: İrem AKIN

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalında
İrem AKIN tarafından hazırlanan “Ağır Metal Toksisitesinin ve Şelatör Tedavisinin Sağlık
Üzerine Etkilerinin Meta-Analiz Yöntemiyle İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri
tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24.06.2024

İmza

Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Berrin İmge ERGÜDER

Ankara Üniversitesi

Üye

İmza

Prof. Dr. Leyla AYDIN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Üye

İmza

Doç. Dr. Erkan TUNCAY

Ankara Üniversitesi

Üye

İmza

Doç. Dr. Hande ALTUNKAYNAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Raportör

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Ağır Metal Toksisitesinin ve Şelatör Tedavisinin Sağlık Üzerine Etkilerinin Meta-Analiz Yöntemiyle İncelenmesi

Yaşam standartlarının iyileştirilmesinde önemli olan ileri teknolojik yöntemler, endüstriyel faaliyetler ve kentleşme gibi faaliyetlerin kontrolsüz ve hızlı bir şekilde artmasına bağlı olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olan ve insan sağlığı için son derece zararlı olan ağır metallerin çevreye yayılmasında kayda değer bir artış olmaktadır. Ağır metallerin vücutta birçok biyolojik sistemi etkileyerek ciddi sağlık sorunlarına neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Bu çalışmada ağır metallerin hepatik, renal, kardiyak ve hematolojik sağlık üzerine etkileri ile ağır metal zehirlenmelerinde kullanılan şelatör tedavilerinin etkinliğinin sistematik olarak taranması ve ardından meta-analiz yöntemiyle incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada önceden belirlenen anahtar kelimeler doğrultusunda, PRISMA kılavuzunda belirtilen kriterlere uygun olarak, 01.04.2023 tarihine kadar Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Literatür taraması sonucunda kadmiyum dışındaki ağır metaller ve şelatörler için meta-analize uygun çalışmalara ulaşılamaması sebebiyle bu meta-analiz çalışmasına kadmiyumun hepatik, renal, kardiyak ve hematolojik sağlık üzerindeki etkilerinin incelenmesi şeklinde devam edilmesi kararı alınmıştır. Tarama sonucuna göre 53 tanesi hastalıklarla ilişkili ve 13 tanesi kadmiyum maruziyeti ile ilişkili olmak üzere toplam 66 çalışma meta-analize dahil edilmiştir. Meta-analiz, Review Manager 5.4 (RevMan 5.4, 2020) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar arasındaki heterojenlik analizi için I^2 testi kullanılmış ve I^2 değeri $>50\%$ olan veriler için rastgele etki modeli kullanılmıştır. Meta-analizin yanı sıra kadmiyum ile çeşitli parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Korelasyon analizinin gerçekleştirilmesi için IBM SPSS 22.0 istatistik programı kullanılmıştır.

Hastalıklarda kadmiyumun değerlendirildiği 53 çalışmanın meta-analiz sonucuna göre, serum kadmiyum seviyesinin vaka gruplarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Ortalama fark: 0,54, %95 CI [0,48, 0,60], $p<0,00001$). Benzer şekilde, serum üre ($p=0,01$), ürik asit ($p=0,02$) ve potasyum ($p=0,004$) seviyelerinin de vaka gruplarında, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum demir ($p<0,00001$) ve sodyum ($p=0,01$) seviyelerinin ise vaka gruplarında, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Hepatik parametreleri açısından ise vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Korelasyon analizine göre ise serum kadmiyum ve selenyum seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,0001$, $r: 0,571$) ($n=72$). Kadmiyum maruziyeti açısından çalışmaya dahil edilen 13 çalışmanın meta-analiz sonucuna göre ise kadmiyuma maruz kalan grupta serum demir seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülürken ($p=0,0004$); serum ALT seviyelerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,0010$).

Sonuçlar incelendiğinde, kadmiyumun renal ve hepatik hasar gelişiminde rol oynayabileceği görülmektedir. Ek olarak, kadmiyumun demir metabolizmasında bozukluğa neden olarak anemi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tüm bu sonuçların netlik kazanması için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: ağır metal, meta-analiz, sistematik derleme, şelasyon, toksisite

SUMMARY

Investigation of the Effects of Heavy Metal Toxicity and Chelator Therapy on Health by Meta-Analysis Method

There is a significant increase in the spread of heavy metals into the environment, which is an important public health problem and extremely harmful to human health due to the uncontrolled and rapid increase in activities such as advanced technological methods, industrial activities and urbanization, which are important in improving living standards. It has been known for many years that heavy metals cause serious health problems by affecting many biological systems in the body. This study aimed to systematically screen the effects of heavy metals on hepatic, renal, cardiac and hematological health and the effectiveness of chelator treatments used in heavy metal poisoning and then examine them by meta-analysis method.

In the study, a literature review was carried out in Pubmed, Scopus and Web of Science databases until 01.04.2023, in line with the determined keywords and in accordance with the criteria specified in the PRISMA guide. As a result of the literature review, no study suitable for meta-analysis was found for heavy metals and chelators other than cadmium. Therefore, it was decided to continue this meta-analysis study by examining the effects of cadmium on the liver, kidney, heart and hematological health. According to the screening results, a total of 66 studies were included in the meta-analysis, 53 of which were related to diseases and 13 were related to cadmium exposure. Meta-analysis was performed using the Review Manager 5.4 (RevMan 5.4, 2020) program. The I^2 test was used for heterogeneity analysis between studies, and the random effect model was used for data with an I^2 value $>50\%$. In addition to meta-analysis, correlation analysis was performed to examine the relationship between cadmium and various parameters. IBM SPSS 22.0 statistical program was used to perform the correlation analysis.

According to the results of the meta-analysis of 53 studies evaluating cadmium in diseases, serum cadmium level was found to be significantly higher in the case groups (Mean difference: 0.54, 95% CI [0.48, 0.60], $p<0.00001$). Similarly, serum urea ($p=0.01$), uric acid ($p=0.02$) and potassium ($p=0.004$) levels were found to be significantly higher in the case groups compared to healthy controls. Serum iron ($p<0.00001$) and sodium ($p=0.01$) levels were found to be significantly lower in the case groups compared to healthy controls. No significant difference was observed between the case and control groups in terms of hepatic parameters. According to the correlation analysis, it was seen that there was a positive correlation between serum cadmium and selenium levels ($p<0.0001$, $r: 0.571$) ($n=72$). According to the results of the meta-analysis of 13 studies included in the study in terms of cadmium exposure, serum iron levels were significantly lower in the group exposed to cadmium ($p=0.0004$); while serum ALT levels were found to be significantly higher ($p=0.0010$).

When the results are examined, it is seen that cadmium may play a role in the development of kidney and liver damage. It is also thought that cadmium may play a role in the development of anemia by causing disorders in iron metabolism. More detailed studies are needed to clarify all these results.

Key Words: chelation, heavy metal, meta-analysis, systematic review, toxicity

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xv
Çizelgeler	xvii

1. GİRİŞ	1
1.1. Ağır Metaller	1
1.2. Kadmiyum	2
1.2.1. Kadmiyum Metabolizması	4
1.2.2. Kadmiyum Toksisitesi	5
1.2.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri	8
1.2.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri	10
1.2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri	14
1.2.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri	16
1.3. Kurşun	17
1.3.1. Kurşun Metabolizması	17
1.3.2. Kurşun Toksisitesi	19
1.3.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri	20
1.3.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri	20
1.3.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri	22
1.3.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri	23
1.4. Cıva	24
1.4.1. Cıva Metabolizması	26
1.4.2. Cıva Toksisitesi	28
1.4.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri	29
1.4.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri	29
1.4.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri	30
1.4.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri	31
1.5. Arsenik	32
1.5.1. Arsenik Metabolizması	33
1.5.2. Arsenik Toksisitesi	34
1.5.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri	36
1.5.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri	36
1.5.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri	37
1.5.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri	38
1.6. Alüminyum	38
1.6.1. Alüminyum Metabolizması	40
1.6.2. Alüminyum Toksisitesi	41
1.6.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri	41
1.6.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri	43
1.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri	44
1.6.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri	45
1.7. Ağır Metal Zehirlenmesinde Şelatör Tedavisi	47
1.8. Yaygın Olarak Kullanılan Şelatlama Ajanları	48
1.8.1. N-Asetilsistein	48
	vi

1.8.2. Dimerkaprol	48
1.8.3. mezo-2,3-dimerkaptosüksinik Asit ve 2,3-dimerkapto-1-propansülfonik Asit	49
1.8.4. Kalsiyum Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit	49
1.8.5. D-Penisilamin	49
1.8.6. Monoizoamil 2,3-Dimerkaptosüksinik Asit	50
1.9. Doğal Şelatlama Ajanları	50
1.10. Kanıta Dayalı Tıp: Sistematiik Derleme ve Meta-Analiz	52
1.11. Meta-Analiz Uygulama Aşamaları	54
1.12. Meta-Analizin Avantajları ve Dezavantajları	57
2. GEREÇ ve YÖNTEM	59
2.1. Araştırılmak İstenilen Problemin Tanımlanması	59
2.2. Verilerin Toplanması	59
2.3. Kabul ve Hariç Tutma Kriterleri	63
2.4. Çalışmaların Kodlanması	64
2.5. Kalite Değerlendirmesi	65
2.6. İstatistiksel Analiz	66
3. BULGULAR	67
3.1. Verilerin Toplanması	67
3.2. Çalışmaların Kodlanması	69
3.3. Kalite Değerlendirmesi	91
3.4. Meta-Analiz	93
3.4.1. Hastalıklarda Kadmiyum Grubuna Ait Meta-Analiz	93
3.4.2. Hastalıklarda Kadmiyum Grubuna Ait Alt Grupların Meta-Analizi	98
3.4.3. Hastalıklarda Kadmiyum Grubuna Ait Korelasyon Analizi	100
3.4.4. Mesleki veya Çevresel Olarak Kadmiyum Maruziyeti Grubuna Ait Meta-Analiz	103
4. TARTIŞMA	106
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	113
KAYNAKLAR	115
EKLER	161
Ek-1. "Hastalıklarda kadmiyum grubu" için gerçekleştirilen meta-analize dahil edilen literatürler	161
Ek-2. "Kadmiyum maruziyet grubu" için gerçekleştirilen meta-analize dahil edilen literatürler	166
ÖZGEÇMİŞ	168

ÖNSÖZ

Bu tez kapsamında, ağır metallerin sağlık üzerindeki etkilerinin meta-analizi ile ağır metallerin zararlı etkilerinin giderilmesinde kullanılan şelatör tedavilerinin sistematik olarak derlenmesi amaçlanmıştır.

Doktora eğitimim boyunca ve bu tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde ilgisini ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli doktora danışmanım Prof. Dr. Nuray YAZIHAN'a

Doktora eğitimim süresince gösterdikleri destekleri ve güzel yol arkadaşlıklarından dolayı dönem arkadaşlarım Uzm. Dyt. Mihriban ALEMDAR ve Uzm. Dyt. Sevginur AKDAŞ'a,

İlkokul eğitimimden doktora eğitimimin sonuna kadar bugünlere gelmemde büyük emeği olan tüm saygıdeğer öğretmenlerime,

Varlıklarıyla bana güç ve huzur veren, hayatımın her aşamasında sınırsız sevgi ve güven ile daima yanımda olan, adil ve dürüst olmanın en büyük erdem olduğu bilinciyle beni yetiştiren, verdiğim her kararda bana destek olan, iyi bir eğitim alabilmem için ömürlerini adayan ve bu yolda sonsuz emek, sabır ve özveri gösteren çok kıymetli annem Zübeyde AKIN ve babam Ramazan AKIN'a,

Her zorlukta yanımda olup bana güç ve moral veren, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, hayatımın her aşamasını birlikte paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum ilk ve en yakın arkadaşım sevgili ablam Işıl AKIN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABC	ATP-bağlayıcı kaset
ABCA1	ATP-bağlayıcı kaset A1
ACC	Asetil Koezim A Karboksilaz
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACSL1	Açıl-KoA Sentetaz Uzun Zincirli Aile Üyesi 1
ACSL4	Açıl-KoA Sentetaz Uzun Zincirli Aile Üyesi 4
α GST	α -Glutasyon S-Transferaz
α -KG	α -Ketoglutarat
α 1MG	α 1-Mikroglobulin
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AQP	Aquagliseroporin
As	Arsenik
As^{+3}	Arsenit
As^{+5}	Arsenat
AS3MT	Arsenit Metiltransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
ATSDR	Amerika Birleşik Devletleri Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı
BAL	British anit-Lewisite
β 2MG	β 2-Mikroglobulin
CaNa ₂ EDTA	Kalsiyum Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit
CAT	Katalaz
Cd	Kadmiyum
CdMT	Kadmiyum-Metallotiyonin
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CH ₃ Hg ⁺	Metil Cıva
CH ₃ Hg-S-Cys	Metil Cıva Sistein
CH ₃ Hg-S-CysGly	Metil Cıva-Sistein-Glisin
CH ₃ -S-G	Metil Cıva-Glutasyon
Cl	Klor
COX-2	Siklooksijenaz-2
CPT1	Karnitin Palmitoil Transferaz 1
Cu	Bakır
Cys-S	Sistein-tiyol
Dcytb	Duedonal Sitokrom b

δ-ALA	δ-Aminolevunilik Asit
δ-ALAD	δ-Aminolevunilik Asit Dehidrataz
δ-ALAS	δ-Aminolevunilik Asit Sentaz
DMA	Dimetilarsinik Asit
DMA ⁺³	Dimetilarsinöz Asit
DMA ⁺⁵	Dimetilarsinik Asit
DMPS	2,3-dimerkapto-1-propansülfonik Asit
DMSA	mezo-2,3-dimerkaptosüksinik Asit
DMT1	İki Değerlikli Metal Taşıyıcı 1
DNA	Deoksiribonükleik Asit
4-HNE	4-Hidroksinonenal
DPA	D-Penisilamin
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EGCG	Epigallokateşin Gallat
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
EPO	Eritropoietin
ERK	Ekstraselüler Sinyal Düzenleyici Kinazlar
EtHg	Etil Cıva
ETZ	Elektron Taşıma Zinciri
FAS	Yağ Asidi Sentaz
Fe	Demir
Fe ⁺²	Ferröz Demir
Fe ⁺³	Ferrik Demir
FIB-4	Fibröz-4 İndeksi
FLI	Yağlı Karaciğer İndeksi
FPN	Ferroportin
FPN1	Ferroportin 1
FTH1	Ferritin Ağır Zinciri 1
G3PDH	Gliserol 3-Fosfat Dehidrogenaz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	γ-Glutamil Transferaz
GLUT	Glukoz taşıyıcı
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon

H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HCP1	Hem Taşıyıcı Protein 1
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Heph	Hefastin
Hg	Cıva
Hg ⁰	Elemental Cıva
Hg ₂ Cl ₂	Cıva (I) Klorür
HgCl ₂	Cıva (II) Klorür
HgS	Cıva (II) Sülfür
HIF-1 α	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1 α
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HK	Heksokinaz
HMG-KoA	3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim A
hNGAL	İnsan Nötrofil Jelatinaz-İlişkili Lipokalin
HO	Hem oksijenaz
HO-1	Hem Oksijenaz 1
HSI	Hepatik Steatoz İndeksi
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IL-	İnterlökin-
IMAC-1	Hücrelerarası Adhezyon Molekülü-1
iAs	İnorganik Arsenik
iNOS	İndüklenenilir Nitrik Oksit Sentaz
JNK	c-Jun N-terminal Kinaz
KGDH	α -Ketoglutarat Dehidrogenaz
KIM-1	Böbrek Hasar Molekülü 1
KNHANES	Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
KoA	Koenzim A
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KoNEHS	Kore Ulusal Çevresel Sağlık Anketi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Lip2	Lipokalin 2
LPL	Lipoprotein Lipaz
LPO	Lipid Peroksidasyonu
MAPK	Mitojenle Aktifleşen Protein Kinazlar
MCH	Ortalama Hücre Hemoglobini
MCHC	Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein 1

MCV	Ortalama Hücre Hacmi
MD	Ortalama Fark
MDA	Malondialdehid
MeHg	Metil Cıva
Mg	Magnezyum
mg/dl	miligram/desilitre
mg/l	miligram/litre
MiADMSA	Monoizoamil 2,3-dimerkaptosüksinik Asit
µg/dl	mikrogram/desilitre
µg/g	mikrogram/gram
µg/l	mikrogram/litre
MMA	Monometilarsenik Asit
MMA ⁺³	Monometilarsenöz Asit
MMA ⁺⁵	Monometilarsenik Asit
MMP9	Matriks Metalloproteinaz 9
Mn	Mangan
MPO	Miyeloperoksidaz
MPTP	Mitokondriyal Permeabilite Geçiş Gözenek
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MRP	Çoklu İlaç Direnci İlişkili Proteinler
MT	Metallotiyonin
MTP1	Metal Taşıyıcı Protein 1
NAC	N-Asetilsistein
NAD-ICDH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid - İzositrat Dehidrogenaz
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NADP-ICDH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat - İzositrat Dehidrogenaz
NAFLD	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NAG	N-Asetil-β-D-Glukozaminidaz
NASH	Non-alkolik Steatohepatit
Nfr2	Nükleer Faktör Eritroid 2 İlişkili Faktör 2
NF-κB	Nükleer Faktör-κB
NHANES III	Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi
NLRP3	NOD-benzeri Reseptör Proteini 3
NO	Nitrik Oksit
NOX	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Oksidaz
O ₂ ^{•-}	Süperoksit Radikali
Oat	Organik Anyon Taşıyıcı
OCT	Organik Katyon Taşıyıcı

OH [•]	Hidroksil Radikali
OR	Olasılık Oranı
OSBP	Oksiterol-bağlayıcı Protein
oxLDL	Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Pb	Kurşun
PDH	Piruvat Dehidrogenaz
PON	Paroksanaz
PON1	Paroksanaz 1
PPAR- α	Peroksizom Prolifetörle Aktive Olan Reseptör- α
PSA	Prostat Spesifik Antijen
RAAS	Renin Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RBP	Retinol Bağlayıcı Protein
RD	Risk Farkı
RNS	Reaktif Azot Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RR	Risk Oranı
S	Kükürt
SAM	S-Adenozil Metiyonin
Se	Selenyum
SMD	Standartlaştırılmış Ortalama Fark
SOD	Süperoksit Dismutaz
SREBP1	Sterol Düzenleyici Element-Bağlayıcı Protein 1
SS	Standart Sapma
TB	Total Bilirubin
TBARS	Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri
TG	Trigliserid
TGF- β 1	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β 1
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α
TRP	Geçici Reseptör Potansiyel
TrxR	Tioredoksin Redüktaz
U/L	Ünite/Litre
VCAM-1	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WBC	Beyaz Kan Hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ZIP	Zrt- ve Irt- İlişkili Protein
Zn	Çinko

ZnT	Çinko Taşıyıcı Proteinler
ZO-1	Zonula Okludens-1
ZPP	Çinko Protoporfirin



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Klinik kanıt hiyerarşisi piramidi	53
Şekil 3.1. Literatür taramasını gösteren PRISMA akış diyagramı	68
Şekil 3.2. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme özeti	91
Şekil 3.3. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme grafiği	92
Şekil 3.4. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyet grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme özeti	92
Şekil 3.5. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyet grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme grafiği	93
Şekil 3.6. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum kadmiyum seviyesinin kümülatif meta-analizi	94
Şekil 3.7. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum demir seviyesinin meta-analizi	95
Şekil 3.8. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum ALT (a) ve serum AST (b) seviyelerinin meta-analizi	96
Şekil 3.9. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum üre (a) ve serum ürik asit (b) seviyelerinin meta-analizi	97
Şekil 3.10. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum potasyum (a), serum sodyum (b) ve serum kalsiyum (c) seviyelerinin meta-analizi	98
Şekil 3.11. Kanser hastalarında serum kadmiyum değerlerinin meta-analizi	99
Şekil 3.12. Nörolojik bozukluklarda serum kadmiyum değerlerinin meta-analizi	99
Şekil 3.13. Psikiyatrik rahatsızlıklarda serum kadmiyum değerlerinin meta-analizi	100
Şekil 3.14. Serum kadmiyum ve serum selenyum seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği	100
Şekil 3.15. Serum kadmiyum ve serum çinko seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği	101
Şekil 3.16. Serum kadmiyum ve serum bakır seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği	101
Şekil 3.17. Serum kadmiyum ve serum magnezyum seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği	102
Şekil 3.18. Serum kadmiyum ve serum kreatinin seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği	102
Şekil 3.19. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum kadmiyum seviyesinin kümülatif meta-analizi	103
Şekil 3.20. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum ALT seviyesinin meta-analizi	104

Şekil 3.21. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerdendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum AST seviyesinin meta-analizi 104

Şekil 3.22. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerdendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum demir seviyesinin meta-analizi 105



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. İdeal bir şelatlama maddesinin özellikleri	47
Çizelge 2.1. Ağır metallerin sağlık üzerine etkileri ile ilgili literatür tarama planı 1	59
Çizelge 2.2. Ağır metallerin sağlık üzerine etkileri ile ilgili literatür tarama planı 2	61
Çizelge 2.3. Şelatör tedavilerinin ağır metaller üzerindeki etkinliğinin incelenmesine yönelik literatür tarama planı	63
Çizelge 2.4. Meta-analiz çalışmasında kullanılacak yayınlara dair dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri	64
Çizelge 2.5. Meta-analiz çalışmasında kullanılan kodlama başlıkları	64
Çizelge 3.1. Anahtar kelimeler ile Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında yapılan literatür taraması sonuçları	67
Çizelge 3.2. “Hastalıklarda kadmiyum” açısından değerlendirilen çalışmalara ait bilgiler	70
Çizelge 3.3. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyet grubu” olarak değerlendirilen çalışmalara ait bilgiler	86

1. GİRİŞ

1.1. Ağır Metaller

Ekonomik büyümeler ile birlikte hızla artan sanayileşme ve kentleşme, çeşitli çevre sorunlarını da beraberinde getirmiştir (Alengebawy vd., 2021; Jan vd., 2015; Long vd., 2021). Bu çevre sorunlarının başında hem doğal kaynaklar hem de antropojenik aktiviteler ile çevreye salınan ağır metal kirliliği gelmektedir (Alengebawy vd., 2021; Pratush vd., 2018; Rahman ve Singh, 2019).

Ağır metal terimi, çevre ve canlı organizmalar için toksik etkilere sahip, doğal olarak oluşan ve yüksek atom ağırlığı ile 5 g/cm^3 'ten fazla yoğunluğa sahip metaller ve metaloidler için kullanılmaktadır (Özbolat ve Tuli, 2016; Tchounwou vd., 2012; Witkowska vd., 2021). Antik dönem de dahil olmak üzere çok uzun yıllardır kullanıldığı bilinen ağır metallerin özellikle Sanayi Devrimi ile birlikte kullanımında kayda değer bir artış olduğu görülmüştür (Glicklich ve Frishman 2021; Järup, 2003). Vücut için herhangi bir eşik değeri olmayan ve çok düşük konsantrasyonlarda dahi yüksek toksik etki gösterebilen ağır metallerden kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg) ve arsenik (As) Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) tarafından bilinen en tehlikeli ve esansiyel olmayan toksik maddeler arasında ilk onda yer almaktadır (Amerika Birleşik Devletleri Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR, 2022); Glicklich ve Frishman 2021; Nagajyoti vd., 2010, Rahman ve Singh, 2019).

Sağlık üzerine olumsuz etkileri uzun yıllardır bilinmesine rağmen, başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere, ağır metallerin kullanımı hızla artmaya devam etmektedir. Endüstrileşme ve şehirleşmeye bağlı olarak gelişen ekonomik faaliyetler neticesinde artan yaşam standartlarının devam ettirilebilmesi için başta endüstriyel, tarımsal ve teknolojik faaliyetler olmak üzere ağır metaller pek çok alanda kullanılmaktadır (Alengebawy vd., 2021; Jan vd., 2015; Yerli vd., 2020). Volkanik faaliyetler, yer kabuğunun aşınması, deprem, toprak erozyonu gibi doğal faaliyetler ile madencilik, tarım alanlarında aşırı gübre ve ilaç kullanımı, nükleer enerji santralleri ve yüksek gerilim hatları, araç yakıtları, enerji santrallerinde kömür kullanımı, plastik, tekstil ve kağıt işleme tesisleri, elektronik atıklar, katı atık yakımı, atık suları gibi endüstriyel ve beşeri faaliyetler neticesinde ağır metallerin su, hava ve toprakta bulunan konsantrasyonları önemli ölçüde artış göstermiştir (Azimi vd., 2017; Jaishankar vd., 2014; Kim vd., 2019; Long vd., 2021; Tchounwou vd., 2012). Ağır metaller ile ilgili bir diğer önemli konu ise bu metallerin uzun yıllar boyunca biyolojik bozunmaya uğramadan doğada

varlıklarını sürdürebilmeleridir (Kim vd., 2019; Sall vd., 2020). Bu bozunmaz yapıları nedeniyle doğada kalıcı olmalarından dolayı ağır metaller, başta su kaynakları ve toprak ile görece daha az bir şekilde atmosfer olmak üzere tüm çevreye kolayca yayılarak bitkiler, hayvanlar ve insanlar üzerinde toksik etkilere neden olurlar (Azimi vd., 2017; Nagajyoti vd., 2010; Rahman ve Singh, 2019). Ağır metallerle kirlenmiş yüzey ve yeraltı sularının sızıntılar şeklinde ilerlemesiyle veya yanlış sulama teknikleriyle toprak kirlenebileceği gibi yanlış tarım uygulamaları veya katı atıkların biriktirilmesi ve doğada yakılması gibi çevre dostu olmayan çeşitli antropojenik faaliyetler yoluyla da toprakta metal birikimi olmaktadır (Ahmad vd., 2021; Azimi vd., 2017; Khan vd., 2015; Yerli vd., 2020). Toprakta biriken ağır metal iyonları, bitki kökleri tarafından emilerek nihayetinde gıda zincirini de kontamine ederler (Pratish vd., 2018; Tangahu vd., 2011; Witkowska vd., 2021). Ağır metaller ile kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi ile bu metaller insan vücuduna girerek çeşitli otoimmün hastalıklar, solunum problemleri, hepatik ve renal problemler, nörolojik bozukluklar ve çeşitli kanser türleri başta olmak üzere birçok sağlık sorununa neden olmaktadır (Özolat ve Tuli, 2016; Sall vd., 2020; Wu vd., 2020). Metaller ile kontamine olmuş gıdaların tüketilmesinin yanı sıra bu metalleri içeren suların içilmesi, bu metallerin direkt olarak cilt ile teması ve ortam havasında bulunan metallerin solunması da diğer önemli maruziyet yolları arasında yer almaktadır (Fu ve Xi., 2019; Zhu vd., 2011).

1.2. Kadmiyum

Periyodik Cetvel'in IIB grubunda çinko (Zn) ve cıva (Hg) elementlerinin arasında konumlanan kadmiyum (Cd; atom numarası 48, atom kütlesi 112,42), doğal olarak oluşan, esansiyel olmayan ve halk sağlığı için risk teşkil eden oldukça toksik bir elementtir (Anetor 2012; Bernhoft, 2013; Genchi vd., 2020). Çoğunlukla iki değerlikli katyon (+2) halinde bulunan kadmiyum, diğer maddeler ile kolayca reaksiyona girebilen, yumuşak ve mavi renkte veya gri – beyaz toz formda bir metaldir (Bernhoft, 2013; Genchi vd., 2020; Schaefer vd., 2020). İki yüz yetmiş beş tehlikeli materyal arasında yedinci sırada bulunan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından halk sağlığı için en tehlikeli 10 kimyasal arasında gösterilen kadmiyum aynı zamanda Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'na göre de insanlar için önemli bir kanserojen madde olarak sınıflandırılmaktadır (Grup 1) (ATSDR, 2022; Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2020); Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC, 2023)).

Doğada oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunan kadmiyum esas olarak çinko, kurşun ve bakır madenlerinin bir yan ürünü olarak çevreye yayılan ve hem insan hem de çevre sağlığı için büyük tehdit oluşturan bir ağır metaldir (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA, 2009);

Genchi vd., 2020; Glicklich ve Frishman, 2021). Kadmiyumun çevreye yayılmasında esas olarak doğal kaynaklar ve antropojenik kaynaklar olmak üzere iki temel faktör etkili olmaktadır. Toprak ve kayaların aşamalı olarak erozyonu gibi jeolojik aşınma faaliyetleri, volkanik aktiviteler ve orman yangınları kadmiyumun çevreye yayılmasında etkili olan doğal kaynaklardır (Genchi vd., 2020; Wang vd., 2021a). Madencilik ve eritme faaliyetleri, kömür yakma, atık yakımı, metal kaplama, televizyon ekranları, kadmiyum-nikel pilleri, renk pigmentleri, çeşitli alaşımlarda ve PVC-ilişkili ürünlerde kimyasal stabilizatör olarak kullanımı, yanlış sulama teknikleri, tarımda fosfat gübrelerinin kullanımı ve tarımsal alanlara kanalizasyon çamuru gibi atık sularının bulaşması kadmiyumun çevreye yayılmasında etkili olan başlıca antropojenik faaliyetlerdir (Bernhoft, 2013; Branca vd., 2020; EFSA, 2009; Matovic vd., 2011; Wang vd., 2021b).

Kadmiyuma maruziyet büyük oranda kadmiyum içeren gıdaların tüketilmesi ve suların içilmesi sonucu oral olarak ve kadmiyumla kontamine havanın veya tozların solunması yoluyla ve daha az oranda ciltten emilim yolu ile temel olarak üç şekilde gerçekleşmektedir (Bernhoft, 2013; Wang vd., 2021b). Tütün kullanımı olmayan kişilerde çevresel kadmiyum maruziyetinin en önemli kaynağını diyet oluşturmaktadır. Doğal ve antropojenik faaliyetler neticesinde kadmiyumun çevreye yayılması ile hava, su ve toprak kadmiyumla kontamine olmakta ve bunun sonucunda hem su ve su ürünlerinde hem de tarım alanlarında yetişen mahsullerde kümülatif olarak kadmiyum birikimi gerçekleşmektedir. Bu şekilde besin zincirine kadar ulaşan kadmiyum insanlar tarafından tüketilmekte ve uzun süreli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Bernhoft, 2013; Järup ve Åkesson, 2009; Sirot vd., 2008). Yüksek kadmiyum içeren gıdalara pirinç ve buğday gibi tahıl ürünleri, patates, ıspanak gibi yeşil yapraklı sebzeler, havuç ve kereviz gibi kök sebzeler, yer fıstığı, ayçiçeği tohumu ve keten tohumu gibi yağlı tohumlar, baklagiller, kakao çekirdekleri ve bazı yabani mantar türleri örnek olarak verilebilir (Genchi vd., 2020; Järup ve Åkesson, 2009; Peana vd., 2023; Satarug, 2012). Bu gıdalara ek olarak, balıklar, yumuşakçalar ve kabuklular gibi çeşitli deniz ürünleri ile böbrek ve ciğer gibi sakatat ürünleri de kadmiyumu yüksek oranda içeren diğer gıdalardır (EFSA, 2009; Genchi vd., 2020; Matovic vd., 2011; Satarug vd., 2022a). Gıda ile maruziyetin yanı sıra hem aktif hem de pasif sigara kullanımının da kadmiyum maruziyeti açısından oldukça önemli olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (Schaefer vd., 2020). Sigara kullanan kişilerin, kullanmayan kişilere kıyasla, günlük iki kat daha fazla kadmiyuma maruz kaldığı belirtilmektedir (Fatima vd., 2019). Diyet ve tütün kullanımı gibi çevresel maruziyetlerin yanı sıra kadmiyuma mesleki maruziyet de sağlık için oldukça önemli bir risk teşkil etmektedir. Mesleki maruziyete maden işçileri, kaynak ustaları ile boya, pil ve alaşım endüstrisinde ve elektronik atıkların geri dönüşüm tesislerinde çalışan işçilerde sıklıkla rastlanılmaktadır

(Bernhoft, 2013; Matovic vd., 2011). Ortam havasında bulunan kadmiyumun inhalasyonu ise bir diğer önemli maruziyet şeklidir. Başta sigara dumanı ile endüstriyel çalışma ortamları olmak üzere ev içi tozları da kadmiyuma maruz kalma açısından önemli bir kaynak oluşturmaktadır (Nawrot vd., 2010).

1.2.1. Kadmiyum Metabolizması

İnhalasyon yoluyla ve gıda ve/veya toz partiküllerinin yutulması neticesinde ağız yoluyla vücuda giren kadmiyum, akciğerler ve sindirim sistemi tarafından emilime uğramaktadır (Charkiewicz vd., 2023). Vücuda giren kadmiyumun %10-40'ı akciğerler tarafından emilirken; %5-10'u ise gastrointestinal sistem tarafından emilmektedir (Moroni-González vd., 2023). Diyetle alınan ve ince bağırsağa ulaşan kadmiyum, kalsiyum (Ca^{+2}) iyon kanalları, geçici reseptör potansiyel (TRP) kanalları (TRPA1, TRPV5, TRPV6, TRPML1), iki değerlikli metal taşıyıcı 1 (DMT1), çinko taşıyıcı proteinler (ZnT), Zrt- ve Irt-ilişkili protein (ZIP14), organik katyon taşıyıcı 2 (SLC22A2), amino asit/sistein taşıyıcı (SLC7A9/SLC3A1), ferroportin 1 (FPN1/SLC40A1) ve reseptörler (insan nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin (hNGAL) olarak da bilinen lipokalin-2 (Lip2-R/SLC22A17) ile enterositlerden emilerek portal dolaşıma salınmakta ve sonuçta karaciğere ulaşmaktadır (Moroni-González vd., 2023; Satarug, 2018). İlk geçiş metabolizması sırasında hepatositler tarafından alınmayan kadmiyum iyonları sistemik dolaşıma ulaşarak başta adipoz doku, karaciğer, pankreas, akciğerler, böbrekler, yumurtalık ve testisler olmak üzere çeşitli doku ve organlar tarafından alınmaktadır (El Muayed vd, 2012; Echeverría vd., 2019; Oldereid vd., 1993; Salcedo-Bellido vd., 2021; Satarug vd., 2010; Varga vd., 1993). Hepatositler tarafından alınan kadmiyum daha sonra karaciğerde kükürt açısından yüksek bir metal bağlayıcı protein olan metallothionein (MT) sentezini indüklemekte ve MT ile sıkıca bağlanarak detoksifiye edilmiş form olan kadmiyum-metallothionein (CdMT) kompleksini oluşturmaktadır (Bernhoft, 2013; Rinaldi vd., 2017; Satarug, 2018). Hepatik MT oluşumu ile kadmiyumun safra yolu aracılığıyla atılımı neredeyse tamamen ortadan kalkmaktadır (Rinaldi vd., 2017). Karaciğerde oluşan CdMT kompleksine ek olarak, enterositlerde ve akciğerlerde de MT sentezi indüklenerek CdMT kompleksi oluşumu gözlenmekte ve oluşan tüm CdMT kompleksleri sistemik dolaşıma salınmaktadır (Sabolic' vd., 2010; Satarug vd., 2022b). Sistemik dolaşımda %10'dan daha azı albumine, glutatyonu (GSH), MT'ye veya amino asitlere bağlı olarak bulunurken; plazmada bulunan kadmiyumun geriye kalanı ise eritrositlerde bulunmaktadır (Järup vd., 1983). Hepatositlerin de dahil olduğu çoğu hücre proteinlere bağlı olarak bulunan kadmiyumu hücre içine almak için gerekli olan mekanizmaları (reseptör-aracılı endositoz) bulundurmamaktadır, bu yüzden dolaşıma salınan CdMT kompleksi protein internalizasyonu için gerekli şartların sağlandığı

böbrekler tarafından alınmaktadır (Satarug, 2018; Satarug vd., 2022a). Metalloproteinler de dahil olmak üzere proteinlerle kompleks oluşturmuş ve böbrekler tarafından alınmış olan kadmiyum burada öncelikle glomerüler filtrasyona uğramaktadır (Satarug, 2018). Küçük molekül ağırlığına sahip olmasından dolayı glomerüler membrandan rahatlıkla geçen CdMT kompleksi proksimal tübül epitel hücrelerinde bulunan megalin:cubilin reseptörlerinin rol oynadığı reseptör-aracılı endositoz aracılığıyla geri emilmekte ve daha sonra lizozomlarda ayrıştırılmaktadır (Abouhamed vd., 2007; Fels vd., 2019; Zavala-Guevara vd., 2021). Oluşan serbest kadmiyum iyonları (Cd^{+2}) ise DMT1 aracılığıyla sitozole geçerek tübüler hücre hasarını ve ölümünü indüklemektedir (Abouhamed vd., 2007; Erfurt vd., 2003; Yang ve Shu, 2015). İki değerlikli metal taşıyıcı gibi organik katyon taşıyıcılar, TRPV5, SLC7A9/SLC3A1, ZIP8 ve ZIP14 gibi taşıyıcı sistemler de filtrasyona uğramış ve MT'ye bağlı olmayan kadmiyum formunun geri emilimine aracılık edebilmektedirler (Ajijmaporn vd., 2012; Fujishiro ve Himeno, 2019; Langelueddecke vd., 2014; Schneider vd., 2014). Sonuç olarak hem bağırsaklardan hem de akciğerlerden emilen kadmiyum böbrek tübül hücrelerinde birikim göstermektedir (Jomova ve Valko, 2011). Böbrek kadmiyum yükünün ($\mu g/g$ doku ağırlık), yaşam boyu maruz kalınan kadmiyum miktarı ile orantılı olarak arttığı bilinmekte ve buna bağlı olarak, böbrekler aracılığıyla vücuttan atılan kadmiyumun hasar görmüş tübüler hücrelerden kaynaklandığı ve dolayısıyla bu hücrelerdeki kadmiyum toksisitesinin bir göstergesi olarak ele alınabileceği bildirilmektedir (Satarug vd., 2019a; Satarug vd., 2022b).

1.2.2. Kadmiyum Toksisitesi

Kadmiyum toksisitesi, maruziyet şekli (akciğerler, sindirim sistemi veya cilt aracılığıyla), dozu, kimyasal formu ve maruziyet süresinin yanı sıra yaş ve cinsiyetle birlikte değişiklik göstermektedir (Canino vd., 2009). Kadmiyum, hücrel redoks durumlarına müdahale ederek kadmiyum-kaynaklı çeşitli patolojilerin oluşmasına neden olmaktadır (Valko vd., 2005).

İki değerlikli ($+2$) bir katyon olan kadmiyum, redoks-aktif bir metal olmadığı için serbest radikallerin oluşumunda direkt olarak rol oynamamaktadır; buna rağmen kadmiyum maruziyetinden sonra süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit (NO) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) ile reaktif azot türlerinin (RNS) üretiminde artış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve oksidatif stresin kadmiyum-kaynaklı sitotoksitenin altında yatan temel moleküler mekanizma olabileceği belirtilmiştir (Cuypers vd., 2010; Jomovo ve Valko, 2011; Rani vd., 2014). Kadmiyum-kaynaklı oksidatif stresin gelişiminde mitokondriyal elektron taşıma zincirinin (ETZ) inhibisyonu, redoks-aktif metallerinin yerlerinin değiştirilmesi, hücrel antioksidanların tükenmesi ve antioksidan

enzim aktivitesinin inhibisyonu gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır (Branca vd., 2020; Valko vd., 2016). Kadmiyum, ferritin ve apoferritin gibi çeşitli sitoplazmik ve membran proteinlerinde bulunan demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi geçiş metallerinin yerine geçerek bu metallerin serbest hallerinin konsantrasyonlarının artışı ve dolayısıyla antioksidan bariyerin zayıflamasına yol açabilmektedir. Artış gösteren serbest demir ve bakır iyonları ise Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları aracılığıyla hücrel oksidan/antioksidan oranının bozulmasına neden olmakta ve sonuçta ROS üretimini indükleyerek oksidatif stres oluşumuna katılmaktadırlar (Brzóska vd., 2016; Jomovo ve Valko, 2011).

Kadmiyum aynı zamanda enzimatik ve enzimatik olmayan endojen antioksidan sistemlerini etkileyerek de oksidatif stres oluşumuna yol açabilmektedir (Cuypers vd., 2010; Kukongviriyapan vd., 2016; Valko vd., 2016). Yapısında bulunan sisteinlerde yer alan tiyol grubuna (sülfidril grubu veya -SH) karşı yüksek afinite göstermesinden dolayı önemli bir hücrel antioksidan olan GSH (L- γ -glutamil-L-sisteinil glisin), serbest kadmiyum iyonlarının öncelikli hedefleri arasında yer almaktadır (Cuypers vd., 2010; Genchi vd., 2020; Kukongviriyapan vd., 2016). Kadmiyum-kaynaklı GSH tükenmesi sonucunda ise hücrel redoks dengesi bozularak $O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot-}$ ve H_2O_2 gibi ROS üretiminde artış gözlenmektedir (Liu ve Jan, 2000; Lopez vd., 2006; Valko vd., 2016). Glutasyonun yanı sıra süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi temel enzimatik antioksidanların aktivitesi de kadmiyum toksisitesinden etkilenmektedir. Sitozolde ve mitokondride bulunan ve bir metalo-enzim olan SOD, bakır-çinko (Cu-Zn-SOD), manganez (Mn-SOD) ve demir (Fe-SOD) gibi aktif bölgesinde bulunan metal türüne göre farklı tiplere ayrılmaktadır (Cuypers vd., 2010; Ighodaro ve Akinloye, 2018; Winiarska-Mieczan, 2018). Süperoksit dismutaz, temel detoksifikasyon enzimi ve hücrelerde bulunan en güçlü antioksidan olması açısından oldukça önemlidir. Süperoksit radikalinin, H_2O_2 ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalize ederek bu radikalın zararlarını en aza indirmeyi hedefler (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Glutasyon peroksidaz ise H_2O_2 'nin GSH tarafından indirgenmesinde katalizör olarak görev alan bir selenoenzimdir (Winiarska-Mieczan, 2018). Ayrıca, H_2O_2 'nin suya parçalanması ile lipid peroksitlerin alkollerine indirgenmesinde de rol alarak hücreleri oksidatif stresten ve lipid peroksidasyonundan (LPO) korumaktadır (Winiarska-Mieczan, 2018; Ighodaro ve Akinloye, 2018). Peroksizomlarda bulunan ve demir veya manganez metallerini kofaktör olarak kullanan CAT enzimi ise GPx gibi H_2O_2 detoksifikasyonundan sorumlu olan bir diğer antioksidan enzimidir (Cuypers vd., 2010; Ighodaro ve Akinloye, 2018; Winiarska-Mieczan, 2018). Kadmiyum toksisitesi ve GSH, SOD, GPx ve CAT arasındaki ilişkinin incelendiği çeşitli çalışmalarda, kadmiyum maruziyeti sonucunda enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma sistemlerinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür (Aja vd.,

2020; Goodarzi vd., 2020; Wang vd., 2023a). Kadmiyumun aynı zamanda hücrel selenyum (Se) seviyesinde önemli bir düşüşe yol açıp GPx üretiminde azalmaya yol açarak oksidatif stres oluşumunda rol alabileceği bildirilmektedir (Rani vd., 2014; Valko vd., 2016).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kadmiyumun mitokondriyal düzeyde de ROS üretimine neden olduğu gösterilse dahi altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Elektron transport zincirinde yer alan Kompleks I'ın (NADH dehidrogenaz veya NADH:ubikinon oksidoredüktaz) elektron transportu sırasında fizyolojik olarak düşük seviyede ROS ürettiği bilinmesine rağmen; Q-bölgesinin kadmiyum tarafından inhibe edilmesi sonucunda Kompleks I'de O_2^- radikalının önemli ölçüde arttığı görülmüştür (Doughan vd., 2008; Hirst vd., 2008). Benzer şekilde, ETZ'de bulunan Kompleks II (süksinat dehidrogenaz) ve Kompleks III (sitokrom bc1 kompleks) aktivitelerinin kadmiyum tarafından inhibisyonu ile elektron akışının bozulabileceği ve ROS üretiminde artış gözlenebileceği belirtilmektedir (Canino vd., 2009; Genchi vd., 2020; Gobe ve Crane, 2010; Wang vd., 2004). Çalışmalar ayrıca ETZ'de bulunan Fe-S kümelerinin de kadmiyumun hedef bölgelerinden biri olabileceğini ve elektron transport inhibisyonu ile birlikte adenosin trifosfat (ATP) sentezi için gerekli olan proton elektrokimyasal gradyanının bozulmasına yol açarak mitokondriyal ROS üretiminde rolü olabileceğini göstermektedir (Branca vd., 2020). Tüm bunlara ek olarak, mitokondriyal ROS üretiminin esas olarak Kompleks III kaynaklı olduğu gösterilmekte ve ROS birikiminin de mitokondriyal membran potansiyelini değiştirerek apoptoz dahil bir dizi hücrel olayı aktive ettiği belirtilmektedir (Chatterjee vd., 2008; Poliandri vd., 2006). Ekstrinsik (ölüm reseptörü-aracılı) ve intrinsik (mitokondriyal-aracılı) olmak üzere iki farklı apoptotik yolak bulunmaktadır (Gobe ve Crane, 2010). Kadmiyum her iki yolak üzerinden de apoptozu uyarabilme özelliğine sahiptir. Ekstrinsik Fas-FADD/kaspaz-8 yolağı, kaspaz-8 veya kaspaz-10'un aktivasyonu ile sonuçlanan plazma membranındaki ölüm reseptörlerinin ligand-kaynaklı aktivasyonu ile başlatılırken; intrinsik yolak ise kaspaz-9'u aktive eden deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı gibi hücrel stres sinyalleri tarafından tetiklenir (Fan vd., 2005). Kaspaz-8 ve kaspaz-9 ise çeşitli protein substratlarını parçalayarak hücreleri öldüren efektör kaspazlar olan kaspaz-3 ve kaspaz-7'yi aktive ederler (Kondoh vd. 2002). Apoptoz ayrıca kadmiyum intoksikasyonundan sonra da kaspazdan bağımsız olarak, Ca^{+2} -kalpain bağımlı süreçlerle veya apoptoz-indükleyici faktör olan transkripsiyon faktörünün nükleusa translokasyonu ile de tetiklenebilmektedir (Gobe ve Crane, 2010). Kadmiyum-kaynaklı aşırı ROS üretimi ise membran fosfolipidlerine karşı serbest radikal saldırısına neden olarak mitokondriyal DNA mutasyonunu ve mitokondriyal membran depolarizasyonunu indükleyebilmektedir (Ott vd., 2007; Canino vd., 2009).

Kadmiyum-kaynaklı ROS oluşumunun bir diğer önemli nedeni olarak, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz (NOX) ailesinin çoklu protein kompleksleri olduğu belirtilmektedir. Kadmiyum maruziyetinden sonra hepatositler, nöronlar ve kanser hücreleri gibi farklı hücre hatlarında NADPH-bağımlı reaksiyonlara bağlı olarak ROS üretimi olduğu gösterilmiştir (El-kott vd., 2020; Mohammadi-Bardbori ve Rannug, 2014; Souza vd., 2009).

Kadmiyum-kaynaklı oksidatif strese bağlı olarak oluşan ROS'ların hücre membranlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek protein modifikasyonu ve elektrokimyasal gradient değişiklikleri gibi çeşitli durumlarla sonuçlanan LPO'ya neden olabileceği bildirilmektedir (Branca vd., 2020; Winiarska-Mieczan, 2018). Oksidatif stres sonucunda oluşan $O_2^{\cdot-}$ ve $OH^{\cdot-}$ radikallerinin LPO'yu başlatarak nihayetinde malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) gibi peroksidasyon ürünlerinin oluşmasında önemli rol oynadıkları belirtilmektedir (Spiteller, 1998; Valko vd., 2016). Nitekim farklı çalışmalarda da kadmiyuma bağlı olarak peroksidasyon ürünlerinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (Korkmaz vd., 2023; Pizzino vd., 2017).

1.2.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri

Karaciğer insan vücudunda kadmiyum birikiminin esas olarak gerçekleştiği iki önemli organdan biridir ve özellikle kısa dönem maruziyet sonrasında kadmiyum esas olarak karaciğerde tutulum göstermektedir (Smereczanski ve Brzóska, 2023). Kadmiyum iki mekanizma üzerinden hepatotoksisteye neden olmaktadır. İlk aşamada, GSH de dahil olmak üzere proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanan kadmiyum oksidatif stresin tetiklenmesine yol açmaktadır (Rikans ve Yamano, 2000). İkinci aşamada ise Kupffer hücrelerinin aktivasyonu neticesinde inflamasyon oluşumu gözlenmektedir (Rikans ve Yamano, 2000; Salama vd., 2019). Sülfidril gruplarının inaktivasyonu ve tükenmesine bağlı olarak oksidatif stres oluşumu, LPO, mitokondriyal membran geçirgenliğinin artışı ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu görülmekte ve tüm bu durumlar ise en nihayetinde DNA hasarı ile birlikte apoptoz gelişimine yol açmaktadır (Hassoun ve Stohs, 1996; Huang vd., 2017; Rikans ve Yamano, 2000). Kupffer hücrelerinin aktivasyonu sonucunda da tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin (IL)-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) gibi kemokinler ve hücrelerarası adhezyon molekülü-1 (IMAC-1), vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin, P-selektin ve β 2-integrin Mac-1 gibi adhezyon moleküllerinin üretimi artmakta ve karaciğerde monosit ve nötrofil birikimi gözlenmektedir (Mousa, 2004; Rikans ve Yamano, 2000; Souza-Arroyo vd.,

2022). Kupffer hücreleri ile birlikte biriken monosit ve nötrofiller, ROS ve RNS'ler de dahil olmak üzere sitotoksik mediyatörlerin salınımına neden olarak daha ileri karaciğer hasarlarının oluşmasına neden olmaktadır (Yamano vd., 2000). Kadmiyumun ayrıca karaciğerde nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2)'yi aşağı regülasyona uğratarak antioksidan cevabın azaltılmasının beraberinde nükleer faktör-kappa B (NF-κB), mitojenle aktifleşen protein kinazlar (MAPK) ve NOD-benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) gibi proinflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek hepatik inflamasyonu tetikleyebileceğini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır (Liu vd., 2019).

Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar, kadmiyumun oldukça geniş bir spektrumda hepatotoksik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Kadmiyum maruziyetinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile ilişkili olabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III) çerçevesinde 1988-1994 yılları arasında incelenen kadın ve erkeklerde çevresel kadmiyum maruziyetinin hepatik nekroinflamasyon, NAFLD, non-alkolik steatohepatit (NASH) ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Hyder vd., 2013). Kore Ulusal Çevresel Sağlık Anketi (KoNEHS) çerçevesinde 2015-2017 yıllarında yapılan çalışmada ise artmış üriner kadmiyum seviyesinin, artmış hepatik steatoz indeksi (HSI) ve NAFLD riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Moon vd., 2022). Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kadmiyum ve hepatik lipid homeostazı arasında farklı açılardan kaynaklanan bir ilişki olabileceğini belirtmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, hepatositlerde trigliserid (TG) ve kolesterol artışının AKT/mTOR sinyal yolağına dayandığını göstermektedir (Rosales-Cruz vd., 2018). Kadmiyum ile lipid metabolizması arasındaki etkileşimi araştıran bir başka çalışmada ise kadmiyumun *in vivo* ve *in vitro* olarak kolesterol taşıyıcı ATP-bağlayıcı kaset (ABC) A1 (ABCA1)'i yukarı regülasyona uğratıp oksiterol-bağlayıcı proteini (OSBP)'i ise aşağı doğru regüle ederek karaciğerde kolesterol dağılımını etkileyebildiği gösterilmiştir (Wang vd., 2018). Bu mekanizmalara ek olarak, kadmiyumun lipoprotein lipaz (LPL), karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT1) ve peroksizom prolifetörle aktive olan reseptör-α (PPARα) ekspresyonunu azaltırken; açıl-KoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 1 (ACSL1), 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA (HMG-KoA) redüktaz, yağ asidi sentaz (FAS) ve sterol düzenleyici element-bağlayıcı protein 1 (SREBP1) ekspresyonunu artırarak hepatik lipid metabolizmasını etkileyebileceği gösterilmiştir (Alshehri vd., 2021; Sun vd., 2023; Wan vd., 2021).

1.2.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri

Kronik kadmiyum maruziyetinin renal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı uzun yıllardır bilinmekte ve kadmiyumun böbrekte hasara neden olduğu esas bölgenin proksimal tübül hücreleri olduğu belirtilmektedir (Bernard, 2004; Fatima vd., 2019). Nitekim WHO başta olmak üzere birçok kılavuz ve yayında da uzun dönem kadmiyum maruziyeti için esas hedef organın böbrek olduğu bildirilmektedir (Bernard, 2004; Fatima vd., 2019; Smereczanski ve Brzóska, 2023; WHO, 2019). Böbrekler, karaciğer ile birlikte, insan vücudunda kadmiyum birikiminin esas olarak gerçekleştiği iki önemli organdan bir diğeridir ve bu birikimin özellikle uzun dönem maruziyet ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Smereczanski ve Brzóska, 2023). Total vücut kadmiyumunun, renal dokulardan elimine edilememesinden dolayı, yaklaşık %50'sinin böbreklerde bulunduğu ve buradaki yarılanma ömrünün ise 14 ile 45 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (Fransson vd., 2014; Suwazono vd., 2009; Yan ve Allen, 2021).

Çevresel maruziyetin bir sonucu olarak kadmiyumun böbrekler üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu ilk olarak 1950'li yılların ortalarında Japonya'nın Jinzu Nehri bölgesinde keşfedilmiştir. Bu bölgede bulunan Kamioka Madeni'ndeki çalışmalar neticesinde kirlenen nehirde bulunan balıkların tüketilmesi ve aynı zamanda kadmiyum ile kirlenmiş bu nehrin civardaki pirinç tarlalarının sulanmasında kullanılması "itai-itai hastalığı" olarak adlandırılan kronik kadmiyum zehirlenmesine yol açmıştır (Nogawa ve Kido, 1993; Nordberg, 2009; Yasuda vd., 1995). Bu hastalığın görüldüğü kişilerde anemi, kemik zayıflaması, omurga ve bacak ağrıları, şekil bozuklukları ve idiyopatik kemik kırıklarının eşlik ettiği, böbrek medulla ve korteksi ile kan ve idrarda kadmiyum konsantrasyonunun arttığı böbrek yetmezliği tablosu ortaya çıkmıştır (Smereczanski ve Brzóska, 2023).

Kadmiyumun çeşitli mekanizmalar aracılığıyla renal epitel hücrelere ulaştığı bildirilmektedir. Kadmiyum, indirgenmiş kükürt atomlarına karşı yüksek afinitesinden dolayı, sistein, N-asetilsistein (NAC), homosistein, GSH ve albumin gibi biyomoleküllerin tiyol gruplarına bağlanarak kanda kadmiyum-tiyol komplekslerini oluşturur (Wang vd., 2010). Bu tiyol-kompleksleri, normal koşullar altında endojen amino asitlerin, oligopeptitlerin, organik anyonların veya organik katyonların taşınmasında rol alan membran taşıyıcılarından geçerek renal hücrelere alınmaktadır (Orr ve Bridges, 2017). Proksimal tübüler hücrelerin bazolateral membranlarında bulunan organik katyon taşıyıcı 1 ve 2 (OCT1 ve OCT2)'nin kadmiyumun hücrelere girişinde bir rolü olabileceği belirtilmektedir (Soodvilai vd., 2011). Kadmiyum ayrıca CdMT kompleksi olarak proksimal tübül hücreleri tarafından da alınabilmektedir. Kadmiyum ile kontamine olmuş sular, gıdalar veya tütün kullanımı ile vücuda alınan iyonize

kadmiyum tuzları, gastrointestinal sistem, solunum sistemi veya cilt yoluyla emilerek dolaşıma salınırlar (Yan ve Allen, 2021). Dolaşıma salınan kadmiyum iyonları, ilk olarak karaciğere taşınarak hepatositler tarafından alınırlar ve burada MT ile CdMT kompleksini oluştururlar; fakat fizyolojik süreçlere veya kadmiyum hasarına bağlı olarak hepatosit ölümleri başlayınca CdMT kompleksleri sistemik dolaşıma salınarak böbreğe ulaşırlar (Chan vd., 1993; Dudley vd., 1985; Rani vd., 2014; Sudo vd., 1994). Kadmiyum-metallotiyonin kompleksleri glomerüller tarafından filtre edildikten sonra reseptör-aracılı endositoz ile proksimal tübül epitel hücrelerinin luminal membranlarından geri emilirler (Orr ve Bridges, 2017). Geri emilime uğrayan bu kompleksler, endozom ve lizozomlarda ayrıştırılır ve serbest hale gelen kadmiyum iyonları sitoplazmaya taşınırlar ve burada tekrar MT sentezlenmesini uyarak yeniden CdMT kompleksi oluştururlar (Orr ve Bridges, 2017; Satarug vd., 2020; Yan ve Allen, 2021). Fakat zamanla renal MT tükenir ve serbest kadmiyum iyonları renal dokuda birikir ve sonuçta, başta proksimal tübül olmak üzere, oksidatif stresin indüklenmesini tetikleyerek renal hasara yol açarlar (Yan ve Allen, 2021). Kadmiyum-kaynaklı nefrotoksisitenin erken aşamalarında, proksimal tübül hücre-hücre adhezyonunda, hücre sel sinyalleşme basamaklarında ve proksimal tübül hücrelerinde apoptoz veya nekroz başlangıcından önce gelişen otofajik yanıtlardaki spesifik değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmektedir (Prozialeck ve Edwards, 2012). Özetle, alım mekanizmalarından bağımsız olarak, kadmiyumun zamanla proksimal tübül epitel hücrelerinde birikmeye yatkın olduğu bilinmekte ve dokularda 150 µg/g'lık kritik eşiği aştığında MT ve GSH gibi hücre içi savunma mekanizmalarını baskılayarak toksisiteye neden olabileceği belirtilmektedir (Gobe ve Crane 2010; Prozialeck ve Edwards, 2010).

Kadmiyumun idrar ile atılımının, renal ve total vücut kadmiyum yükü açısından en önemli göstergelerden biri olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak, idrar kadmiyumunun kronik maruziyeti yansıttığı belirtilirken; plazma kadmiyum seviyelerinin ise son zamanlardaki kadmiyum maruziyetini yansıttığı belirtilmektedir (Orr ve Bridges, 2017). Sağlıklı popülasyon için idrarla atılan kadmiyum seviyesinin 1 µg/g kreatinine kadar normal ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (Mezynska ve Brzóška, 2018). Ek olarak, idrarla 2 µg/g kreatinin seviyesindeki kadmiyum atılımının hiperkalsiüri gibi biyokimyasal değişiklikler; 10 µg/g kreatinin seviyesindeki atılımın ise tübüler mikroproteinüri gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Nawrot vd., 2010). Çalışmalar ayrıca idrarda bulunan 4-10 µg/g kreatinin aralığındaki kadmiyum seviyesinin artmış mikroalbuminüri ile ilişkili olabileceğini de belirtmektedir (Tsai vd., 2021). Tüm bunlarla birlikte, ABD Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi ile WHO idrardaki kabul edilebilir güvenli kadmiyum seviyesini sırasıyla <3 µg/g kreatinin ve 5,24 µg/g kreatinin olarak tanımlamaktadır (Tsai vd., 2021).

Tübüler hasarın erken belirtileri olarak β 2-mikroglobulin (β 2MG), N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG), retinol-bağlayıcı protein (RBP) ve α 1-mikroglobulin (α 1MG) gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin artmış üriner atılımı gösterilmektedir (Huang vd., 2017; Il'yasova ve Schwartz, 2005; Johri vd., 2010; Mezynska ve Brzóska, 2018). Düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artmış eliminasyonunun geriye dönüşünün olmadığı ve kadmiyuma maruziyet ortadan kaldırılrsa bile uzun yıllar daha etkisini göstermeye devam edebileceği belirtilmektedir (Mezynska ve Brzóska, 2018). Normal koşullar altında, glomerüllerden filtre edildikten sonra neredeyse tamamı geri emilime uğrayan β 2MG ve α 1MG'nin tübüler hasar varlığında idrar ile atıldığı gözlenmiştir (Nakagawa vd., 1993; Nawrot vd., 2010; Sakurai vd., 2021; Wallin vd., 2014). Benzer şekilde, RBP'nin de normal koşullar altında neredeyse tamamı geri emilime uğramakta; fakat tübülointerstisyel hastalıklar varlığında idrar ile atılımında artış gözlenmektedir (Pallet vd., 2014; Satarug vd., 2020). İdrarda RBP varlığı, β 2MG'nin asidik idrarda daha az stabil olması ve böbrekle ilişkili olmayan durumlarda da idrarda artış gösterebilmesi sebebiyle, proksimal tübüllerin fonksiyon bozukluğunu göstermesi açısından daha spesifik ve daha duyarlı parametrelerden biri olarak kabul edilmekte ve mesleki olarak kadmiyuma maruz kalan kişilerde renal fonksiyonların kontrol edilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır (Chaumont vd., 2011; Domingos vd., 2016; Gao vd., 2016; Hambach vd., 2013; Johri vd., 2010). Retinol-bağlayıcı protein ile β 2MG'nin idrarla atılımında 300-1000 μ g/g kreatinin aralığındaki hafif bir artışın yeni başlangıçlı tübüler hasarla ilişkili olduğu ve kadmiyum maruziyetinin azalmasıyla birlikte renal hasarın iyileştirilebileceği belirtilmekteyken; idrarla atılım miktarının 1000 μ g/g kreatinin üzerine çıkması halinde normal veya hafif bozulmuş glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile birlikte renal tübüler hasara bağlı olarak görülen proteinüri geri döndürülemez hale gelmektedir. Bu proteinlerin idrarla atılımı 10.000 μ g/g kreatinin düzeyine yükseldiğinde ise daha düşük GFR ve renal tübüler disfonksiyon ile birlikte nefropati tablosunun gelişebileceği bildirilmektedir (WHO, 2011). Renal tübüler hücrelerde bulunan ve lizozomal bir enzim olan NAG'nin, kadmiyumun renal dokuda artış göstermesi sonucunda gelişen renal tübüler hücre hasarında aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Smereczanski ve Brzóska, 2023). Bu enzimin, izoenzim A ve izoenzim B (NAG-A ve NAG-B) olmak üzere iki temel izoformu bulunmaktadır ve NAG-A normal fizyolojik koşullar altında ekzositoz yoluyla idrara salınmaktadır (Jin vd., 1999; Trzcinka-Ochocka vd., 2004). N-asetil- β -D-glukozaminidaz-B (NAG-B) ise kadmiyum-kaynaklı hücre hasara bağlı olarak idrar ile atılmaktadır (Brzóska vd., 2003; Chen vd., 2018; Jin vd., 1999; Tassi vd., 2000; Trzcinka-Ochocka vd., 2004). Mesleki olmayan kadmiyum maruziyeti ile renal tübüler fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Belçika'da gerçekleştirilen bir kesitsel çalışma olan CadmiBel çalışması da üriner kadmiyum atılımı ile

idrarda bulunan β 2MG, RBP ve NAG konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Buchet vd., 1990). Benzer şekilde, Paschal vd. (2000) tarafından Amerikan toplumunda gerçekleştirilen NHANES III çalışmasında da renal tübüler fonksiyon bozukluğu ile idrarda atılan kadmiyum konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Çevresel ve mesleki olarak kadmiyum maruziyetinin renal tübüler hasar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir başka çalışma olan OSCAR (Bir Risk Olarak Osteoporoz ve Kadmiyum) çalışmasında ise 1 μ g/g kreatinin düzeyindeki idrar kadmiyum konsantrasyonunda tübüler proteinüri prevalansının %10 oranında arttığı belirtilmiştir (Jarup vd., 2000). Böbrek hasarının bir diğer erken belirteci ise proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde bulunan bir transmembran glikoproteini olan böbrek hasar molekülü 1 (KIM-1)'dir (Cai vd., 2019; Huang vd., 2019). Çalışmalar, kadmiyum-kaynaklı gelişen proksimal tübül hasarı neticesinde bu molekülün idrarla atılımının arttığını göstermektedir (Ichimura vd., 1998; Prozialeck vd., 2007; Tsai vd., 2022). Tübüler hasara ek olarak, devam eden kadmiyum maruziyeti sonucunda glomerüler hasar gelişmektedir. Glomerüler hasara bağlı olarak ise albuminüri görülmekte ve GFR'de azalma meydana gelmektedir (Johri vd., 2010; Smereczanski ve Brzóška, 2023). Çalışmalar, çevresel veya mesleki olarak kadmiyuma maruz kalan kişilerde idrarla kadmiyum atılımının düşük dereceli albuminüri riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Feng vd., 2022; Jin vd., 2004). Nefron fonksiyonunu gösteren en önemli belirteç olarak kabul edilen GFR ise kadmiyum maruziyeti kesildikten sonra bile uzun yıllar boyunca azalma eğilimi gösterebilmektedir (Jarup vd., 1995; Satarug vd., 2022b). Bununla birlikte, popülasyona dayalı çalışmalarda GFR'yi değerlendirmenin mümkün olmamasından dolayı, klinik pratikte GFR yerine tahmini GFR (eGFR) kullanılmaktadır (Soveri vd., 2014; Satarug vd., 2022b; Smereczanski ve Brzóška, 2023). Çevresel ve mesleki olarak kadmiyuma maruz kalan çocuk ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, eGFR ve idrarla atılan kadmiyum konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Butler-Dawson vd., 2022; Mason vd., 1988; Satarug vd., 2019b; Satarug vd., 2023; Skräder vd., 2015; Win-Thu vd., 2021). Tüm bunlara ek olarak, çalışmalar kadmiyum maruziyetinin kalıcı olması halinde glomerüler hasarın artarak GFR'nin daha fazla azalmasına sebep olacağını ve sonuçta kronik böbrek hastalığı ile son dönem böbrek yetmezliği gibi daha ileri renal sonuçların gözlenebileceğini belirtmektedir (Hwangbo vd., 2011; Navas-Acien vd., 2009; Orr ve Bridges, 2017). Yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, diyetle kadmiyum alımının artmış kronik böbrek hastalığı riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Shi vd., 2018). Benzer şekilde, çevresel olarak kadmiyuma maruz kalan kişilerde gözlenen GFR'deki belirgin bir azalışın kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Doccioli vd., 2024; Satarug vd., 2019b).

1.2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Kadmiyum çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli olumsuz etkilere neden olmaktadır. Kadmiyum temelde vasküler endoteli hedef alıp endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak hipertansiyon ve ateroskleroz olaylarını tetikleyebilmektedir. (Prozialeck vd., 2006). Hücre membran potansiyeli ve vazomotor fonksiyonlar gibi çeşitli fizyolojik süreçlerin yerine getirilmesinden sorumlu olan ve hücre membranlarında bulunan voltaj-kapılı kalsiyum ve potasyum iyon kanalları kadmiyumun endotel hücrelere girişinde önemli rol oynarlar (Diaz vd., 2021; Naija ve Yalçın, 2023). Sağlıklı vasküler homeostaz, düz kas hücrelerinin üzerinde bulunan kalsiyum- ve potasyum-kanalları tarafından gerçekleştirilen vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengenin sürdürülmesi ile gerçekleşmektedir. Düz kas hücrelerinin üzerinde bulunan voltaj-kapılı kalsiyum iyon kanalları, depolarizasyon sürecinde aktive edilir ve hücre dışı kalsiyum akışını sağlayarak düz kas kasılmasını başlatırken; negatif geribildirim mekanizmasında ise voltaj-kapılı potasyum iyon kanalları ile birlikte kalsiyum-duyarlı potasyum iyon kanalları aktive olarak hücre zarı hiperpolarize edilir ve sonuçta potasyum akışı gerçekleştirilerek düz kas vazodilatasyonu sağlanır (Cheng vd., 2019). İyon kanallarının fonksiyon bozukluğunda veya iyonların iç ve dış akış mekanizmalarında bir değişiklik meydana geldiğinde hipertansiyon gibi durumlarla ilişkili olan damarların yeniden şekillenmesi ve sertleşmesi gibi olaylar gelişmektedir. Ayrıca hücreden hücreye iletişimdeki ve vasküler endotel hücreler ile arteriyol duvarını çevreleyen düz kas hücreleri arasındaki iyon kanalı sinyallemedeki değişiklikler de ateroskleroz gelişiminde önemlidir (Cheng vd., 2019). Benzer kimyasal özelliklere sahip olmalarından dolayı, kadmiyum kalsiyumu taklit ederek hücre membranında bulunan voltaj-kapılı kalsiyum iyon-kanalları aracılığıyla hücre içine girip kalsiyum homeostazında bozukluklara neden olmaktadır (Bridges ve Zalups, 2005; Hinkle vd., 1987). Bu duruma uygun olarak, sıçan hepatositlerinde gerçekleştirilen bir çalışmada da kadmiyumun hücre içine girişinin kalsiyum kanal engelleyicileri veya kalsiyum agonistleri tarafından engellendiği gösterilmiştir (Blazka ve Shaikh, 1991). Tüm bunların sonucunda, kadmiyumun kalsiyum sinyalizasyonunu ve homeostazını etkileyerek vazokonstriksiyonu direkt olarak tetikleyebileceği görülmektedir. Nitekim tavşanlarda yapılan bir çalışmada, düşük konsantrasyonlu kadmiyum maruziyetinin sarkoplazmik retikulumda bulunan Ca^{+2} -ATPaz aktivitesini inhibe ederek hücre içi kalsiyum homeostazını bozduğu gösterilmiştir (Hechtenberg ve Beyersmann, 1991). Bir başka çalışmada ise ortamda yüksek oranda kalsiyum varlığında düşük konsantrasyonlu akut kadmiyum maruziyetinin torasik aortta kontraksiyonu artırdığı gözlenmiştir (Niwa ve Suzuki, 1982). Kadmiyum ayrıca endotel hücrelerdeki kalmodulin-bağımlı bir enzim olan endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS)

fosforilasyonunu ve ekspresyonunu inhibe ederek de endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Greif vd., 2004; Majumder vd., 2008; Yoopan vd., 2008). Bu enzimdeki azalmaya bağlı olarak, önemli bir vazodilatör olan NO sentezi azalmakta ve endotel vazodilatasyonu bozulmaktadır (Majumder vd., 2008; Skoczynska ve Martynowicz, 2005; Yoopan vd., 2008). Çalışmalar kadmiyum maruziyetinin aynı zamanda anjiyotensin II salınımı ile siklooksijenaz-2 (COX-2) ve NOX aktivitesini artırarak da hipertansiyon gelişiminde rol oynayabileceğini ifade etmektedir (Angeli vd., 2013).

Kadmiyum toksisitesinin bir diğer hedefi ise endotel hücre bütünlüğünün sağlanması rol alan vasküler endotelyal kadherin-bağımlı (VE-kadherin) hücre adhezyon molekülleridir (Prozialeck, 2000). Bu bağlamda yapılan çalışmalar, kadmiyumun hücre adhezyon moleküllerini etkileyerek endotel bariyerini bozduğunu ve endotel hücre ölümüne yol açtığını göstermiştir (Messner vd., 2009; Prozialeck, 2000). Vasküler endotel bariyerinin bozulması ve permeabilitenin artması neticesinde monositler gibi immün sistem hücrelerinin endotele artmış infiltrasyonu gözlenmekte ve bu durum ise permeabilitenin daha da artmasına neden olarak damar duvarında lipid birikimine yol açmaktadır (Messner vd., 2009; Messner ve Bernard, 2010). Kadmiyum-kaynaklı endotel hasarının bir diğer sonucu ise nekrotik hücre ölümüne bağlı olarak ortaya çıkan hücresel kalıntıların inflamatuvar hücresel stres oluşumuna neden olarak IL-6, IL-8, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmasıdır (Lin vd., 2021; Messner ve Bernard, 2010; Mezynska ve Brzóska, 2018).

Kadmiyumun GSH, paroksanaz 1 (PON1), CAT, SOD, GPx gibi antioksidan savunma mekanizmalarının etkilerini ve serbest radikal temizleyicilerinin ortamdaki varlığını azaltarak oksidatif stres gelişiminde rol aldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (Diaz vd., 2021; Ikediobi vd., 2014). Yüksek-yoğunluklu lipoproteinlerin anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerinde rol aldığı düşünölen PON1 aktivitesinin kronik kadmiyum maruziyetine bağlı olarak önemli ölçüde azalığı ve bunun da artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Afolabi vd., 2012; Bhattacharya vd., 2008; Pollack vd., 2014). Oksidatif stres ise ROS oluşumuna neden olup LPO'yu ve mitokondriyal DNA hasarını tetikleyerek damar duvarları da dahil olmak üzere çeşitli dokularda lipid birikimine ve köpük hücre oluşumuna yol açmaktadır (Diaz vd., 2021; Messner ve Bernard, 2010; Mezynska ve Brzóska, 2018; Renu vd., 2022). Nitekim Afolabi vd. (2012) tarafından gerçekteştirilen bir çalışmada da kronik kadmiyum maruziyetinin artmış plazma TG, total kolesterol ve okside düşük-yoğunluklu lipoprotein (oxLDL) seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Kadmiyum maruziyetinin ayrıca çınko homeostazında değişikliklere yol açarak lipid metabolizmasında birtakım bozukluklara yol açtığı belirtilmektedir (Rajakumar vd., 2020). Bu konuyla ilgili olarak

yapılan bir çalışmada, kadmiyum maruziyeti sonucu meydana gelen artmış serum serbest yağ asidi, TG, total kolesterol, düşük-yoğunluklu kolesterol (LDL) ile azalmış serum yüksek-yoğunluklu kolesterol (HDL) seviyelerinin yanı sıra bazı LPO ürünlerinin seviyelerinde de çinko tedavisi ile iyileşmeler olduğu gözlenmiştir (Rogalska vd., 2009). Oksidatif stres ayrıca vasküler düz kas hücrelerinin, endotel hücrelerinin ve makrofajların apoptozuna neden olarak aterogenez oluşumuna yol açabilir. Normal şartlarda apoptoza katılan bir dizi genin ekspresyonuna aracılık eden ve redoks-duyarlı bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin aktivitesi kadmiyum varlığında baskılanarak apoptozun indüklenmesine ve hücre ölümüne neden olmaktadır (Xie ve Shaikh, 2006).

Tüm bu mekanizmalar ele alındığında, kadmiyumun NO üretimini ve hücrel kalsiyum sinyalizasyonunu etkileyip oksidatif stres ve apoptozu indüklediği ve sonuçta endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna yol açarak koroner kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, inme ve periferik arter hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.

1.2.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Vücuttaki demir seviyesinin azalmasında kadmiyumun rol oynayabileceği ve yanı sıra demir eksikliğinin, artmış kan ve idrar kadmiyum seviyeleri için bağımsız bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (Gallagher vd., 2011; Lee ve Kim, 2012; Lee vd., 2014; Margrete Meltzer vd., 2010). İnsan vücudunda diyetle alınan demiri atabilecek aktif bir atılım mekanizması olmaması sebebiyle demir homeostazında duodenum çok önemli bir yer tutmaktadır. Diyetle alınan demirin yaklaşık olarak %10'unu hem demir (organik form); geriye kalanını ise hem olmayan demir (inorganik form) oluşturmaktadır (Muñoz vd., 2009). Her iki demirin de emilimi duodenumun luminal bölgesinde bulunan enterositler tarafından farklı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Muñoz vd., 2009; Tokumoto vd., 2023). İki değerlikli demir (Fe^{+2} , ferröz demir) ve porfirinden oluşan bir kompleks olan ve hem-olmayan demire göre emilimi daha kolay olan hem demir, hem taşıyıcı protein 1 (HCP1) adı verilen bir taşıyıcı ile enterositlerden emilir ve enterositlerde hem-oksijenaz 1 (HO-1) enzimi ile Fe^{+2} , biliverdin ve karbon monoksitide ayrıştırılır (Tokumoto vd., 2023). Okside halde bulunan hem-olmayan demirin (Fe^{+3} , ferrik demir) emilimi ise iki aşamada gerçekleşmektedir. Hem-olmayan demir öncelikle ferrik redüktaz enzimi (duodonal sitokrom b (Dcytb) ile Fe^{+2} formuna indirgenir ve daha sonra Fe^{+2} formu duodonal enterositlerde bulunan DMT1 aracılığıyla emilir (Fujiwara vd., 2020; McKie vd., 2001; Tokumoto vd., 2023). Enterosite alınan ferröz demirin bir kısmı burada ferritin olarak depolanırken; bir kısmı da bazolateral membranda bulunan

FPN1 aracılığıyla dolaşıma salınır (Fujiwara vd., 2020; Muñoz vd., 2009; Tokumoto vd., 2023). Dolaşıma salındıktan sonra Fe^{+2} , seruloplazmin homologu ve bir transmembran proteini olan hefastin (Heph) aracılığıyla Fe^{+3} 'e okside edilir ve transferrine bağlanarak çeşitli dokulara iletilir (Fujiwara vd., 2020; Muñoz vd., 2009; Tokumoto vd., 2023).

1.3. Kurşun

Tarih öncesi çağlardan beri kullanılmakta olan kurşun (Pb), periyodik cetvelin 14. grubunda yer alan, 82 atom numaralı, mavimsi-gri renkli ve yer kabuğunda doğal olarak oluşan oldukça zehirli bir ağır metaldir (Kabata-Pendias ve Szeke, 2015; Kumar vd., 2020; Tong vd., 2000). Düşük erime noktası ve yüksek işlenebilirlik gibi fiziksel özelliklerinden dolayı endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır (Jan vd., 2015). En zararlı ikinci ağır metal olarak bilinen kurşunun, inorganik ve organik olmak üzere iki formu bulunmaktadır. İnorganik formu çoğunlukla toz, toprak ve eski boyalarda bulunurken; organik formu (tetraetil kurşun) ise esas olarak benzinde bulunmaktadır. Her iki formu da zehirli olmakla birlikte, organik formun biyolojik sistemler için daha zararlı olduğu bildirilmektedir (Kumar vd., 2020).

İnsan vücudu için oldukça zararlı etkilere sahip olan kurşunun total vücut yükü çevreye, yaşa ve sahip olunan mesleğe göre değişiklik göstermektedir (Kumar vd., 2020). Hem çevresel kirlilik hem de mesleki maruziyet, insanların kurşuna maruziyetinde önemli birer bulaş kaynağıdır. Yakın zamana kadar çevresel maruziyetin esas nedenleri olarak gösterilen kurşun-bazlı ev boyaları ile kurşunlu benzinin yanı sıra kurşun ile kontamine olmuş gıdaların tüketilmesi, madencilik faaliyetleri, enerji santralleri, çöp yakma fırınları, su boruları, akü plakaları, kablo kılıfları, seramik sırları gibi antropojenik faaliyetler ile volkanik faaliyetler ve atmosferik tozlar gibi doğal olaylar önemli çevresel maruziyet kaynaklarıdır. (Caito vd., 2017; Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Orr ve Bridges, 2017). Kaynak işlemleri, kurşun içeren pillerin imalatı, araba tamiri, boya imalatı gibi işlemler ise en sık rastlanan mesleki maruziyet kaynaklarıdır (Caito vd., 2017; Khan vd., 2008; Orr ve Bridges, 2017).

1.3.1. Kurşun Metabolizması

Kontamine olmuş gıdalar ve sular ile oral olarak vücuda giren kurşun gastrointestinal sistem tarafından yaklaşık olarak %5-10 oranında emilime uğramaktadır (Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Solenkova vd., 2014). Gastrointestinal sistemdeki emilim esas olarak duodenumda gerçekleşmesine rağmen hangi taşıyıcıların emilimde rol oynadığı net olarak bilinmemektedir (Maret, 2017). Bununla birlikte, kalsiyum ve demir gibi iki değerlikli esansiyel metallere kimyasal benzerliğinden dolayı bu metallerin taşınmasında rol oynayan

DMT1 ve kalsiyum-kanalları gibi özel taşıyıcılar ile duodenumdan emilime uğradığı düşünülmektedir (Caito vd., 2017; Maret, 2017; Shinkai ve Kaji, 2012). Gastrointestinal sistemden kurşun emilimi, yaş, beslenme durumu, açlık ve gebelik gibi durumlara bağlı olarak değişmektedir (Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Kumar vd., 2020). Diyetle yüksek miktarda kalsiyum, demir ve çinko alımı kurşun emilimini engellerken; diyetle yetersiz kalsiyum ve çinko alımı ile demir eksikliği ise kurşun emilimi artırmaktadır (Caito vd., 2017; Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Kumar vd., 2020). Beslenme durumunun yanı sıra kurşun türü de emilim oranını etkilemektedir. İnorganik kurşun sadece %20 civarında emilirken; organik kurşunun ise neredeyse tamamı emilime uğramaktadır (Caito vd., 2017). İnhalasyon yolu ile vücuda alınan kurşun ise alveolar membrandan emilime uğramakta ve %30-40 oranında emilim göstermektedir (Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Cosselman vd., 2015; Solenkova vd., 2014).

Kurşun emilime uğradıktan sonra hızlıca kana taşınmakta ve burada eritrositlere alınarak hemoglobine bağlanmaktadır (Caito vd., 2017; Kabata-Pendias ve Szeke, 2015). Kandaki kurşunun yaklaşık %99'u eritrositlerde bulunurken; kalanı ise serum ve plazmada bulunmaktadır (Klotz ve Göen, 2017; Kumar vd., 2020). Kurşun, kalsiyum kanalları ve anyon değiştiriciler ile eritrositlere alınırken; pasif difüzyon veya ATP-bağımlı kalsiyum taşıyıcıları ile eritrositlerden dışarıya taşınmaktadır (Caito vd., 2017; Maret, 2017). Kurşun, serum ve plazmada ise serbest olarak bulunabildiği gibi albumin ve transferrin gibi proteinlere zayıf olarak bağlanarak veya proteinlerin tiyol grupları ile kompleks oluşturarak da dolaşımda taşınabilmektedir (Caito vd., 2017; Maret, 2017). Vücut tarafından emilime uğrayan kurşunun karaciğer, böbrek, akciğerler, pankreas, beyin ve kalp gibi yumuşak dokular ile diş ve kemik gibi sert dokulara dağılımı esas olarak plazmada bulunan miktara dayanmaktadır (Caito vd., 2017; Jan vd., 2015; Kabata-Pendias ve Szeke, 2015).

Kurşunun vücuttan atılımı iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşamada, 35-40 günlük bir yarılanma süresi ile kan ve yumuşak dokulardaki konsantrasyonu azalmaktadır (Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Kabata-Pendias ve Szeke, 2015). İkinci ve yavaş olan aşama ise kurşunun kemiklerden atılımını içermektedir. İkinci aşamanın daha yavaş olmasının sebebi ise kurşunun kemiklerdeki yarılanma ömrünün 20 ila 30 yıla kadar uzanmasıdır (Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Solenkova vd., 2014). Kurşunun vücuttan atılım mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olup atılımda kurşun türünün önemli olduğu düşünülmektedir. İnorganik kurşun esas olarak böbrekler aracılığıyla idrar ile atılırken; organik kurşun ise karaciğerde metabolize edilip safra ile kompleks oluşturduktan sonra feçes ile vücuttan

uzaklaştırılmaktadır (Caito vd., 2017). Ek olarak, az miktarda kurşunun ise ter, tükürük, saç ve tırnak ile atılabileceği de belirtilmektedir (Charkiewicz ve Backstrand, 2020).

1.3.2. Kurşun Toksisitesi

Reaktif oksijen türlerinin üretimi yoluyla kurşunun neden olduğu oksidatif stres, kurşun toksisitesinin ve kurşun-kaynaklı hastalıkların patogenezinin sorumlu temel mekanizmadır (Khan vd., 2008). Kurşun, vücuttaki enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların hızla tükenmesine neden olarak ROS ve RNS üretiminde artışa yol açmaktadır. Artan ROS ve RNS'ye bağlı olarak gelişen oksidatif stres ise okside glutatyon (GSSG) ve indirgenmiş GSH arasındaki dengeyi bozarak glutatyon redüktaz (GR) seviyeleri ile birlikte GSH seviyesinde azalmaya neden olmaktadır (Charkiewicz ve Backstrand, 2020; Jaishankar vd., 2014). Kurşun aynı zamanda tiyol gruplarına bağlanarak da GSH aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır (Ahamed ve Siddiqui, 2007; Flora vd., 2012a). Benzer şekilde kurşunun maruziyet dozuna ve süresine bağlı olarak, SOD, GPx ve CAT enzimlerinin aktivitesinde de değişikliklere yol açtığı belirtilmektedir (Ahamed ve Siddiqui, 2007; Lopes vd., 2016; Flora vd., 2012a).

Kırmızı kan hücrelerinin hemolizine neden olan hemoglobin oksidasyonu kurşun toksisitesinin bir diğer önemli sonucudur (Flora vd., 2012a). Kurşun, eritrositlerde bulunan δ -aminolevulinik asit dehidrataz (δ -ALAD) enzimini inhibe ederek kan ve idrarda aminolevulinik asit (δ -ALA) substratının artmasına yol açar. Artmış ALA seviyeleri ise H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ üretir ve aynı zamanda oksihemoglobin ile etkileşime girerek $OH^{\cdot-}$ radikallerinin oluşmasına neden olur (Gurer-Orhan vd., 2004; Flora vd., 2012a). Lipid peroksidasyonu ise kurşun-kaynaklı oksidatif stresin bir diğer önemli sonucudur (Jaishankar vd., 2014). Hücrel membranlara bağlanan kurşun, bu membranların fiziksel özelliklerinde değişikliklere yol açarak lipid oksidasyonunun tetiklenmesine neden olmaktadır (Perelli vd., 2022). Çalışmalar, LPO'nun önemli bir son ürünü olan ve eritrosit hasarı ile ilişkili olabileceği belirtilen MDA seviyelerinin artmış kan kurşun seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Ahamed vd., 2005; Jiun ve Hsien, 1994).

Kurşunun toksik etkisini gösterdiği mekanizmalardan bir diğeri ise kurşunun kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko gibi iki değerlikli temel katyonlarla rekabet ederek bu metallerin bağlanma bölgelerine bağlanması ve dolayısıyla bu metallerin homeostazında bozukluklara yol açmasıdır (Kumar vd., 2020; Tchounwou vd., 2012). Kurşun toksisitesinin iyon metabolizması üzerindeki etkilerine bağlı olarak ise hücre yapışması, hücre içi ve hücreler arası sinyalizasyon yolları, protein katlanması, apoptoz, iyonik taşınma ve enzim regülasyonu

gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli değişiklikler gözlenebilmektedir (Jaishankar vd., 2014).

1.3.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri

Vücuda alınan kurşuna portal ven aracılığıyla maruz kalan ilk organ olan karaciğer, kurşun birikiminin en fazla görüldüğü yumuşak doku olması açısından oldukça önemlidir (Lakka vd., 2023; Long vd., 2016). Kurşun-kaynaklı hepatotoksisitenin patogenezinde artmış ROS üretimine bağlı olarak gelişen oksidatif stres ile birlikte antioksidan mekanizmaların tükenmesi, DNA hasarı ve apoptozun yanı sıra inflamasyon gibi çoklu mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (Almasmoum vd., 2019; Liu vd., 2010; Sivaprasad vd., 2004). Konuyla ilgili yapılan hayvan çalışmalarında, kurşunun hepatosellüler nekroz ve lökosit infiltrasyonu da dahil olmak üzere önemli histolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Liu vd., 2012). Çalışmalar ayrıca kurşunun portal kan damarlarının tıkanması ve fibröz doku proliferasyonuna neden olarak doku hasarını indüklediğini ve karaciğerde kolajen birikimine yol açtığını göstermiştir (Alhusaini vd., 2019). Karaciğer hasarının önemli göstergelerinden olan alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) gibi parametrelerin serum seviyelerinde de kurşun ile birlikte önemli bir artış olduğu gözlenmiştir (Alhusaini vd., 2019; Liu vd., 2010; Liu vd., 2012; Long vd., 2016). Çalışmalarda aynı zamanda antioksidan mekanizmalarda birtakım değişiklikler gözlemlendiği belirtilmiştir. Kurşun verilen hayvanlarda, GSH/GSSG oranı ile birlikte hepatik SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde kayda değer bir azalma olduğu görülmüştür (Almasmoum vd., 2019; Liu vd., 2012). Hepatik LPO gelişiminde önemli bir rol oynayan kurşunun ayrıca hepatik MDA seviyelerinde de artışa neden olduğu gösterilmiştir (Almasmoum vd., 2019; Jarrar ve Taib, 2012; Liu vd., 2010). Yanı sıra kurşunun NF- κ B ve MAPK gibi proinflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek TNF- α gibi önemli bir proinflamatuvar sitokinin hepatik konsantrasyonunu artırdığı belirtilmiştir (Alhusaini vd., 2019; Almasmoum vd., 2019; Cheng vd., 2006). Tüm bunlara ek olarak, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres-aracılı hücre apoptozu göstergelerinden olan kaspaz-3 aktivasyonunun da kurşun maruziyeti ile önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Alhusaini vd., 2019; Herrera vd., 2001; Liu vd., 2012).

1.3.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri

Böbrek, vücuttan atılımın ana yolu olması nedeniyle, kurşun toksisitesinin temel hedeflerinden biridir (Rana vd., 2018). Böbrek fonksiyon bozukluğu sıklıkla yüksek doz (>60 μ g/dL) kurşuna maruziyet sonucunda ortaya çıkmakla birlikte, düşük doz (~10 μ g/dL) kurşun maruziyetinin de renal hasar gelişiminde etkili olabileceği bildirilmektedir (Flora vd., 2012a;

Singh vd., 2018). Yaşamın erken yıllarında maruz kalınan düşük doz kurşunun, glomerüler kapiller hacim artışı ve glomerüler hipertrofi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Basgen ve Sobin, 2014). Kurşun maruziyetinin, glomerüler hasarın yanı sıra tübüler hasar gelişiminde de rol oynayabileceği gösterilmiştir (Orr ve Bridges, 2017). Akut kurşun maruziyeti, tübüler taşıma mekanizmasının bozulması ile birlikte tübüler epitelde dejeneratif değişikliklerin oluşmasına yol açmakta ve sonuçta Fanconi sendromuna neden olarak idrarda glikoz, amino asit ve fosfat atılımına neden olmaktadır (Flora vd., 2012a; Orr ve Bridges, 2017; Singh vd., 2018). Kronik kurşun maruziyetinin ise lökosit infiltrasyonu, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile karakterize ve azalmış GFR, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve hiperürisemi ile sonuçlanan ilerleyici tübülointerstisyel nefrite yol açabileceği belirtilmektedir (Orr ve Bridges, 2017; Rastogi, 2008; Singh vd., 2018). Mesleki olarak kurşuna maruz kalan kişilerde yapılan çalışmalarda, kan kurşun seviyeleri ile idrarda bulunan KIM-1 ve α -glutasyon S-transferaz (α GST) seviyeleri arasında bir korelasyon olabileceği ve bu parametrelerin tübüler hasarın erken tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (Garçon vd., 2007; Zhou vd., 2016).

Kurşun maruziyetinin böbrek hücreleri üzerindeki toksik etkisinin oksidatif stresin indüklenmesi, kalsiyum homeostazının bozulması ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Mitokondrinin kurşun-aracılı hücresel hasar gelişiminde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (Orr ve Bridges, 2017). Çalışmalar kurşun-kaynaklı oksidatif stresin CAT, SOD, GPx ve GST gibi antioksidan enzimlerin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonlarını azalttığını gösterirken; LPO ile birlikte dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) ve MCP-1 gibi inflamatuvar maddelerin mRNA ekspresyonlarını artırdığını göstermektedir (Orr ve Bridges, 2017; Ponce-Canchihuamán vd., 2010). Kurşunun renal hücrelerde mitokondriyal permeabilite geçiş gözenek (MPTP) mekanizmasının düzenlenmesini bozarak mitokondride şişme, membran potansiyelinde değişiklik ve apoptozun tetiklenmesi gibi hücresel değişikliklere yol açabileceği belirtilmektedir (Liu vd., 2015; Orr ve Bridges, 2017; Witkowska vd., 2021).

Kurşunun kalsiyum ile rekabet ederek kalsiyum homeostazını bozduğu belirtilmektedir (Rana vd., 2018). Nitekim konuyla ilgili yapılan çalışmalarda da kurşunun kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre içine girerek toksik etkilere yol açabileceği gösterilmiştir (Simons ve Pocock, 1987). Ek olarak, hücresel bağlantı noktalarında kalsiyum iyonlarını taklit ederek bu iyonların yerine geçen kurşun bağlantı bölgelerinin bütünlüğünü bozarak artmış permeabiliteye neden olabilmektedir (Navarro-Moreno vd., 2009; Orr ve Bridges, 2017; Rana vd., 2018). Kurşun aynı zamanda renal hücrelerde kalsiyum dağılımını bozmakta ve sitoplazma ve mitokondride kalsiyum seviyesini artırırken; endoplazmik retikulumda ise

kalsiyum seviyesini azaltmaktadır (Wang vd., 2015). Hücre içinde görülen bu değişiklikler ise hücresel sinyal yollarını etkileyerek apoptozun indüklenmesine yol açmaktadır (Orr ve Bridges, 2017; Rana vd., 2018).

1.3.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Kurşun ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki muhtemel ilişki uzun yıllardır bilinmektedir (Lamas vd., 2016). Hayvan çalışmalarında hem akut hem de kronik kurşun maruziyetinin hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ile birlikte kardiyak ve vasküler komplikasyonları indüklediği gösterilmiştir (Glicklich vd., 2020). İnsan çalışmalarından elde edilen sonuçlarda ise kurşun maruziyetinin aortik aterosklerotik plak oluşumu ile birlikte artmış kan veya kurşun seviyelerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Lustberg ve Silbergeld, 2002; Navas-Acien vd., 2004).

Kurşun maruziyetinin artmış kan basıncına neden olduğu ve maruziyetin uzamasıyla birlikte arteriyel hipertansiyon gelişiminin tetiklendiği belirtilmektedir (Poreba vd., 2011). Kurşun, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu ile birlikte vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını indükleyerek kalp atış hızında bozukluklara neden olabilmektedir (Cosselman vd., 2015; Lamas vd., 2016). Çalışmalar, kurşun maruziyetinin artmış sempatik aktivite ve norepinefrin seviyesine yol açarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive ettiğini ve sonuç olarak artmış plazma renin seviyesini ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivasyonunu uyarak vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II ile birlikte aldosteron seviyesini artırıp kan basıncını yükselttiğini göstermektedir (Caito vd., 2017; Simões vd., 2011; Vaziri ve Sica, 2004). Kurşunun ayrıca endotel hasarı ile birlikte artan ROS seviyeleri neticesinde vazodilatör bir madde olan NO inaktivasyonuna neden olarak sodyum tutulumuna ve vazokonstriksiyona neden olduğu belirtilmektedir (Boskabady vd., 2018; Burroughs Peña ve Rollins, 2017; Vaziri ve Ding, 2001). Ek olarak, çalışmalar kurşunun siklik guanozin monofosfat (cGMP) üreterek NO-kaynaklı vazodilatasyona aracılık eden bir enzim olan çözünebilir guanilat siklaz ekspresyonunu azaltarak da hipertansiyon gelişimine neden olabileceğini göstermektedir (Caito vd., 2017; Cosselman vd., 2015; Courtois vd., 2003; Vaziri, 2008). Kurşun, kallikrenin-kinin sistemi üzerinde de bozukluklara yol açıp kininaz I ve kininaz II aktivitelerini artırarak da hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilmektedir (Vaziri ve Sica, 2004). Kurşun ayrıca NF- κ B gibi inflamatuvar sinyal yollarını aracılığıyla COX-2 enzim transkripsiyonunu artırarak vazokonstriktör prostanoit üretiminde artışa yol açabilmektedir (Chen vd., 2021; Machoń-Grecka vd., 2020).

Çalışmalar kurşunun dislipidemi ve ateroskleroz gelişiminde de önemli bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Kurşun, NF- κ B sinyal yolağını aktive edip inflamasyonu indükleyerek LDL oksidasyonuna, monosit adhezyonuna ve köpük hücre oluşumuna yol açmasının yanı sıra LPO ile vasküler endotel hasarında artışla birlikte PON1 aktivitesinde azalmaya neden olarak ateroskleroz gelişiminde rol oynayabilmektedir (Burroughs Peña ve Rollins, 2017; Li vd., 2006; Perelli vd., 2022; Renu vd., 2022). Nitekim konuyla ilgili yapılan çalışmalarda da kurşun maruziyetinin aterosklerotik plak oluşumunda ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (Prokopowicz vd., 2017; Revis vd., 1981). Eşlik eden böbrek hastalığı olan bir grup Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise serum kurşun seviyeleri ile karotis intima-media kalınlığında bir artış olduğu gösterilmiştir (Arı vd., 2011).

1.3.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Kurşunun demir homeostazını değiştirerek eritropoezde bozukluklara yol açtığı uzun yıllardır bilinmektedir (Arshad vd., 2022). Kurşun, hem sentezinde rol alan enzimleri inhibe edip hemoglobin sentezlenmesini kısıtlayarak hematopoetik sisteme direkt olarak etki etmekte ve sonuçta anemiye neden olmaktadır (Carocci vd., 2016; Flora vd., 2012a). Kurşun, hem sentez yolağında yer alan δ -ALAD, δ -ALA sentetaz (ALAS) ve ferroşelataz enzimlerinin aktivitesini doza bağımlı olarak aşağı regüle etmektedir (Mitra vd., 2017). Mitokondriyal bir enzim olan δ -aminolevulinik asit sentaz (δ -ALAS), δ -ALA sentezini katalize ederken; sitozolik bir enzim olan δ -ALAD ise iki molekül δ -ALA'dan porfobilinojen sentezlenmesini katalize etmektedir. Son olarak, mitokondriyal bir enzim olan ferroşelataz ise hem oluşumunu gerçekleştirmek üzere protoporfirin IX'e ferröz demir iyonunun eklenmesini katalize eder (Piomelli, 2002).

Kurşun toksisitesinden en fazla etkilenen enzimin δ -ALAD olduğu belirtilmektedir. Kurşun, δ -ALAD inhibe ederek hem sentezinin azalmasına ve kan ve idrarda δ -ALA miktarının artışına yol açmaktadır (Carocci vd., 2016). Çalışmalar, δ -ALAD aktivitesinin %80-90 oranında inhibe edilmeden hem sentezinin azalmadığını belirtmekte ve bu oran için ise kan kurşun seviyesinin yaklaşık 55 μ g/dl'ye eşdeğer olduğunu göstermektedir (Ahamed vd., 2005). Hem sentezinde rol alan bir diğer enzim olan ferroşelatazın kurşun tarafından inhibisyonu sonucunda idrarda koproporfirinojen atılımı artarken; eritrositlerde protoporfirinin birikimi gözlenir. Ayrıca bu enzimin inhibisyonu, çinko protoporfirini (ZPP) oluşturan porfirin halkasında demirin çinko ile yer değiştirmesine neden olur (Carocci vd.,

2016; Flora vd., 2012a; Mitra vd., 2017). Sonuç olarak, kurşun maruziyetinin seviyesinin bir göstergesi olarak kullanılabilen ZPP seviyesinde artış gözlenir (Jangid vd., 2012).

Kurşun, hem sentezine etki etmesinin yanı sıra eritrosit membranlarında bulunan fosfolipitlere direkt olarak bağlanıp eritrosit yıkımına neden olarak dolaşımdaki eritrositlerin ömrünün azalmasına neden olmaktadır (Mitra vd., 2017; Schwartz vd., 1990; Vij, 2009). Kurşun zehirlenmesi, eritrositlerin membran akışkanlığını azaltıp eritrosit hemolizini artırarak anemi gelişime neden olmaktadır (Carocci vd., 2016).

1.4. Cıva

Arsenik ve kurşundan sonra en zehirli üçüncü çevresel tehlike olarak bilinen cıva (Hg), periyodik cetvelin geçiş elementleri serisine ait bir ağır metaldir (Solenkova vd., 2014; Tchounwou vd., 2012). Cıva, doğada temel olarak her biri farklı fizikokimyasal özelliklere ve toksisite profiline sahip olan üç farklı kimyasal formda bulunmaktadır: elemental cıva, inorganik cıva ve organik cıva (Bernhoft, 2012; Bosch vd., 2016; Holmes vd., 2009; Jaishankar vd., 2014). Elemental (metalik) cıva (Hg^0), gümüş beyazı parlak bir görünüme sahip, oda sıcaklığında sıvı halde bulunan ve ısıtıldığı zaman hızla buharlaşan bir metaldir (Clifton, 2007; Guzzi ve La Porta, 2008; Tchounwou vd., 2003). Elemental cıva çevre ve insan sağlığı üzerindeki zararlı etkilerini, esas olarak ısıtıldığı zaman ortaya çıkan ve atmosfere yayılarak varlığını uzun süre sürdürebilen cıva buharının inhalasyonu ile göstermektedir (Bridges ve Zalups, 2017; Clarkson ve Magos, 2006; Gochfeld, 2003). Elemental cıva, volkanik aktivite ve cıva içeren madenlerin erozyonu gibi doğal süreçler ile çevreye yayılmasının yanı sıra madencilik faaliyetleri, kömürle çalışan elektrik santralleri, endüstriyel fosil yakıt emisyonları, topikal ilaçlar, amalgam diş dolguları, termometreler, barometreler, tansiyon aletleri, akkor ışıklar, piller ve tıbbi atıkların yakılması gibi insan girişimlerinden kaynaklanan faaliyetler ile de çevreye yayılmaktadır (Bridges ve Zalups, 2017; Counter ve Buchanan, 2004; Guzzi ve La Porta, 2008; Ronchetti vd., 2006). Elemental cıva maruziyetinin öksürük, nefes darlığı, ateş, titreme, halsizlik, nöropati, dış eti iltihabı, halüsinasyonlar, hafıza kaybı ve uykusuzluk gibi birçok soruna yol açtığı bildirilmektedir (Counter ve Buchanan, 2004).

Tek değerlikli (Hg^+) veya iki değerlikli (Hg^{+2}) cıva iyonları olarak bulunabilen inorganik cıva, genellikle klor (Cl) ve kükürt (S) elementlerine bağlanarak $HgCl_2$ (cıva (II) klorür), Hg_2Cl_2 (cıva (I) klorür; kalomel) ve HgS (cıva (II) sülfür; zinober; vermilyon) gibi insan sağlığı için oldukça zararlı olan cıva tuzlarını oluşturmaktadır (Bosch vd., 2016; Clifton, 2007; Mishra vd., 2022; Tchounwou vd., 2003). Kalomel (Hg_2Cl_2) tozlarının, laksatif olarak veya analjezik

amaçlı kullanılan bebek diş çıkarma tozları başta olmak üzere uzun yıllardır tıbbi amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir (Clarkson ve Magos, 2006; Counter ve Buchanan, 2004; Guzzi ve La Porta, 2008). Ek olarak, inorganik cıva bileşikleri uzun yıllardır antiseptik ve antibakteriyel amaçlı olarak veya cilt aydınlatıcı kremler ile diüretikler gibi tıbbi amaçlı ürünlerin yanı sıra tıbbi amaçlı olmayan boya pigmentleri de dahil olmak üzere çok geniş ölçekli kullanım alanına sahiptir (Clifton, 2007; Counter ve Buchanan, 2004; Tchounwou vd., 2003). Elemental cıvada olduğu gibi inorganik cıva bileşikleri de halsizlik, uykusuzluk, kilo kaybı, el ve ayaklarda parestezi, eritem, kaşıntı, aşırı terleme ve hipersalivasyon, renal-tübüler fonksiyon bozukluğu ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli sorunlara neden olmaktadır (Counter ve Buchanan, 2004).

İnsan sağlığı için en zararlı cıva formu olarak belirtilen organik cıva ise metil cıva (MeHg), etil cıva ve fenil cıva olmak üzere üç farklı form içermektedir (Tchounwou vd., 2003). Doğal ve antropojenik faaliyetler sonucunda atmosfere yayılan metalik cıvanın atmosferik oksidanlar ile okside olması sonucunda oluşan inorganik cıva (Hg^{+2}), küresel cıva döngüsüne bağlı olarak sudaki çökeltilere ulaşır (Clarkson ve Magos, 2006; Gochfeld, 2003; Tchounwou vd., 2003). Tatlı ve tuzlu su kütlelerinde biriken inorganik cıva ise burada bulunan başta sülfat-indirgeyen bakteriler olmak üzere mantar ve fitoplankton gibi mikroorganizmalar aracılığıyla metilasyona uğrayarak MeHg (CH_3Hg^+) oluşumuna neden olur (Bosch vd., 2016; Clarkson ve Magos, 2006; Counter ve Buchanan, 2004; Gochfeld, 2003). Çevrede bulunan en baskın ve en zehirli organik cıva formu olan MeHg, besin zinciri boyunca biyoamplifikasyona uğrar ve sonuçta insanlar tarafından tüketilen balıklarda yüksek konsantrasyonlarda MeHg birikimine yol açar (Clifton, 2007; Counter ve Buchanan, 2004; Ronchetti vd., 2006; Tchounwou vd., 2003). Metil cıva ile kontamine olmuş balıkların ve diğer deniz ürünlerinin tüketilmesi insanların organik cıvaya maruz kalmasının başlıca nedenidir (Holmes vd., 2009; Ronchetti vd., 2006; Tchounwou vd., 2003). Sinir sistemi hastalıklarının oluşumunda önemli bir rol oynadığı bilinen MeHg zehirlenmesi, ilk olarak 1953 yılında Japonya’da fark edilmiştir (Gochfeld, 2003; Ronchetti vd., 2006; Tchounwou vd., 2003). Japonya’nın Minamata Körfezi civarındaki köylerde yaşayan kişilerde, cıva ile kontamine olmuş balıkların tüketimine bağlı olarak ortaya çıkan bu epidemi “Minamata hastalığı” olarak adlandırılmıştır (Counter ve Buchanan, 2004). Bir diğer organik cıva formu olan etil cıva (EtHg) ise mertiolat formunda bir antiseptik olarak ve çocuklara rutin olarak uygulanan aşılarla timerosal formunda bir koruyucu olarak kullanılan bir cıva bileşiğidir (Clifton, 2007; Ronchetti vd., 2006). Fenil cıva bileşikleri olan fenilmerkürik asetat ve fenilmerkürik nitrat ise küf önleyici özelliklerinden dolayı geçmişte boya endüstrisinde kullanılmış olan organik cıva formlarıdır (Clifton, 2007).

1.4.1. Cıva Metabolizması

Cıva formuna bağılı olarak, vücuda alındıktan sonra izlenen metabolik süreçler farklılık göstermektedir (Holmes vd., 2009). Elemental cıva, vücuda esas olarak (yaklaşık olarak %80'i) inhalasyon yolu ile alınmakla birlikte, az bir oranda da gastrointestinal sistem ve cilt yoluyla alınmaktadır (Clifton, 2007; Holmes vd., 2009). İn hale edilen elemental cıva vücuda alındıktan hemen sonra, monatomik ve lipofilik özelliğı sayesinde, alveolar membranlardan hızlıca emilerek dolaşıma geçer ve vücuttaki tüm dokulara dağılım gösterir (Clarkson ve Magos, 2006; Clifton, 2007). Elemental cıva dağılım aşamasında iki farklı süreci takip eder (Clarkson ve Magos, 2006). Bunlardan birincisi, inhale edilen buharın, yüksek lipofilik yapısından dolayı, plasental ve kan-beyin bariyerlerini kolayca geçerek merkezi sinir sistem üzerinde olumsuz etkilere neden olmasıdır (Clarkson ve Magos, 2006; Bernhoft, 2012; Holmes vd., 2009). İkincisi ise hücre içine alınan elemental cıvanın katalaz-H₂O₂ yolağı aracılığıyla iki değerlikli inorganik cıvaya (Hg⁺²) okside edilmesidir (Clarkson ve Magos, 2006; Clifton, 2007; Holmes vd., 2009). İn hale edilen elemental cıvanın, maruziyetten sonraki birkaç saat içerisinde tamamen iki değerlikli inorganik cıvaya okside olduğı ve uzun vadede inorganik cıvanın neden olduğı toksik etkilere yol açtığı belirtilmektedir (Clarkson ve Magos, 2006; Clifton, 2007). Vücuda alınan elemental cıva esas olarak iki değerlikli inorganik cıva olarak böbrekte depolanmaktadır (Acosta-Saavedra vd., 2011). Yetişkinlerdeki yarılanma ömrü yaklaşık 60 gün olan elemental cıvanın atılımı Hg⁰ olarak ter, tükürük ve soluma ile gerçekleşirken; Hg⁺² olarak ise idrar ve feçes ile gerçekleşmektedir (Clifton, 2007; Holmes vd., 2009). Tüm bunlara ek olarak, elemental cıvanın emiliminin sağlıklı bir gastrointestinal sisteme sahip olan bir bireyde minimum düzeyde olduğı belirtilirken; gastrointestinal motilitenin uzaması durumunda ya da fistül veya perforasyon gibi anatomik değişiklikler sonucunda emilimin artabileceğı belirtilmektedir (Clifton, 2007).

İnorganik cıva tuzunun formuna bağılı olarak emilim ve dağılım mekanizmalarında farklılık görölmektedir. Tek değerlikli merküröz cıva (Hg⁺) tuzlarının, suda düşük çözünürlüğe sahip olmasından dolayı, daha az emilime uğradığı belirtilmektedir (Bernhoft, 2012; Clarkson ve Magos, 2006). İki değerlikli merkürük cıva tuzlarının (Hg⁺²) ise, suda daha yüksek çözünürlüğe sahip olmasından dolayı, gastrointestinal sistemin duodenumunda emilime uğradığı düşünülmektedir (Bernhoft, 2012; Clifton, 2007). Yetişkinlerde %10 ila %15 civarında bir emilim oranına sahip olan merkürük cıvanın emiliminin yenidoğanlarda daha yüksek olduğı ve cıva tuzlarına sekonder olarak gelişen herhangi bir mukozal hasar varlığında bu emilim oranında artış olabileceğı belirtilmektedir (Clifton, 2007). Yenidoğandaki bu artmış emilimin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, anne sütünde bulunan α-laktoalbumin adlı

proteinin iki değerlikli metalleri bağlayarak emilimlerini artırmasından kaynaklanabileceği varsayılmaktadır (Clarkson ve Magos, 2006). İnorganik cıvanın vücuttaki emilim ve dağılım mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (Clarkson ve Magos, 2006; Clifton, 2007). Bununla birlikte, GSH ile diyetten gelen amino asitler ve peptitler gibi tiyol grubuna sahip moleküllerin varlığının gastrointestinal sistemde iki değerlikli cıvanın bağlandığı ligandları sağladığı ve oluşan Hg-S-ligand komplekslerinin de amino asitler veya polipeptitler gibi bazı endojen moleküllere benzerliklerinden dolayı bağırsak duvarından aktif veya pasif taşıma ile emilime uğradıkları düşünülmektedir (Bridges ve Zalups, 2017; Clifton, 2007). Emilime uğrayan Hg-S-konjugatının portal ven aracılığıyla karaciğere geldiği ve burada amino asit taşıyıcıları aracılığıyla sinüzoidal membranı geçerek hepatositlere girdiği düşünülmektedir (Clifton, 2007). Vücutta bulunan merkürük cıvanın büyük bir çoğunluğunun, MT'ye bağlı olarak, proksimal tübül başta olmak üzere böbrekte bulunduğu belirtilmektedir (Acosta-Saavedra vd., 2011; Bernhoft, 2012; Clifton., 2007). Elemental cıvadan farklı olarak, merkürük cıvanın düşük lipofilik yapısından dolayı kan-beyin bariyerini aşamadığı; fakat Hg-S-konjugatları şeklinde düşük miktardaki merkürük cıvanın plasentayı geçebileceği bildirilmektedir (Bernhoft, 2012; Clifton, 2007; Holmes vd., 2009). Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 40 gün olan inorganik cıvanın vücuttan atılımı esas olarak idrar ve feçes ile gerçekleşmektedir. Bunlara ek olarak, inorganik cıvanın safra aracılığıyla da vücuttan atılabildiği belirtilmektedir (Clifton, 2007; Holmes vd., 2009).

Metil cıva, deniz ürünlerinin tüketimi sebebiyle insan vücudunun en çok maruz kaldığı organik cıva formudur (Bosch vd., 2016). Diyetle vücuda alınan MeHg'nin yaklaşık olarak %95'i gastrointestinal sistemde emilime uğramaktadır (Acosta-Saavedra vd., 2011; Clarkson ve Magos, 2006; Clifton, 2007). X-ışını absorpsiyon spektroskopisinin, balığın kas dokusundaki birincil MeHg türünün CH_3Hg^+ 'nin bir sistein-tiyol (Cys-S)-konjugatı ($\text{CH}_3\text{Hg-S-Cys}$) olduğunu göstermesinden dolayı, gastrointestinal lümeninden emilime uğrayan MeHg'nin de yüksek olasılıkla MeHg-sistein ($\text{CH}_3\text{Hg-S-Cys}$) veya MeHg-sistein-glisin ($\text{CH}_3\text{Hg-S-CysGly}$) konjugatları olduğu varsayılmaktadır (Clifton, 2007; Harris vd., 2003). Enterositlerden hızlı bir şekilde emildikten sonra portal kan aracılığıyla karaciğere gelen MeHg'nin hangi mekanizmalar üzerinden sinüzoidal membrandaki hepatositlere ulaştığı tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar aracılığıyla, sistein veya GSH gibi tiyol grubu içeren moleküllerle konjugat halinde alınan MeHg'nin hepatositler tarafından alınımının arttığı gösterilmiştir (Thomas ve Smith 1982; Wang vd., 2000). Bunlara ek olarak, çeşitli çalışmalar MeHg'nin hepatositlerden safra kanalına taşınmasında GSH'nin rol oynayabileceğini göstermiştir (Ballatori ve Clarkson, 1985; Refsvik ve Norseth, 1975). Ayrıca hepatosellüler GSH seviyesindeki artışın MeHg'nin safraya atılımındaki artış ile sonuçlandığı

belirtilmekle birlikte, GSH'nin hepatik ve safra seviyelerinin azalması sonucunda karaciğerde MeHg birikiminin de azaldığı gösterilmiştir (Magos vd., 1978; Refsvik, 1978). Metil cıva-GSH kompleksinin ($\text{CH}_3\text{Hg-S-G}$) safraya salgılandıktan sonra, γ -glutamil transferaz (GGT) ve sisteinilglisinaz enzimleri tarafından hidrolize edilmesi sonucunda $\text{CH}_3\text{Hg-S-Cys}$ konjugatının oluştuğu, bu konjugatın da bir kısmının enterositler ve safra kanalını kaplayan hücreler tarafından yeniden emilebileceği belirtilmektedir (Bridges ve Zalups, 2017; Clarkson ve Magos, 2006). Yeniden emilime uğramayan kısmın ise intestinal florada demetilasyona uğrayarak inorganik cıva oluşturduğu ve feçesle birlikte vücuttan atıldığı bildirilmektedir (Clarkson ve Magos, 2006).

Tüm bunlara ek olarak, MeHg vücuda alınıp emilime uğradıktan sonra sistemik dolaşım aracılığıyla çok hızlı bir şekilde tüm vücut dokularına dağılım göstermektedir (Acosta-Saavedra vd., 2011). Dolaşımda esas olarak eritrositlerde birikim gösteren ve hemoglobindeki sistein kalıntılarına bağlanan MeHg, elemental cıva gibi, plasenta ve kan beyin bariyerlerini geçebilme özelliğine sahiptir (Acosta-Saavedra vd., 2011; Clifton, 2007). Kandaki ortalama yarılanma ömrü 40 ila 50 gün iken; tüm vücuttan eliminasyonu 70 ila 80 gün olan MeHg'nin büyük oranda feçes ile atıldığı belirtilmektedir. Ek olarak, daha düşük bir oranda da idrar ve anne sütü ile vücuttan uzaklaştırıldığı bildirilmektedir (Bernhoft, 2012; Clifton, 2007).

1.4.2. Cıva Toksisitesi

Cıva toksisitesinin gelişiminde cıvanın kimyasal aktivitesine ve biyolojik özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres yer almaktadır (Tchounwou vd., 2012). Cıva, proteinlerin üçüncül ve dördüncül yapılarını bozmasının yanı sıra özellikle MeHg'nin proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanması ile hücresel yapıyı bozup hücresel fonksiyonların değişmesine yol açmaktadır (Bernhoft, 2012; Jaishankar vd., 2014; Perelli vd., 2022; Ronchetti vd., 2006; Witkowska vd., 2021). Metil cıvanın proteinlerin sistein kalıntıları ile kovalent bağlanması sonucunda hücresel antioksidanlarda azalma ve ROS üretiminde artış olduğu ve oksidatif stresin indüklendiği belirtilmektedir (Tchounwou vd., 2012; Witkowska vd., 2021). İnorganik cıvanın ise oksidatif fosforilasyonu bozduğu ve elektron transport hızını etkileyerek ROS ile H_2O_2 gibi lipid peroksidlerinin üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lund vd., 1991; Palmeira ve Madeira, 1997). Tüm bunlara ek olarak, özellikle MeHg'nin hücre içi redoks sistemlerinin düzenlenmesinde rol olan tioredoksin redüktaz (TrxR) sistemi (TrxR1 ve TrxR2) ile GSH-glutaredoksin sistemlerini inhibe ederek ROS ve RNS üretiminde artışa neden olduğu ve buna bağlı olarak mitokondriyal hasar oluşumu,

protein tamir mekanizmalarının bozulması, kalsiyum homeostazının bozulması ve apoptoz gelişimi gibi bir dizi olaya neden olabileceği belirtilmektedir (Spiller, 2017).

Çalışmalar ayrıca MeHg'nin hücre membran potansiyelini bozup permeabiliteyi artırarak hücre dışından hücre içine doğru kalsiyum akışını artırdığını ve sonuçta kalsiyum homeostazında bozukluklara yol açtığını göstermektedir (Castoldi vd., 2001; Jaishankar vd., 2014; Tchounwou vd., 2012). Metil cıvanın etkili olduğu bir diğer toksisite mekanizması ise immün hücreler üzerinde görülmektedir. Metil cıvanın, doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivitesini azalttığı ve ayrıca otoimmünite oluşumunu destekleyen yardımcı T hücrelerinin (Th2 hücrelerinin) aktivasyonuna neden olabileceği belirtilmektedir (de Vos vd., 2007; Ilbäck vd., 1991).

1.4.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri

Vücuttaki metabolik faaliyetin gerçekleştirilmesinde son derece önemli olan karaciğer toksik maddelerin sıklıkla hedefi haline gelmektedir (Liu vd., 2017). Nitekim çalışmalarda da karaciğerin cıva birikiminin esas yeri olduğu ve bu nedenle cıva-kaynaklı hasarlara oldukça yatkın olduğu gösterilmektedir (Elblehi vd., 2019; Mieiro vd., 2011). Konuyla ilgili gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda cıvanın SOD, GPx, CAT gibi hücresel antioksidanların tükenmesine ve MDA gibi peroksidasyon ürünlerinin artışına yol açıp oksidatif stresin indüklenmesine neden olarak karaciğer hasarının gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir (Ghosh ve Sil, 2008; Liu vd., 2017; Raeeszadeh vd., 2021). Tüm bunların yanı sıra cıvanın aynı zamanda histolojik değişikliklere yol açarak karaciğer hasarı ile ilişkili olan AST, ALT ve ALP gibi enzimlerin serum seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (Nabil vd., 2020; Raeeszadeh vd., 2021). Hazelhoff ve Torres (2018) tarafından yapılan bir çalışmada ise cıvanın hepatosellüler alımı ve safra yolu aracılığıyla atılımına odaklanılmıştır. Bu çalışmaya göre, cıva-kaynaklı hepatik hasarda cinsiyetin rol oynadığı ve dişi sıçanlarda cıvanın hepatotoksisiteyi daha fazla indüklediği görülmüştür. Bu sonuçların ise inorganik cıvanın (Hg^{+2}) hepatositlere alımında rol oynayan organik anyon taşıyıcı 3 (Oat3) ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüş ve nitekim erkek sıçanlarda Oat3 ekspresyonu azaldığı ve Oat3 seviyesindeki azalmayla birlikte cıvanın karaciğer alımının sınırlanabileceği belirtilmiştir.

1.4.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri

Tüm cıva formları nefrotoksik etkiye sahip olmakla birlikte, özellikle inorganik cıvanın (Hg^{+2}) böbrekler için daha tehlikeli olduğu belirtilmektedir (Orr ve Bridges, 2017). İnorganik cıva böbreklerde esas olarak proksimal tübüllerde birikmektedir ve böbreğe alımında

proksimal tübüllerin bazolateral membranlarında bulunan Oat1 ve Oat3 taşıyıcıları ile luminal membranlarında bulunan amino asit taşıyıcıları rol oynamaktadır (Jan vd., 2015; Rana vd., 2018; Zalups ve Minor, 1995). Glomerüllerden filtre edilerek proksimal tübüle ulaşan GSH'nin tiyol-Hg⁺² konjugatının, luminal yüzeyde bulunan, γ -glutamilsistein bağının bölünmesini katalize eden ve cıvanın taşınmasında önemli bir rol oynayan GGT enzimi aracılığıyla sisteinin inorganik cıva (Hg⁺²) konjugatına (Cys-S-Hg-S-Cys) ayrıştırıldığı belirtilmekte ve konuyla ilgili gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda Cys-S-Hg-S-Cys konjugatının proksimal tübüler hücrelerin luminal membranı boyunca taşınan birincil cıva formu olduğu gösterilmektedir (Berndt vd., 1985; Bridges ve Zalups, 2017; Cannon vd., 2000; Jan vd., 2015). Cıva iyonları en nihayetinde hücre içine ulaştıklarında burada GSH ve MT gibi tiyol bileşikler ile bağlanırlar ve böylece hücre içinde tutulmaları kolaylaştırılır (Bridges ve Zalups, 2017). Tüm bunların sonucunda, renal hücrelerde birikim gösteren cıva iyonları hücresel antioksidan mekanizmalarının bozulmasına neden olup MT'nin artmış mRNA ekspresyonu ile ROS üretiminin ve apoptozun uyarılmasına yol açarak proksimal tübüler hasara neden olmaktadır (Agarwal vd., 2010a; Agarwal vd., 2010b; Liu vd., 2011).

1.4.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Cıvanın hangi mekanizmalar aracılığıyla kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu tam anlaşılamamakla birlikte, bu konu üzerinde yapılan çalışmalar arasında da çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Guallar vd., 2002; Mozaffarian vd., 2011; Virtanen vd., 2007). Fakat yine de cıvanın toksisite mekanizmaları incelendiğinde, oksidatif stresin cıva-kaynaklı kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda temel faktör olabileceği düşünülmektedir (Farkhondeh vd., 2020; Houston, 2011). Cıva, Fenton tipi reaksiyonlarda doğrudan ve dolaylı katalizör görevi görmesinin yanı sıra sülfidril gruplarına yüksek afinitesi ve selenyuma bağlanıp çözünmeyen bir cıva-selenyum kompleksi oluşturma yeteneği ile GSH, GPx, CAT ve SOD gibi antioksidan savunma mekanizmalarının azalmasına ve lipid peroksidleri ile serbest radikallerin üretiminde artışa yol açmaktadır. Tüm bunların sonucunda gelişen oksidatif stresin ise ateroskleroz, hipertansiyon ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir (Genchi vd., 2017; Houston, 2011; Renu vd., 2022; Virtanen vd., 2007).

Cıva maruziyetine bağlı olarak oluşan ROS'ların aşırı üretiminin vasküler endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna yol açmasının yanı sıra O₂⁻ radikalinin artmış üretimiyle aktifleşen NOX enzimi de mitokondriyal membran bozukluğuna neden olarak endotel hasarını tetiklemekte ve ateroskleroz riskini artırmaktadır (Farkhondeh vd., 2020). Ek olarak, cıva-

kaynaklı artmış ROS üretiminin de oxLDL oluşumuna neden olarak aterosklerotik plak oluşumuna yol açtığı belirtilmektedir (Farkhondeh vd., 2020; Houston, 2011). Cıva-kaynaklı bir diğer mekanizma ise HDL ilişkili antioksidan etkili bir enzim olan PON aktivitesinin inhibe edilmesidir. Bu enzimin inhibisyonunun ise ters kolesterol taşınmasında bozukluklara neden olarak koroner arter hastalığı ile miyokard infarktüs gelişme riskinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir (Houston, 2011; Genchi vd., 2017). Cıvanın aynı zamanda fosfolipaz A₂'yi aktive edip araziidonik asit üretimini artırarak inflamatuvar cevabın uyarılmasına yol açan prostaglandin, tromboksan ve lökotrien gibi araçların üretiminin uyarılmasına neden olarak da kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol alabileceği bildirilmektedir (Genchi vd., 2017). Tüm bunlara ek olarak, cıvanın ACE seviyesini artırarak vazokonstrüktör etkiye yol açtığı ve böylece hipertansiyon gelişimine neden olduğu belirtilmektedir (Vassallo vd., 2019).

1.4.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Cıva hemoglobine yüksek afiniteyle bağlanıp eritrositlerde birikmesinin yanı sıra hücre içi antioksidan metabolizmasının düzenlenmesinde son derece önemli olan antioksidan savunma enzimlerinin tiyol gruplarına da yüksek afiniteyle bağlanarak hücre içinde ROS üretiminde artışlara ve dolayısıyla DNA, membran lipitleri ve hücre içi proteinlerde oksidatif hasara neden olmaktadır (Weinhouse vd., 2017). Akciğer ve dokular arasında oksijen ve karbondioksit gazlarının taşınmasından ve vücudun asit/baz dengesinin sürdürülmesinden sorumlu olan eritrositler, her ne kadar mitokondri ve çekirdek gibi apoptozun başlatılmasında gerekli olan organellerden yoksun olsalar bile, hasara uğradıkları zaman apoptoz benzeri ve eriptozis adı verilen bir programlanmış hücre ölümüne maruz kalabilirler (Alghareeb vd., 2023). Ağır metaller, ksenobiyotikler ve antibiyotiklere maruziyetin yanı sıra oksidatif stres, ozmotik şok ve enerji tükenmesi gibi fizyolojik süreçlerdeki bozuklukların eriptozisin tetiklenmesinde rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Alfhili vd., 2022; Gatidis vd., 2011; Lang ve Lang, 2015; Lupescu vd., 2012). Cıvanın ise hem oksidatif hasara neden olup hem de geçici hücre büzülmesine yol açarak eriptozisi indükleyebileceği belirtilmektedir (Eisele vd., 2006; Weinhouse vd., 2017). Azalmış GSH seviyeleri ile birlikte oksidatif strese bağlı olarak gelişen artmış eriptozisin ise yaşlılarda anemiye neden olduğu bildirilmektedir (Lupescu vd., 2015).

Tüm bunlara ek olarak, cıva ile demir metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Barany vd. (2005) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, serum cıva ve serum ferritin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon görülürken; af Geijersstam vd. (2001) tarafından gerçekleştirilen bir başka

çalışmada ise plazma cıva ve serum ferritin seviyeleri arasında ters bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, Alam vd. (2021) tarafından yürütülen bir *in vivo* çalışmada cıva maruziyetinin serum hemoglobin seviyelerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu gözlenirken; Iturri ve Nuñez (1998) tarafından gerçekleştirilen bir *in vitro* çalışmada ise cıva maruziyetinin intestinal demir emilimi üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

1.5. Arsenik

Yerkabuğunda en çok bulunan 20. element olmasına rağmen halk sağlığına zararlı tehlikeli maddeler listesinde üst sıralarda yer alan arsenik (As), kimyasal olarak metaloid olarak sınıflandırılmasına rağmen; toksikoloji bağlamında ağır metal olarak değerlendirilmektedir (Jan vd., 2015; Jomova vd., 2011; Nurchi vd., 2020). Periyodik cetvelin 15. grubunda bulunan, atom numarası 33 ve atom ağırlığı 74,92 olan arsenik, toksisite oluşum sıklığı ve insanların maruz kalma potansiyeli temel alınarak oluşturulan ATSDR 2022 Tehlikeli Maddeler Öncelik Sıralaması'nda ilk sırada yer almaktadır (ATSDR, 2022; Nurchi vd., 2020; Tchounwou vd., 2019; Valko vd., 2005). En yaygın oksidasyon durumları -3, +3 ve +5 olan arsenik çoğunlukla organik ve inorganik olmak üzere iki formda bulunmaktadır (Jomova vd., 2011; Sanyal vd., 2020; Valko vd., 2005). İnorganik arsenik (iAs), arsenit (As^{+3}) ve arsenat (As^{+5}) olmak üzere iki kimyasal formu kapsamaktadır ve sıklıkla oksijen, kükürt ve klor ile bileşik oluşturmaktadır (Balali-Mood vd., 2021; Ganie vd., 2024; Jomova vd., 2011; Valko vd., 2005). Organik arsenik ise genellikle hidrojen ve karbon ile bileşik oluşturan ve çoğunlukla canlı organizmaların içindeki metabolizma sırasında oluşan monometilarsenik asit (MMA), dimetilarsenik asit (DMA), trimetilarsenik oksit ve arsenobetain gibi formları kapsamaktadır (Jomova vd., 2011; Mishra vd., 2022; Sanyal vd., 2020; Tchounwou vd., 2012).

Arsenik maruziyeti, mesleki maruziyetin yanı sıra esas olarak kontamine içme suları, gıdalar, hava ve toprak aracılığıyla gerçekleşmektedir (Khairul vd., 2017; Nurchi vd., 2020; Perelli vd., 2022). Volkanik aktivite, jeotermal aktivite, orman yangınları, toprak erozyonu ve madenlerin aşınması gibi doğal olaylar ile demir dışı metal alaşımları, kömür gibi fosil yakıtların yakılması, arsenik bazlı pestisitlerin ve herbisitlerin kullanımı gibi antropojenik faaliyetler sonucu çevreye yayılan inorganik arsenik, yeraltı sularına karışarak en nihayetinde başlıca maruziyet kaynağı olan içme suyunun kirlenmesine neden olmaktadır (Cosselman vd., 2015; Jan vd., 2015; Järup, 2003; Jaishankar vd., 2014; Mishra vd., 2022; Rahaman vd., 2021; Shiek vd., 2023; Solenkova vd., 2014; Tchounwou vd., 2012). Doğal faaliyetler neticesinde arseniğin toprak ve sular başta olmak üzere çevreye yayılmasına ek olarak, toprak işlemede kullanılan tarımsal gübreler de toprağın arsenik ile kirlenmesine neden olmakta ve bu toprak

ve sularla kontamine olmuş gıdaların tüketilmesiyle inorganik arsenik maruziyeti gerçekleşmektedir (Nurchi vd., 2020; Shiek vd., 2023; Solenkova vd., 2014). Pirinç gibi yetiştirilmesi sırasında suya çok fazla ihtiyaç duyan tahıllar, sebzeler, mantarlar ile kümes hayvanları başta olmak üzere hayvan etleri, süt ve yumurta önemli arsenik kaynakları olarak belirtilmektedir (Jan vd., 2015; Jomova vd., 2011; Shiek vd., 2023). İnorganik arseniğe göre daha az zehirli olan organik arsenik ise arsenobetain, arsenokolin veya arsenoşeker şeklinde arsenik ile kontamine olmuş kabuklular, morina, ton balığı ve deniz yosunları gibi deniz ürünlerinde bulunmaktadır (Cosselman vd., 2015; Khairul vd., 2017; Nurchi vd., 2020; Perelli vd., 2022; Solenkova vd., 2014). Tüm bunlara ek olarak, arsenik zehirlenmesinin bir diğer sebebinin ise mesleki olarak gerçekleşen maruziyet olabileceği belirtilmektedir. Özellikle cam, seramik ve boya endüstrisi ile döküm sanayiinde çalışan kişilerin inorganik arseniğe maruziyeti açısından risk altında oldukları bildirilmektedir (Jan vd., 2015; Nurchi vd., 2020; Tchounwou vd., 2012).

1.5.1. Arsenik Metabolizması

İnsan vücuduna esas olarak oral yol ve inhalasyon ile alınan arseniğin görece az bir miktarı da cilt yolu ile vücuda alınmaktadır (Ganie vd., 2024). İnorganik arsenik formları olan arsenit (As^{+3}) ve arsenat (As^{+5}), gastrointestinal kanalda emilime uğrayıp kan dolaşımına geçtikten sonra karaciğer, dalak, böbrek, akciğerler, kaslar ve sinir doku gibi yumuşak dokulara alınarak birikime uğramaktadırlar (Balali-Mood vd., 2021; Ganie vd., 2024; Muzaffar vd., 2023; Shiek vd., 2023). Arsenitin (As^{+3}) hücrelere alımı aquagliseroporinler (AQP3, AQP7, AQP9 ve AQP10), glukoz taşıyıcıları (GLUT1 ve GLUT5) ve organik anyon taşıyıcı polipeptitler ile gerçekleşmekteyken; arsenat (As^{+5}) ise fosfat taşıyıcıları ile hücrelere alınmaktadır (Jan vd., 2015; Roggenbeck vd., 2016; Sanyal vd., 2020). Bunların yanı sıra inorganik arsenik formlarının çoklu ilaç direnci ile ilişkili proteinler (MRP) olarak adlandırılan ve ABC protein ailesine ait olan MRP1, MRP2 ve MRP4 aracılığıyla hücre dışına taşındığı belirtilmektedir (Khairul vd., 2017; Roggenbeck vd., 2016).

Emilime uğrayan inorganik arseniğin metabolizması başlıca iki ana reaksiyondan oluşmaktadır. İlk olarak, plazmada bulunan arsenatın (As^{+5}) GSH varlığında ve arsenat redüktaz enzimi aracılığıyla arsenite (As^{+3}) indirgenmesini sağlayan bir oksidasyon/redüksiyon reaksiyonu gerçekleşmektedir (Flora, 2011; Ganie vd., 2024; Jomova vd., 2011; Sanyal vd., 2020; Solenkova vd., 2014; Tchounwou vd., 2019). İkinci aşamada ise karaciğerde meydana gelen, arsenit metiltransferaz (AS3MT) tarafından katalizlenen, S-adenozil metiyoninin (SAM) metil grubu vericisi ve GSH'nin de kofaktör olarak kullanıldığı

bir reaksiyon aracıyla arsenit (As^{+3}), daha sonra monometilarsonöz aside (MMA^{+3}) indirgenecek olan, monometilarsonik aside (MMA^{+5})'e metillenir. Bu reaksiyonun devamında ise MMA^{+3} tekrar metillenerek, daha sonra dimetilarsonöz aside (DMA^{+3}) indirgenecek olan, dimetilarsonik asidin (DMA^{+5}) oluşmasını sağlar (Ganie vd., 2024; Khairul vd., 2017; Sanyal vd., 2020; Shiek vd., 2023). İnorganik arsenite göre daha az zehirli olan beş değerlikli metilasyon ürünleri (MMA^{+5} ve DMA^{+5}), böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Balali-Mood vd., 2021; Jaishankar vd., 2014; Khairul vd., 2017; Sanyal vd., 2020; Solenkova vd., 2014).

1.5.2. Arsenik Toksisitesi

Arsenik toksisitesi, oksidasyon durumu ve çözünürlüğün yanı sıra maruziyet kaynağı, dozu, süresi ve sıklığı ile maruz kalan kişinin yaşı, cinsiyeti, metabolizması, genetik özellikleri ve beslenme durumu ile yakından ilgilidir (Jomova vd., 2011; Rahaman vd., 2021; Tchounwou vd., 2012). Arsenik-kaynaklı toksisite çoğunlukla inorganik arsenik formu olan arsenit (As^{+3}) ile ilişkilendirilmiş ve arsenitin, arsenattan (As^{+5}) daha zararlı olduğu belirtilmiştir (Tchounwou vd., 2012). Arsenit (As^{+3}), çeşitli biyolojik yollarda yer alan proteinlerdeki sülfidril gruplarına veya komşu sisteinlere bağlanıp disülfid bağlarına müdahale ederek protein yapısında değişikliklere yol açmakta ve 200'den fazla enzimin inhibisyonuna neden olarak toksik etkilerini göstermekteyken; arsenat (As^{+5}) ise birçok biyokimyasal yolda fosforun yerine geçerek toksik etkilerini göstermektedir (Khairul vd., 2017; Muzaffar vd., 2023; Tchounwou vd., 2019). Enerji metabolizması ve ATP üretiminde rol olan enzimler arsenik toksisitesinin temel hedefleri arasındadır. Arsenit (As^{+3}), dihidrolipoil dehidrogenazın sülfidril gruplarına bağlanarak pirüvat dehidrogenazı (PDH) inhibe etmekte ve bu da pirüvatın asetil koenzim A (asetil-KoA)'ya dönüşümünün azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda ise mitokondriyal fonksiyonlarda değişikliklerle birlikte Krebs döngüsü (trikarboksilik asit döngüsü veya sitrik asit döngüsü) aktivitesinde ve hücrel ATP üretiminde azalma, hücrel solunumun bozulması ve yağ asitlerinin oksidasyonunun (β -oksidasyon) inhibisyonu gibi durumlar ortaya çıkmaktadır (Jan vd., 2015; Jomova vd., 2011; Muzaffar vd., 2023; Nurchi vd., 2020; Tchounwou vd., 2012). Arsenat (As^{+5}) ise inorganik fosfatı taklit ederek glikolitik ve hücrel solunum yollarındaki fosfatın yerini alarak oksidatif fosforilasyon ile birlikte ATP sentezinin azalmasına yol açmaktadır (Jomova vd., 2011; Muzaffar vd., 2023; Nurchi vd., 2020; Rahaman vd., 2021). Tüm bunlara ek olarak, MMA^{+3} 'ün, arsenite kıyasla, sistein kalıntılarına daha yüksek afiniteyle bağlanması ve çinko parmak proteinleri ile etkileşime girebilme yeteneğinden dolayı daha toksik olduğu belirtilmektedir (Khairul vd., 2017).

Enerji metabolizmasındaki etkilerinin yanı sıra arsenik toksisite mekanizmaları aşırı ROS üretimi ve oksidatif stres başta olmak üzere RNS üretimi, GSH, SOD ve CAT gibi endojen antioksidanların tükenmesi, DNA tamir mekanizmalarındaki ve çeşitli sinyal yollarındaki değişiklikleri kapsamaktadır (Medda vd., 2021; Rahaman vd., 2021). Arseniğin farklı hücreler üzerinde ROS üretimine yol açabileceği belirtilmesine rağmen arsenik-kaynaklı ROS üretiminin kesin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Medda vd., 2021; Shi vd., 2004). Arseniğin esas olarak mitokondriyi hedef aldığı ve mitokondriyal membran potansiyelinde ve mitokondriyal enzimlerin aktivitesinde değişikliklere yol açarak $O_2^{\cdot-}$ radikali başta olmak üzere ROS üretimine neden olabileceği belirtilmektedir (De Vizcaya-Ruiz vd., 2009; Ganie vd., 2024). Ek olarak, arsenit (As^{+3}), arsenata (As^{+5}) oksidasyonu sırasında H_2O_2 oluşumuna yol açarak ROS üretiminde artışa neden olmaktadır (De Vizcaya-Ruiz vd., 2009; Medda vd., 2021). Tüm bunların sonucunda, arsenik zehirlenmesine bağlı olarak artmış ROS'lar, DNA, proteinler, lipidler ve karbonhidratlar gibi hücrel bileşenlerin/makromoleküllerin yapısında hasara neden olarak çeşitli hücrel sinyalizasyon yollarında bozulmalarla birlikte; DNA hasarı, LPO ve GSH, SOD, CAT, GPx, GR ve TrxR gibi hücrel antioksidan savunma mekanizmalarının tükenmesine yol açmaktadır (Jan vd., 2015; Nurchi vd., 2020; Rahaman vd., 2021). Reaktif oksijen türlerinin yanı sıra arseniğin RNS üretiminde de rol oynayabileceği belirtilmekle birlikte, arsenik-kaynaklı $NO^{\cdot}$ üretimi ile ilgili sonuçların çelişkili olduğu bildirilmektedir (Ganie vd., 2024; Jomova ve Valko, 2011).

Arsenik oksidatif stres aracılığıyla çeşitli hücrel sinyalizasyon yollarının ve transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna veya inhibisyonuna neden olmaktadır (Flora vd., 2011; Ganie vd., 2024). Arsenik tarafından indüklenen oksidatif stres, Nrf2'nin devamlı olarak aktivasyonuna ve dolayısıyla Nrf2-Keap1 ekseninde bozulmalara yol açarak çeşitli kanser türlerinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Lau vd., 2013; Muzaffar vd., 2023). Arsenik aynı zamanda MAPK sinyal yolunun üyelerinden olan c-Jun N-terminal kinaz (JNK), p38 ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazları (ERK) aktive ederek hücrel proliferasyon, farklılaşma, transformasyon ve apoptozda rol oynayan genlerin ekspresyonuna neden olmaktadır (Flora vd., 2011; Ganie vd., 2024; Medda vd., 2021). Arsenik, ERK'leri aktive ettiğinde hücrel proliferasyonu ve transformasyonu uyarıp kanser gelişimine neden olurken; JNK ve p38 aktivasyonu ile apoptozu uyarıp hücrel büyümeyi durdurarak kanser ilerlemesini önlemektedir (Medda vd., 2021). Ayrıca düşük seviyedeki arsenik maruziyetinin ERK aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilirken; yüksek seviyedeki arsenik maruziyetinin ise JNK aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Ganie vd., 2024; Medda vd., 2021). Arsenik-kaynaklı oksidatif stresin aynı zamanda p53 sinyal yolağını aktive edip DNA hasarı ve apoptoz gelişimine neden olarak kanser oluşumunda rol oynayabileceği belirtilmektedir

(Flora vd., 2011). Tüm bunların yanı sıra arseniğin doza bağımlı olarak NF- κ B yolağını inhibe veya aktive ettiği belirtilmektedir. Yüksek doz arseniğin ($>10 \mu\text{M}$) NF- κ B'yi inhibe ettiği bildirilirken; düşük doz arseniğin ($1-10 \mu\text{M}$) ise aktive ettiği bildirilmektedir (Bode ve Dong, 2002; Qian vd., 2003). Arsenik-kaynaklı NF- κ B aktivasyonunun ise TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak inflamasyonu tetiklediği belirtilmektedir (Ganie vd., 2024; Medda vd., 2021).

1.5.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri

Arsenik metabolizmasının ana bölgesi olan karaciğer çeşitli arsenik türleri ile etkileşime girmektedir (Flora vd., 2011). Arsenik-kaynaklı karaciğer hastalıkları arasında hepatomegali, siroz, portal hipertansiyon, portal fibrozis, hepatit ve NAFLD gibi durumlar bulunmaktadır (Martinez-Castillo vd., 2021; Shiek vd., 2023; Tchounwou vd., 2019). Arsenik tarafından indüklenen bu hastalıkların esas sebebinin arsenik-kaynaklı oksidatif stres, inflamasyon ve apoptotik yolların aktivasyonu olduğu belirtilmektedir (Ganie vd., 2024; Martinez-Castillo vd., 2021; Shiek vd., 2023). Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, inorganik arsenik maruziyeti sonucunda hepatositlerde mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasıyla ilişkili olarak ROS üretiminin ve LPO'nun arttığı gösterilmiştir (Pourahmad vd., 2003; Pourahmad vd., 2005). Benzer şekilde, MMA⁺ zehirlenmesinin mitokondri kaynaklı ROS üretimine yol açtığı gözlenirken; DMA⁺ zehirlenmesinin ise endoplazmik retikulum kaynaklı ROS üretimine neden olduğu gözlenmiştir (Naranmandura vd., 2011; Naranmandura vd., 2012). Bu sonuçların yanı sıra inorganik arsenik zehirlenmesinin hepatositlerde ayrıca Nrf2 ve p53 aktivasyonuna neden olup DNA hasarı ve apoptoza yol açtığı gösterilmiş ve aynı zamanda ALT, AST, ALP ve LDH gibi enzimlerin aktiviteleri ile birlikte NF- κ B yolağının indüklenmesi sonucunda proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α seviyelerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir (Choudhury vd., 2016). Bir başka çalışmada ise arsenikli su verilen farelerin karaciğerlerinde LPO gözlemlendiği ve bununla birlikte GSH, GPx ve CAT gibi antioksidan mekanizmaların hepatik seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür. Arseniğin ayrıca proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α seviyelerinde artışa neden olarak hepatik kolajen birikiminde artışa neden olduğu belirtilmiştir (Das vd., 2005).

1.5.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri

Arseniğin vücuttan atılımı esas olarak idrar ile sağlandığı için böbrekler arsenik zehirlenmesinin bir diğer önemli hedef organı haline gelmektedir (Flora vd., 2011; Shiek vd., 2023). Kronik arsenik maruziyetinin düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, aminoasidüri, glukozüri ve fosfatüri ile karakterize Fanconi sendromunun yanı sıra albuminüri, tübüler hasar,

kronik böbrek hastalığı ve renal kanser olmak üzere ilerleyici böbrek hastalıkları ile yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (Martinez-Castillo vd., 2021; Muzaffar vd., 2023; Shiek vd., 2023). Arsenik zehirlenmesine bağlı olarak gelişen bu renal fonksiyon bozukluğunun esas nedeninin arsenik-kaynaklı oksidatif stres olduğu düşünülmektedir (Shiek vd., 2023). Artan ROS üretimi ile birlikte GSH, SOD, CAT, GR ve GPx gibi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların seviyesi azalırken; LPO'da artış gözlenmekte ve bunun yanı sıra MAPK/NF- κ B ile Nrf2 sinyal yollarının aktive olduğu belirtilmektedir (Ganie vd., 2024; Mishra vd., 2022). Çalışmalar, bu sinyal yollarının renal hücrelerdeki aktivasyonu neticesinde inflamatuvar cevabın indüklenmesinde rol oynayan miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesinde ve IL-1 α , IL-6, IL-12 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyesinde artış olduğunu göstermektedir (Duan vd., 2022; Xu vd., 2021). Buna ek olarak, arsenik-kaynaklı artmış proinflamatuvar sitokinler yardımcı T hücreler (Th1/Th2/Th17) arasındaki homeostazın bozulmasına neden olarak immün sistemi baskılayıcı ve inflamasyonu tetikleyici etki göstermektedir (Duan vd., 2022; Wang vd., 2017a). Arsenik aynı zamanda fosfolipid membran yapısını bozup mitokondriyal hasara neden olarak renal hücrelerde apoptozu indüklemektedir (Ganie vd., 2024; Shiek vd., 2023). Nitekim konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda arsenik zehirlenmesinin p53 ve Bax gibi apoptoz belirteçlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Jin vd., 2020).

1.5.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Kronik arsenik zehirlenmesinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmekle birlikte; çeşitli epidemiyolojik çalışmalar kronik arsenik maruziyeti ile koroner arter hastalığı, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalığı, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Chen vd., 2011; Farzan vd., 2015; Hall vd., 2017; Hsieh vd., 2011; Perelli vd., 2022; Tseng vd., 2005; Wu vd., 2014). Arsenik-kaynaklı kardiyovasküler hastalık gelişiminde esas rolün vasküler endotel hücrelere ait olduğu düşünülmektedir (Khairul vd., 2017; Shiek vd., 2023). Bu hücrelerde bulunan NOX enzimlerinin aktivitelerinin arseniğe bağlı olarak artıp ROS üretimine neden olarak hipertansiyon ve vasküler bozuklukların gelişimine neden olduğu belirtilmektedir (Khairul vd., 2017; Shiek vd., 2023). Arsenik aynı zamanda VE-kadherin ve zonula okludens-1 (ZO-1) gibi membran proteinlerinin bozulmalarına neden olmasının yanı sıra ROS artışına yol açıp vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımının ve endotel hücre permeabilitesinin artışında rol oynayarak da vasküler hasar gelişimine neden olabilmektedir (Bao ve Shi, 2010). Arsenik-kaynaklı vasküler hasarın bir diğer nedeninin ise arseniğin endotel hücrelerde NO dengesini bozup oksidatif stresi artırarak endotel-bağımlı

vazorelaksasyonu azaltması olarak gösterilmektedir (Jomova vd., 2011). Tüm bunlara ek olarak, arsenik-kaynaklı oluşan ROS'ların HO-1, MCP-1, IL-6 ve TNF- α gibi kemokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak intravasküler inflamasyonu artırdığı ve ateroskleroz gelişimine yol açabileceği bildirilmektedir (Jomova vd., 2011; Solenkova vd., 2014; Wang vd., 2012).

1.5.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Arsenik, hemolitik ve apoptotik etkiler aracılığıyla kan dolaşımındaki hücresel bileşenleri etkileyebilmesi açısından hematolojik sistemi direkt olarak hedef almakla birlikte, kronik arsenik zehirlenmesinin anemi, lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi, lösemi ve lenfoma gibi bir dizi hematolojik rahatsızlıklara neden olabileceği belirtilmektedir (Martinez-Castillo vd., 2021). Konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda, arsenik maruziyetinin eritrositlerde deformasyon, hemoliz ve morfolojik değişiklikleri indüklediği gösterilmiş ve bunların da arsenik-kaynaklı ATP tükenmesi, membran lipid peroksidasyonu, eritrositlerin iç mikroviskozitesindeki değişiklikler ve yüksek ozmotik kırılganlık gibi durumlardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Bollini vd., 2010; Martinez-Castillo vd., 2021; Winski ve Carter, 1998). Kontrolsüz hemolize ek olarak, inorganik arsenik hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu ve seramid oluşumunu artırıp ATP tükenmesine ve GSH azalmasına yol açarak eritrosit apoptozunu (eritroptosis) indüklemekte ve böylece anemi gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (Biswas vd., 2008; Mahmud vd., 2009). Nitekim çeşitli çalışmalarda arsenik zehirlenmesinin azalmış hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücresi (WBC), kırmızı kan hücresi (RBC) ve platelet ile artmış ortalama hücre hacmi (MCV) ve ortalama hücre hemoglobini (MCH) ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Goudarzi vd., 2018; Hosseinzadeha vd., 2019).

1.6. Alüminyum

Yerkabuğunda en fazla bulunan elementlerden biri olan ve periyodik cetvelin 13. elementi olan alüminyum (Al), korozyon direnci, kolay şekillendirilebilirlik ve yüksek elektrik iletkenliği gibi kendine özgü fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı üretimde ve günlük yaşamda yaygın olarak kullanılmaktadır (Becaria vd., 2002; Exley, 2013; Niu, 2018). Oksijen, flor, silikon ve kükürt gibi elementlerle bileşik olarak bulunan ve doğal olarak oluşan alüminyum; feldspat ve mikalar gibi silikatlarda, sodyum ve flor ile kompleks oluşturarak kriyolit şeklinde ve son olarak da alüminyum oksit ve alüminyum hidroksit şeklinde boksit kayasında bulunmaktadır (Krewski vd., 2007).

Kayaların aşınması ve volkanik patlamaların yanı sıra asit yağmurları gibi doğal faaliyetler neticesinde havaya aerosol şeklinde yayılan alüminyum en nihayetinde yüzey topraklarının ve sularının kirlenmesine neden olmaktadır (Alasfar ve Isaifan, 2021; Niu, 2018). Doğal faaliyetlere ek olarak, alüminyum cevherinin işlenmesi ve madenciligi ile alüminyum metali, alaşımı ve bileşiklerinin üretimi gibi antropojenik faaliyetler de alüminyum içeren bileşiklerin çevreye yayılmasında rol oynamaktadır. Ayrıca alüminyum ve bileşiklerinin gıda ürünlerinin işlenmesi, paketlenmesi ve depolanması ile içme suyunun arıtılmasında kullanılması da antropojenik faaliyetlere örnek olarak verilebilmektedir (Krewski vd., 2007). Alüminyum metali ve alaşımlarının en yaygın kullanım alanları arasında inşaat malzemeleri, ulaşım araçlarının imalatı, konserve kutuları gibi paketlenen ürünleri ile elektrikli ekipmanların üretimi gösterilmektedir (Krewski vd., 2007). Uzun yıllardır pigment üretiminde kullanılan alüminyum tozları günümüzde de otomobil boya başta olmak üzere boya endüstrisi ile roket yakıtları ve itici gazlar gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Krewski vd., 2007; Niu, 2018; Riikimäki ve Aitio, 2012). Boksitten üretilen alüminyum oksit ise metal alüminyum üretmek için hammadde olarak kullanılmasının yanı sıra hem gıda katkı maddesi olarak hem de aşındırıcı, refraktör, elektrik yalıtkanı, ampul, kağıt, seramik ve cam gibi çeşitli materyallerin üretiminde kullanılmaktadır (Niu, 2018). Boksitten elde edilen bir diğer bileşik olan alüminyum hidroksit ise özellikle kişisel bakım ürünlerinde, antiasitlerde ve aşılarda adjuvan olarak kullanılmaktadır (Niu, 2018). Tüm bunlara ek olarak, gıda koruyucuları, gıda boya, kabartma tozları ve emülgatörler ile terlemeyi önleyiciler, güneş kremleri, rujlar, diş macunları, aspirin, fosfat bağlayıcılar, diyaliz solüsyonları, total parenteral nütrisyon solüsyonları ve soya-bazlı bebek mamalarında da çeşitli alüminyum bileşikleri bulunabilmektedir (Becaria vd., 2002; Niu, 2018; Riikimäki ve Aitio, 2012; Sanajou vd., 2021).

İnsanlarda alüminyum maruziyetinin en önemli nedeni olarak alüminyumla kontamine olmuş gıdaların ve suların tüketilmesi gösterilmektedir. Su arıtma sırasında, sudaki bulanıklığın giderilmesi için çeşitli alüminyum tuzlarının kullanıldığı ve bunların da içme suyundaki alüminyum konsantrasyonunda artışa neden olduğu bilinmektedir (Alasfar ve Isaifan, 2021; Igbokwe vd., 2019). Bunun yanı sıra peynir gibi işlenmiş süt ürünleri, kahvaltılık gevrekler, un, kek, bisküvi, kabartma tozu, kahve, süt tozu, sofr tuzları, ekmek, pirinç ve meşrubatlar gibi alüminyum gıda katkı maddesi olarak içeren gıdalar alüminyum maruziyetinde oldukça önemli rol oynamaktadır (Alasfar ve Isaifan, 2021). Ayrıca yetiştirildikleri toprağın asiditesine, bitki çeşitliliğine ve sulama sırasında kullanılan suya bağlı olarak, kakao, çay, muz, ıspanak, havuç, lahana, kabak, patates gibi çeşitli sebze ve meyvelerde

de alüminyum içeriğinin doğal olarak yüksek olabileceği belirtilmektedir (Alasfar ve Isaifan, 2021; Tietz vd., 2019).

1.6.1. Alüminyum Metabolizması

Başta deri, burun, akciğer ve gastrointestinal sistem olmak üzere vücudun dış yüzeylerinin her biri alüminyumun vücuda alımında önemli rol oynamaktadırlar (Exley, 2013). Kişisel bakım ürünleri aracılığıyla cilt yüzeyine topikal olarak uygulanan alüminyumun transselüler ve paraselüler yollar aracılığıyla pasif difüzyon ile cildin dış epidermisinden (stratum corneum) taşındığı ve cilt üzerinden emilen alüminyum miktarının vücut yüküne anlamlı bir katkı yapmadığı belirtilmektedir (Flarend vd., 2001). Antiperspirantlar aracılığıyla veya havada parçacıklar halinde bulunan alüminyumun nazal kaviteye ulaştığı zaman koku epiteli aracılığıyla önce koku soğancığına (olfaktör bulbus) oradan da beyne ulaşabileceği belirtilmektedir (Becaria vd., 2002; Exley, 2013). Alüminyum ayrıca nazal kavitede bulunan hem solunum epitelindeki mukus katmanları içinde çözünebilmekte hem de mukosilier temizleme yolu ile silialar tarafından boğazın arkasına doğru taşınabilmektedir (Exley, 2013). İnhalasyon aracılığıyla akciğerlere ulaşan çözünebilir alüminyumun emilim mekanizmaları henüz yeterince aydınlatılamamış olmakla birlikte, akciğer epitelinden kolaylıkla sistemik dolaşıma ulaştığı düşünülmektedir (Riihimäki ve Aitio, 2012). Oral olarak vücuda alınan alüminyumun da emilim mekanizmaları tam olarak bilinmiyor olmakla birlikte, büyük çoğunluğunun duodenal bariyerden emilerek sistemik dolaşıma geçtiği düşünülmektedir (Hao vd., 2022; Igbokwe vd., 2019; Jaishankar vd., 2014). Dolaşıma geçen alüminyumun yaklaşık olarak %90'ı transferrine bağlı olarak taşınmaktayken; geri kalanı ise albumin ve sitrata bağlanarak taşınmaktadır (Igbokwe vd., 2019). Transferrine bağlı alüminyumun dolaşımdan dokulara alımı görece yavaş olmakla birlikte, transferrin reseptörü-aracılı endositoz ile hücresel alımının gerçekleştiği bildirilmektedir (Becaria vd., 2002; Igbokwe vd., 2019). Emilime uğradıktan sonra kemikler, kaslar, böbrekler ve beyin başta olmak üzere vücudun tüm dokularına dağılım gösterebilen alüminyumun büyük çoğunluğu idrar ile az bir bölümü de safra ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Becaria vd., 2002; Tietz vd., 2019). Oral olarak alınan fakat emilime uğramayan alüminyum ise feçes ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Becaria vd., 2002).

Tüm bunların yanı sıra alüminyumun vücuda alınma şekline (inhalasyon veya oral alım) göre alüminyum biyoyararlanımında birtakım farklılıklar gözlenmektedir. Mesleki maruziyet sonucu inhale edilen alüminyumun biyoyararlanımı %2 civarında olurken; içme suyu tüketimi ile vücuda alınan alüminyumun biyoyararlanımı ise %0,1 ila %0,4 arasında değişmektedir

(Krewski vd., 2007; Niu, 2018). Gıdalar aracılığıyla vücuda alınan alüminyumun biyoyararlanımı ise yaklaşık olarak %0,1 civarında kalmaktadır (Igbokwe vd., 2019; Tietz vd., 2019). Oral olarak alınan alüminyumun biyoyararlanımını etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Sitrat, laktat, maltol, florür, asidik pH, açlık, diyetle yetersiz kalsiyum alımı, düşük serum demir düzeyi ve üremi biyoyararlanımı artırırken; fosfat, silikon, polifenoller, fitatlar, yüksek serum demir düzeyi ve tokluk ise biyoyararlanımı azaltmaktadır (Becaria vd., 2002; Hao vd., 2022; Igbokwe vd., 2019; Krewski vd., 2007; Niu, 2018; Tietz vd., 2019).

1.6.2. Alüminyum Toksisitesi

Alüminyum toksisitesi esas olarak oksidatif stres, serbest radikal üretimi, hücrel proteinlerin ve lipidlerin oksidasyonu ile neticelenen alüminyumun prooksidan aktivitesinden kaynaklanmaktadır (Crisponi vd., 2013; Igbokwe vd., 2019). Alüminyum (Al^{+3}), demir, bakır, kalsiyum ve magnezyum gibi metallerin homeostazını bozup bu metalleri taklit ederek biyokimyasal anormalliklerin ortaya çıkışında rol oynamaktadır (Crisponi vd., 2013; Han vd., 2013; Jaishankar vd., 2014). Alüminyum, demir metaline benzerliğinden dolayı, bu metali içeren enzim ve proteinlere bağlanarak demirin yerini almakta ve neticede hücre içinde serbest demir seviyesinin artışına neden olmaktadır. Artmış hücre içi serbest demir ise ROS üretiminde artışa neden olarak oksidatif stres oluşumuna, membran lipidlerinin peroksidasyonuna, DNA hasarına ve apoptozun indüklenmesine yol açmaktadır (Crisponi vd., 2013; Han vd., 2013; Igbokwe vd., 2019; Rahimzadeh vd., 2022). Alüminyum ayrıca GSH, SOD, CAT ve GPx gibi hücrel antioksidan mekanizmalarının aktivitelerinde azalmalara ve MDA ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) gibi lipid peroksidlerinin artışına neden olarak da oksidatif stres oluşumunda rol almaktadır (Igbokwe vd., 2019).

Tüm bunların yanı sıra alüminyum maruziyetinin sıkı bağlantıların harabı ile membran bütünlüğünün bozulmasına ve immün hücre aktivasyonu ile inflamasyon faktörlerinin salgılanmasında artışa neden olabileceği belirtilmektedir (Hao vd., 2022). Çalışmalar, alüminyum zehirlenmesinin immün yanıtı tetiklenmesi ve artmış histamin salınımı ile ilişkili olduğunu göstermekte ve ayrıca ERK – NF- κ B yolağını aktive ederek IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ile kemokinlerin salınımında artışa neden olduğunu bildirmektedir (Esquerre vd., 2018; Hao vd., 2022; Jeong vd., 2020).

1.6.3. Hepatik Hastalıklar Üzerine Etkileri

Karaciğer fonksiyon birimleri olan ve vücut homeostazının sürdürülmesinde görevli olan hepatositler temel olarak mitokondriyal metabolizmanın ve aerobik solunumun

gerçekleştirilmesinden sorumludurlar. Hepatositlerde bulunan mitokondri ise esas olarak karbonhidrat ve lipid homeostazının sağlanması, biyosentez reaksiyonları ve protein metabolizmasından sorumludur. Hepatositlerin alüminyuma maruziyeti sonucunda mitokondride demir tükenmesi, oksidatif stres gelişimi ve anaerobik solunumun indüklediği görülmektedir (Mailloux vd., 2011; Rahimzadeh vd., 2022). Mitokondriyal demir homeostazının bozulması ile birlikte Krebs döngüsünde ve ETZ'de görevli olan akonitaz, fumarat, süksinat dehidrogenaz ve sitokrom c oksidaz gibi demir-bağımlı enzimlerin aktivitelerinde gözlenen azalma sonucunda oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminde önemli bir düşüş gerçekleşmektedir (Han vd., 2013; Mailloux vd., 2011; Rahimzadeh vd., 2022). Demir-bağımlı enzimlerin aktivitesindeki azalmanın yanı sıra alüminyum-kaynaklı oksidatif strese bağlı olarak oluşan ROS'lar NADP-bağımlı izositrat dehidrogenaz (NADP-ICDH) aktivitesinin artması ile birlikte NADPH üretimini indüklerken; NAD-bağımlı izositrat dehidrogenaz (NAD-ICDH) ile α -ketoglutarat dehidrogenaz (KGDH) aktivitesini inhibe ederek α -ketoglutarat (α -KG) seviyesinde artışa yol açmakta ve sonuç olarak Krebs döngüsünde bozukluklara neden olabilmektedir. Artan α -KG'lar ise alüminyum-kaynaklı mitokondriyal fonksiyon bozukluğu neticesinde oluşan ROS'ların üretimini baskılamak amacıyla antioksidan olarak rol oynamaktadır (Han vd., 2013; Mailloux vd., 2011).

Alüminyuma maruz kalan hücrelerde hem Krebs döngüsü ile ETZ aktivitesinin azalması hem de ROS üretiminin baskılamasında antioksidan olarak rol oynayan α -KG miktarının azalması sonucunda anaerobik koşullar gelişmektedir (Han vd., 2013). Hepatositlerde gelişen anaerobik koşullar neticesinde ise düşük oksijen koşullarına adaptasyonun sağlanmasında rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenbilir faktör-1 α (HIF-1 α) seviyesinde artış gözlenmektedir. Artan HIF-1 α seviyeleri ile birlikte GLUT-1 ve heksokinaz (HK) seviyeleri de artmakta ve nihayetinde hepatositlerde glukoz alımının artmasıyla beraber glikoliz aktivesinde ve substrat düzeyinde ATP üretiminde artış gerçekleşmektedir (Han vd., 2013; Mailloux vd., 2011). Tüm bunlara bağlı olarak, alüminyum maruziyeti sonucunda ise hücrelerin ATP ihtiyacının karşılanması için artan glikoliz aktivitesinin hepatositlerde lipid birikimi ile karakterize olabileceği bildirilmektedir (Mailloux vd., 2011). Bu duruma ek olarak, α -KG seviyesi alüminyum zehirlenmesi sonucu hepatositlerde oluşan oksidatif stresin bastırılmasında kullanılarak da zamanla azalma eğilimi göstermektedir. Yağ asitlerinin β -oksidasyonu için gerekli bir metabolit olan L-karnitin biyosentezi α -KG azalmasına bağlı olarak azalmakta ve sonuçta hepatositlerde lipid birikimi gözlenmektedir (Han vd., 2013; Mailloux vd., 2011). Tüm bunlar ele alındığında ise alüminyumun obezite, tip 2 diyabet ve karaciğer hastalıkları gibi enerji metabolizması ile ilişkili çeşitli patolojilerin ortaya çıkmasına neden olabileceği görülmektedir (Han vd., 2013; Rahimzadeh vd., 2022). Nitekim konuyla

ilgili gerçekleştirilen çalışmalar da, alüminyuma bağlı olarak hepatositlerde lipid birikimi gerçekleştiğini göstermektedir (Lemire vd., 2011; Türkez vd., 2010). Tüm bunların yanı sıra alüminyum maruziyetinin artmış serum ALT ve AST seviyeleri ile karaciğerde azalmış GSH ve artmış TNF- α karakterize olduğu gösterilmekte ve alüminyum zehirlenmesinin karaciğerde histolojik bozukluklara yol açtığı belirtilmektedir (Ahmed vd., 2022; Othman vd., 2020).

1.6.4. Renal Hastalıklar Üzerine Etkileri

Kimyasal ajanların ve belirli metabolitlerin böbreklerde birikerek nefrotoksisiteyi tetiklediği bilinmesine rağmen alüminyumun renal toksisite gelişimindeki rolleri henüz yeterince aydınlatılamamıştır (Balahoroğlu vd., 2008). Bir prooksidan olan alüminyumun renal dokuda oksidatif stresi artırarak nefrotoksisite gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir. Nitekim konuyla ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada alüminyum maruziyeti sonrasında renal dokuda GSH, SOD, CAT ve GPx gibi enzimatik ve enzimatik olmayan hücresel antioksidanların seviyelerinin azaldığı görülürken; MDA ve TBARS gibi lipid peroksidlerinin seviyelerinde artış oluğu gözlenmiştir (Al-Kahtani vd., 2014; Hassan vd., 2023; Karabulut-Bulan vd., 2015; Mahieu vd., 2009; Sargazi vd., 2006). Ayrıca alüminyum zehirlenmesine bağlı olarak, hücre içi ve dışında iyon yükü homeostazının sürdürülmesinden sorumlu olan bir protein kompleksi olan Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesinin, günlük sodyum atılımının ve idrarla potasyum atılımının arttığı gösterilmiştir. Bu durumların ise renal dokuda gözlenen alüminyum-kaynaklı hipoksi sonucunda RAAS sisteminin aktivasyonu ile birlikte aldosteron seviyelerinin artmasına bağlı olarak gelişebileceği belirtilmiştir (Mahieu vd., 2009). Bu sonuçların tersine, bir başka çalışmada ise alüminyum maruziyetinin Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesinde azalmaya neden olarak hiperkalemiye yol açtığı gösterilmiştir (Obafemi, 2022). Alüminyumun D vitamini ve fosfor metabolizmalarında değişikliklere neden olup renin biyosentezini ve RAAS sisteminin etkileyerek de aldosteron seviyelerinde artışa neden olabileceği bildirilmektedir (Goodman vd., 1984; Mahieu vd., 2004; Mahieu vd., 2009). Tüm bunların yanı sıra alüminyum maruziyetine bağlı olarak, distal ve toplayıcı tübüllerde bulunan AQP2 seviyesinin azalması sonucunda su tutulumunda ve idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulmaların görülebileceği de ayrıca belirtilmektedir (Mahieu vd., 2006).

Alüminyum zehirlenmesinin renal dokuda histolojik hasarlara yol açarak da nefrotoksisite gelişiminde rol alabileceği belirtilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar, alüminyum maruziyetine bağlı olarak renal hücrelerin membran fırçası kenar yüzeylerinde ve sıkı bağlantılarda hasar geliştiğini, glomerüler hacmin azaldığını, hipertrofi ve kapsül alanda genişleme olduğunu ve nekrotik alanların gözlemlendiğini bildirmektedir (Karabulut-Bulan vd.,

2015; Kutlubay vd., 2007; Sargazi vd., 2001). Ek olarak, alüminyum toksisitesinin renal hücrelerde inflamasyon gelişiminde de rol oynayabileceği belirtilmektedir. Hassan vd. (2023) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10 seviyelerinin azaldığı; fakat proinflamatuar bir sitokin olan IL-6 seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Yanı sıra oksidatif ve fibrotik bir belirteç olan matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) seviyenin de renal kortekste artış gösterdiği ve renal dokuda hasara neden olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca apoptoz belirteci olan Bax ile anti-apoptoz belirteci olan Bcl2 (Bax/Bcl2) oranının alüminyum maruziyeti ile anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiştir.

1.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Mesleki ve çevresel alüminyum maruziyetinin miyokardiyal hasar, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir (Tinkov vd., 2024). Vasküler ROS üretiminden sorumlu olan NOX izoformlarından olan NOX1 ve NOX2'nin ateroskleroz, hipertansiyon ve inflamasyon gibi patolojilerin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (Konior vd., 2014; Schramm vd., 2012). Diyetle alüminyum alımının vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, alüminyum maruziyetinin aort damarında SOD1 gen ekspresyonunun inhibisyonuna neden olup NOX ile NOX1 gen ekspresyonlarının aktivasyonuna yol açarak ROS üretimini artırdığı ve sonuçta LPO ile oksidatif strese yol açarak vasküler hasarlara neden olabileceği gösterilmiştir. Ek olarak, aynı çalışmada NOX ve artmış ROS seviyesine bağlı olarak vasküler COX-1 seviyesinin arttığı ve NO seviyesinin azaldığı gözlenmiş ve bu durumun vasküler fonksiyon bozukluğu ile artmış kan basıncına neden olabileceği belirtilmiştir (Martinez vd., 2017). Nitrik oksit seviyesinin azalmasına yanı sıra alüminyum hem böbreklerde renin geninin ekspresyonunu artırarak hem de plazma renin aktivitesini ve aldosteron seviyesini artırarak kan basıncının artışında rol oynamaktadır (Ezomo vd., 2009). Zhang vd. (2016) tarafından yürütülen bir çalışmada ise alüminyum maruziyetinin eritrosit membranında bulunan $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesini inhibe edip protein konsantrasyonlarını değiştirmesinin yanı sıra SOD, CAT, GPx seviyelerini azalttığı ve MDA seviyelerinin artırdığı gözlenmiş ve eritrosit membran bozukluğunun hipertansiyonun tetiklenmesinde rolü olabileceği belirtilmiştir.

Hipertansiyon gelişiminde aldığı rolün yanı sıra alüminyumun ateroskleroz gelişimine de neden olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Sajjad vd. (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, oral olarak alüminyuma maruz bırakılan farelerde serum total kolesterol, LDL ve TG seviyeleri artarken; serum HDL seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.

Benzer şekilde, intraperitoneal alüminyum maruziyetinin de serum total kolesterol ve LDL seviyeleri ile aterosjenik indeks değerinde artışa neden olduğu gözlenirken; serum HDL seviyesinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Ek olarak, bu çalışmada serum TG ve VLDL seviyelerinde azalma görüldüğü de ayrıca not edilmiştir (Nour-Eldein vd., 2018). Alüminyum-kaynaklı gözlenen dislipidemi halinin çeşitli nedenleri olabileceği bildirilmektedir. Serum HDL seviyesindeki azalmanın PON1 enzim aktivitesindeki azalmadan kaynaklanabileceği düşünülmekte ve konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalar ile bu görüş desteklenmektedir (Karabulut-Bulan vd., 2015; Tinkov vd., 2024). Tüm bunların yanı sıra alüminyum-kaynaklı dislipidemiye alüminyumun, lipogenez ve lipoliz de dahil olmak üzere, lipid metabolizmasında neden olduğu bazı değişikliklerin neden olduğu belirtilmektedir. Alüminyumun lipogenezde rol alan gliserol 3-fosfat dehidrogenaz (G3PDH), asetil KoA karboksilaz (ACC) ile ATP-sitrat liyaz enzimlerini aktive edip ApoB-100 sekresyonunu artırarak dislipidemi gelişimine yol açabileceği belirtilmektedir (Gaur vd., 2023; Mailloux vd., 2007).

Alüminyum-kaynaklı inflamasyon ve apoptoz gelişimi ile birlikte de kardiyak hasar gelişebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Konuyla ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada, alüminyum zehirlenmesine bağlı olarak serum kreatin kinaz seviyeleri ile miyokardiyumda MDA seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Ek olarak, kardiyomiyositlerde vakuolasyon ve hipertrofi ile birlikte apoptoz gözlenmiş ve Bax ve kaspaz-3 protein ekspresyonunu artarken; Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (Zhou vd., 2022). Cheng vd. (2017) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise oral alüminyum maruziyetinin kalpte alüminyum birikimi ile ilişkili olduğu ve kardiyak oksidatif stresin yanı sıra miyokardiyal JNK, NF- κ B ve kaspaz-9 aktivasyonunun gözlemlendiği belirtilmiştir. Son olarak, sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada ise alüminyum maruziyetine bağlı olarak serum kreatin kinaz, potasyum, aldosteron, endotelin-1, ACE ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) seviyelerinde artışla birlikte eNOS seviyesinde azalma gözlenmiştir. Yanı sıra alüminyum toksisitesine bağlı olarak, kardiyomiyositlerde intramüsküler hemoraj, ödem ve inflamasyon ile birlikte nekroz ve apoptoz görüldüğü bildirilmiştir (Galal vd., 2019).

1.6.6. Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri

Alüminyum zehirlenmesinin hematolojik etkileri ilk olarak diyaliz ve alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar ile tedavi edilen renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gözlenmiştir (Elliot vd., 1978; Eschbach ve Adainson, 1985; Wills ve Savory, 1983). Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda genellikle eritropoietin (EPO) uygulanması ile

kontrol altına alınabilen normokromik bir anemi görülmesine rağmen; alüminyum-kaynaklı gelişen anemide ise çoğunlukla EPO veya demir tedavisine dirençli olan hipokromik mikrositik anemi görülmektedir (Fulton ve Jeffery, 1994; Mahieu vd., 2000). Hipokromik mikrositik anemi, hem sentezinde ve hemoglobin oluşumunda bozukları gösteren düşük ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ile karakterize bir anemi türüdür (Fulton ve Jeffery, 1994; Lin vd., 2013). Alüminyum toksisitesi ve hipokromik mikrositik anemi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamasına rağmen; alüminyum maruziyetinin hem sentezinde görevli hız kısıtlayıcı enzim olan ALAS ile ALAD enzimi ve hem bozulmasından sorumlu olan hem oksijenaz (HO) enzimini etkileyerek hem homeostazında bozukluklara neden olduğu belirtilmektedir (Liu vd., 2013). Konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda, oral veya intraperitoneal olarak uzun süreli alüminyum maruziyetinin karaciğerde ALAS aktivitesini indükleyerek hem oluşumunu artırabileceği gösterilmektedir (Chmielnicka vd., 1994; Chmielnicka vd., 1996). Alüminyum ve ALAD arasındaki ilişkiyi inceleyen bir *in vivo* çalışmada yüksek doz alüminyum maruziyetinin ALAD aktivitesini inhibe ettiği görülürken; klinik bir çalışmada ise serum alüminyum seviyeleri ile eritrosit ALAD aktivitesi arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir (Chmielnicka vd., 1994; Valentini vd., 2007). Bunun yanı sıra intraperitoneal olarak verilen alüminyumun karaciğer, böbrek ve kanda ALAD aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı da ayrıca belirtilmektedir (Chmielnicka vd., 1996). Tüm bunlara ek olarak, alüminyum maruziyetinin hepatik HO enzim aktivitesini artırarak hem ve sitokrom P450 gibi hemoproteinlerde bozulmalara yol açtığı ve nihayetinde alüminyum-kaynaklı anemi gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Fulton ve Jeffery, 1994). Lin vd. (2013) tarafından konuyla ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada, uzun dönem alüminyuma maruz bırakılan sıçanlarda hepatik ALAD aktivitesi ile hemoglobin ve hematokrit seviyeleri azalırken; hepatik HO aktivitesinin arttığı belirtilmektedir. Aynı çalışmada, alüminyum-kaynaklı serbest demir seviyesindeki artışla gelişen oksidatif stresin JNK yolağını aktive edip HO aktivitesini artırarak da hipokromik mikrositik anemi gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir.

Alüminyum-kaynaklı anemi sıklıkla demir-dirençli olmasına rağmen alüminyumun demir metabolizmasını bozarak da anemi gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir (Fulton ve Jeffery, 1994; Kaiser ve Schwartz, 1985). Alüminyumun transferrinin spesifik demir bağlama bölgelerinden en az birine bağlanıp transferrin reseptör ekspresyonunu azaltarak veya demirin hücre içi salınımına müdahale ederek demir homeostazında bozukluklara neden olabileceği düşünülmektedir (Fulton ve Jeffery, 1994; Kaiser ve Schwartz, 1985; Yuan vd., 1989).

1.7. Ağır Metal Zehirlenmesinde Şelatör Tedavisi

Ağır metal zehirlenmesinin birincil tedavi şekli olan şelasyon tedavisinin amacı toksik metal iyonlarının vücuttan uzaklaştırılması ya da bu iyonları daha az toksik bileşiklere dönüştürerek veya toksik etki gösterdikleri bölgeden uzaklaştırarak toksisitelerinin azaltılmasını sağlamaktır (Crisponi vd., 2012; Kim vd., 2019; Rajak vd., 2020). Şelatlayıcı maddeler (şelatörler), iki veya daha fazla donör atomun aynı metal iyonuna bağlanmasına izin veren ve ardından stabil bir halka yapısı oluşturabilen bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Flora vd., 2022). Yunanca pençe anlamına gelen “chelos” sözcüğünden türetilen “şelasyon” ise bir ligandın iyonlarının veya moleküllerinin, siklik veya halka benzeri bir yapıdaki koordinasyon bağı aracılığıyla merkezi metal atomuna/iyonuna bağlandığı işlem olarak tanımlanmaktadır (Kim vd., 2019; Sears, 2013). Burada bahsedilen ligand ise bir metal atomu/iyonu ile kovalent bağ oluşturmak amacıyla bir çift elektron verebilen iki veya daha fazla atoma sahip bir iyon veya molekül olarak tanımlanmakta ve esas olarak oksijen (O), kükürt (S) ve azot (N) gibi atomlar, $-SH$, $-S-S-$, $-NH_2$, $=NH$, $-OH$, $-OPO_3H$ veya $>C=O$ gibi kimyasal gruplar formunda ligand atomları olarak rol almaktadırlar (Flora ve Pachauri, 2010; Kim vd., 2019).

Vücut için zararlı bir metalin etkili şelasyonu, metalin ve şelatörün iyon çapı, halka boyutu, elektron donörleri ve alıcılarının fiziksel özelliklerinin yanı sıra şelatörün uygulanma yolu (oral, intravenöz, intramüsküler), biyoyararlanımı ve eliminasyonu ile organizmaya ait metabolizma gibi birtakım faktörlere bağlı olarak değişmektedir (Anderson ve Aaseth, 2002). İdeal bir şelatlama maddesinin sahip olması gereken özellikler (Flora ve Pachauri, 2010; Kim vd., 2019; Sinicropi vd., 2010) Çizelge 1.1.’de gösterilmektedir.

Çizelge 1.1. İdeal bir şelatlama maddesinin özellikleri

-
- | | |
|---|---|
|  | Toksik metallere karşı yüksek afiniteye sahip olmak |
|  | Esansiyel metallere karşı düşük afiniteye sahip olmak |
|  | Metal atomları veya iyonlar ile kimyasal olarak inert ve toksik olmayan maddeler oluşturmak |
|  | Suda kolayca çözünabilir olmak |
|  | Hücre membranlarına kolaylıkla penetre olmak |
|  | Gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilime uğramak |
|  | Vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmak |
|  | Hedef metal atomu/iyonu ile vücutta aynı dağılıma sahip olmak |
|  | Fizyolojik pH’ta şelatlayıcı özelliklerini koruyabilmek |
-

1.8. Yaygın Olarak Kullanılan Şelatlama Ajanları

1.8.1. N-Asetilsistein

Mukolitik özelliklere sahip ve sülfidril grubu içeren N-asetilsistein (NAC), yapısal olarak sisteine benzeyen ve GSH sentezinde yer alan bir ara bileşiktir (Čolović vd., 2018; Schwalfenberg, 2021). Sülfidril grubu içermesinden dolayı antioksidan etki göstererek ortamda bulunan serbest radikalleri temizleyip oksidatif hasarı önlediği belirtilen NAC aynı zamanda en önemli antioksidanlardan biri olan GSH'nin hücre içi konsantrasyonlarının da artmasını sağlayarak antioksidan mekanizmanın iyileştirilmesinde rol almaktadır (Čolović vd., 2018). Konuyla ilgili gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda NAC'nin arsenik, kurşun ve kadmiyum gibi ağır metal zehirlenmelerine karşı koruyucu ve terapötik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre NAC'nin antioksidan/prooksidan dengesini sağlayarak ROS oluşumu azaltıp oksidatif stres gelişimini önlediği, MDA ve TBARS gibi lipid peroksitlerinin seviyesinde azalma sağladığı ve ağır metallere bağlı olarak gelişen inflamasyon ile DNA hasarını iyileştirdiği belirtilmiştir (Aala vd., 2021; Hemalatha vd., 2013; Yedjou vd., 2008; Yedjou vd., 2010). Ek olarak, bir başka çalışmada ise NAC'nin kadmiyum maruziyetine bağlı olarak gelişen plasental endoplazmik retikulum stresini iyileştirici etkisinin olduğu gösterilmiştir (Guo vd., 2018).

1.8.2. Dimerkaprol

İkinci Dünya Savaşı sırasında, dikolorovinil arsin (Lewisite) olarak adlandırılan arsenik-bazlı kimyasal savaş ajanına karşı deneysel bir panzehir olarak geliştirilen dimerkaprol (2,3-dimerkaptopropanol, British anti-Lewisite, BAL), metal zehirlenmesine karşı kullanılan ilk şelatlama ajanı olması açısından önemlidir (Anderson, 2004; Crisponi vd., 2012; Rajak vd., 2020; Sinicropi vd., 2010). İki tiyol ve bir hidroksil grubu içeren BAL yaygın olarak arsenik, cıva, kurşun ve kadmiyum ağır metalleri için şelatlama ajanı olarak kullanılmaktadır (Baran, 2010; Kim vd., 2019; Rajak vd., 2020). Kısa bir yarılanma ömrüne sahip olan BAL, vücuda alındıktan sonra hızlı bir şekilde metabolize edilmekte ve böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Björklund vd., 2019; Kim vd., 2019). Lipofilik özelliğinden dolayı yalnızca intramüsküler olarak uygulanan ve bu sırada yüksek bir acıya neden olan BAL, taşikardi, hipertansiyon, alerjik reaksiyonlar, bulantı, kusma, abdominal ağrı, yüksek ateş ve trombositopeni gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir (Baran, 2010; Björklund vd., 2019; Sinicropi vd., 2010; Sears, 2013).

1.8.3. mezo-2,3-dimerkaptosüksinik Asit ve 2,3-dimerkapto-1-propansülfonik Asit

Süksimer olarak da adlandırılan mezo-2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile bir sodyum tuzu olan ve ünitiyol olarak da bilinen 2,3-dimerkapto-1-propansülfonik asit (DMPS), BAL'den türetilen ve suda çözünür özelliğe sahip şelatlama ajanlarıdır (Baran, 2010; Björklund vd., 2019). Arsenik, kurşun, cıva ve kadmiyum zehirlenmesine karşı etkili olabilen DMSA ve DMPS şelatlama maddeleri, BAL'ye göre daha düşük toksik etkilere sahip olmaları dolayısıyla hem oral hem de intravenöz olarak uygulanabilmektedirler (Kim vd., 2019; Sinicropi vd., 2010; Sears, 2013). Esas olarak idrar ile vücutta uzaklaştırılan bu şelatörlerin gastrointestinal rahatsızlık, cilt reaksiyonları, hafif nötropeni ve hepatik enzim seviyelerinde artışa neden olabileceği belirtilmektedir (Crisponi vd., 2012).

1.8.4. Kalsiyum Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit

Terapötik etkinliği ve ekonomik değeri nedeniyle 1950'li yıllardan itibaren çocuklarda rastlanan kurşun zehirlenmesinde tercih edilen etilendiamin tetraasetik asidin (EDTA) bir türevi olan kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetik asit (CaNa_2EDTA), yumuşak ve sert dokularda biriken metaller ile suda çözünür kompleksler oluşturma yeteneğine sahip en popüler şelatlama maddelerinden biridir (Rajak vd., 2020). Kısa bir yarılanma ömrüne sahip olan ve büyük ölçüde idrar ile vücuttan uzaklaştırılan CaNa_2EDTA 'nın uzamış tedavisinin çinko, bakır, mangan ve demir gibi temel minerallerin vücutta tükenmesine neden olabileceği belirtilmektedir (Flora ve Pachauri; 2010; Kim vd., 2019; Sinicropi vd., 2010). Böbrek yetmezliği, aritmi, tetani, hipokalsemi, hipotansiyon, artmış kanama süresi ve konvülsiyonlar gibi çeşitli riskler ile ilişkili olabilen CaNa_2EDTA 'nın hamilelik sırasında, aktif böbrek hastalığı veya anüri ile hepatit varlığında kullanımının kontrendike olduğu ifade edilmektedir (Flora ve Pachauri; 2010).

1.8.5. D-Penisilamin

Kuprimin olarak da bilinen D-penisilamin (DPA) esas olarak otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Wilson hastalığında vücutta aşırı birikim gösteren bakır metalinin vücuttan uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır (Björklund vd., 2019; Kim vd., 2019). Gastrointestinal sistemden iyi bir şekilde emilime uğrayan ve oral veya intravenöz olarak uygulanabilen DPA büyük ölçüde idrar ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Flora ve Pachauri; 2010). Bakır metalinin yanı sıra DPA ayrıca kurşun, arsenik ve cıva zehirlenmelerinde de kullanılabilen bir şelatlama ajanıdır (Björklund vd., 2019; Flora ve Pachauri; 2010; Kim vd., 2019). Teratojenik etkisi olan

DPA'nın glomerülonefrit, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkilere neden olabileceği bildirilmektedir (Flora ve Pachauri; 2010; Sinicropi vd., 2010).

1.8.6. Monoizoamil 2,3-Dimerkaptosüksinik Asit

Süksimerin (DMSA) izoamil alkol ile kontrollü esterifikasyonu ile sentezlenen ve yeni geliştirilen suda çözünür bir şelatlama ajanı olan monoizoamil 2,3-dimerkaptosüksinik asit (MiADMSA), lipofilik özelliği sayesinde plazma membranını kolaylıkla geçebilmektedir (Flora ve Pachauri; 2010; Kim vd., 2019). Monoizoamil 2,3-dimerkaptosüksinik asit ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalar bu şelatlama ajanının kurşun, arsenik, kadmiyum ve cıva zehirlenmesinde etkili olabileceğini göstermektedir (Flora vd., 2012b; Kostial vd., 1994; Odewumi vd., 2011; Pachauri vd., 2012).

1.9. Doğal Şelatlama Ajanları

Günlük besin alımımızın önemli bir kısmını oluşturan çeşitli antioksidanların, çevresel kirleticilerin zararlı etkilerini azaltmada farmakolojik bir ajan olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Amadi vd., 2019; Rajak vd., 2020). Sebze, meyve ve tahıllarda doğal olarak bulunan polifenoller, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, sistemik inflamasyon ve kanser gibi oksidatif strese bağlı olarak gelişen birçok hastalığın tedavisinde önemli etkilere sahip kimyasal bileşenlerdir (Rana vd., 2022). Zerdeçal olarak bilinen *Curcuma longa* bitkisinin rizomunda doğal olarak konsantre olan bir polifenol bileşiği olan kurkuminin antioksidan, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antiviral ve anti-kanserojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir (García-Niño ve Pedraza-Chaverri, 2014). Kurkuminin Cd^{+2} , Pb^{+2} , Al^{+3} gibi birçok metal katyonu ile güçlü bir şekilde koordine olan α - β -doymamış β -diketon grubunun reaktivitesi nedeniyle metal iyonları için etkili bir şelatlayıcı ajan olduğu belirtilmektedir (Hatamipour vd., 2018). Konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalar, kurkuminin kadmiyum, arsenik, kurşun, cıva ve alüminyum-kaynaklı gelişen toksisiteler üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Kurkuminin koruyucu ve iyileştirici etkilerini, bu metallere bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stresi azaltıp serum parametrelerinde iyileşmelere neden olarak gösterdiği belirtilmektedir (Agarwal vd., 2010b; Kim vd., 2018; Kukongviriyapan vd., 2014; Mathews vd., 2012; Roshan vd., 2011; Sethi vd., 2009; Xu vd., 2021). Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik fitokimyasallar arasında yer alan ve düşük moleküler ağırlığa sahip bir flavonoid olan kuersetin, yapısında elektron verici olarak rol oynayan ve serbest radikallerin yakalanmasından sorumlu olan beş fonksiyonel hidroksil grubunu içermektedir. Kuersetin özellikle geçiş metallerini şelatlayarak indirgeyici ajanlar olarak görev alan ROS ve RNS'leri yakalayan güçlü bir antioksidandır (Carrillo-Martinez vd., 2024). Kuersetin ile ilgili

gerçekleştirilen çeşitli çalışmalar bu flavanoidin arsenik, kadmiyum, kurşun, cıva ve alüminyum zehirlenmelerine bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif stres ve LPO ile ilgili parametreleri iyileştirerek bu metallere bağlı gelişen patolojilerin tedavisinde etkili bir şelatlama ajanı olabileceğini göstermektedir (Al-Zharani vd., 2023; Baltacı vd., 2016; Sharma vd., 2015; Shin vd., 2015; Yuan vd., 2016). Polifenollerin stilben grubunda bulunan ve birbirlerine bir etilen köprüsü ile bağlanan iki fenol halkasına sahip olan resveratrol güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra anti-kanserojenik, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkilere sahip olması açısından da ayrıca önemlidir (Salehi vd., 2018). Resveratrol ve ağır metaller ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda, resveratrolün kadmiyum, arsenik ve alüminyum toksisitesi üzerinde SOD, CAT, GST ve GPx gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırıp MDA ve H₂O₂ gibi lipid peroksitleri ile ROS'ların seviyelerini azaltarak iyileştirici etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir (Irshad vd., 2021; Yu vd., 2013; Zakaria vd., 2017; Zhang vd., 2020a). Yeşil çay yapraklarının ana bileşeni olan ve (+)-kateşin (C), (-)-epikateşin (EC), (+)-gallokateşin (GC), (-)-epigallokateşin (EGC), (+)-kateşin gallat (CG), (-)-epikateşin gallat (ECG), (+)-gallokateşin gallat (GCG) ve (-)-epigallokateşin gallat (EGCG) olmak üzere sekiz polifenolik bileşenden oluşan kateşinlerin metal iyonlarını şelatlayarak serbest radikal oluşumunun önüne geçebileceği belirtilmektedir (Flora vd., 2013). Toplam kateşin içeriğinin %50-80 civarını oluşturan ve temel yeşil çay kateşini olan EGCG'nin güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra anti-inflamatuar ve anti-kanserojenik etkilere de sahip olmasından dolayı ağır metal zehirlenmelerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Zwolak, 2021). Nitekim konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalar, EGCG'nin arsenik, kadmiyum ve kurşun toksisitelerinin tedavilerinde oksidatif stres, LPO ve inflamasyonu azaltıp mitokondriyal hasarı iyileştirerek etkili olabileceğini göstermektedir (Guvvala vd., 2017; Sun vd., 2016; Wongmekiat vd., 2018).

Polifenollerin yanı sıra bazı amino asitlerin de ağır metal zehirlenmesinde şelatlayıcı ajanlar ile birlikte kombine olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Hücresel antioksidan sistemin güçlü bir parçasını temsil eden sistein ve taurin gibi kükürt içeren amino asitlerin normal hücresel fonksiyonların ve sağlığın korunmasında oldukça önemli olduğu bilinmekte ve bu amino asitlerin ağır metal zehirlenmelerinin neden olduğu zararlı etkilerin ortadan kaldırılmasında da faydalı olabileceği düşünülmektedir (Čolović vd., 2018). Konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda taurinin cıva ve kurşun zehirlenmelerinde GSH, GPx, SOD ve CAT gibi hücresel antioksidan savunma mekanizmalarının seviyelerini artırıp TBARS gibi lipid peroksitlerinin seviyelerini azaltarak koruyucu etki gösterdiği gözlenmiştir (Flora vd., 2004; Jagadeesan ve Sankarsami Pillai, 2007). Ek olarak, taurinin kadmiyum-kaynaklı gelişen inflamasyon ile apoptoza karşı da koruyucu olabileceği belirtilmiştir (Zheng vd., 2023).

1.10. Kanıta Dayalı Tıp: Sistematiik Derleme ve Meta-Analiz

Günümüzde biyomedikal alanda yapılan araştırmaların çarpıcı bir şekilde artmasıyla birlikte literatürdeki çalışma sayısının hızla artması klinik tıbbı daha karmaşık hale getirmekte ve belirli bir klinik karar vermek için çoğu zaman konu hakkında yapılmış olan birden fazla çalışmanın incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Bello vd., 2021). Bununla birlikte, hızla artan literatür karşısında klinisyenlerin tüm araştırmaları incelemesi imkansız hale gelmekte ve dahası mevcut araştırmaların tasarımları, uygulanan metodolojilerin kalitesi ve çeşitliliği ile incelenen popülasyonların farklılığı araştırma konusunun farklı bir şekilde ele alınmasına neden olmakta ve bu durum ise tutarsız ve çelişkili sonuçlara neden olmaktadır (Bello vd., 2021; Lee, 2018; Wang vd., 2021c).

Tıp literatüründeki mevcut en iyi kanıt olan kanıta dayalı tıp, bireysel hasta bakımı ve sağlık politikası ile ilgili kararların alınmasında temel olarak tıbbi literatürde yayınlanan mevcut araştırmaların sistematiik olarak bulunması ve eleştirel bir bakış açısı ile değerlendirilmesi süreci olarak tanımlanmaktadır (Kranke, 2010; Lee, 2018; Zou vd., 2004). Kanıta dayalı tıbbın kritik bir parçası olan ve kanıta dayalı tıp piramidinde en yüksek seviyede temsil edilen sistematiik derlemeler ve meta-analizler, klinik karar alma ve politikaya bilgi sağlamak amacıyla gerekli kanıtların sentezlenmesi için temel araçlardır (Mikolajewicz ve Komarova, 2019; Rosner, 2012) (Şekil 1.1.). Sistematiik derleme, belirli bir araştırma sorusuna, spesifik literatür tarama parametreleri eşliğinde, o soruyla ilgili mevcut tüm çalışmaları toplayarak ve sonuçlarını gözden geçirip analiz ederek yanıt bulmaya yönelik objektif ve tekrar edilebilir bir yöntemdir (Ahn ve Kang, 2018; Mikolajewicz ve Komarova, 2019). Sistematiik derlemenin bir alt kümesi olan meta-analiz ise aynı soruya odaklanan, bağımsız ve iki veya daha fazla çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizini ifade etmektedir (Ahn ve Kang, 2018; Mikolajewicz ve Komarova, 2019).



Şekil 1.1. Klinik kanıt hiyerarşisi piramidi

Meta-analiz, aynı konu hakkında yapılmış ve genellikle yayınlanmış literatürden alınan birden fazla bağımsız çalışmanın sonuçlarını birleştirip sistematik ve niceliksel olarak analiz etmeye ve mevcut veriler ışığında yeni araştırma bulguları sentezlemeye yönelik istatistiksel bir araştırma yöntemidir (Lee, 2018; Livingston vd., 2008; Shah vd., 2020; Zou vd., 2004). Uluslararası literatürde ilk meta-analitik yöntem, 1904 yılında İngiliz matematikçi ve biyoistatistikçi Karl Pearson tarafından aşılardan tifo ateşi üzerindeki etkinliğini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir (Shah vd., 2020). Bununla birlikte, “analizlerin analizi” olarak tanımlanabilen meta-analiz terimi ilk olarak 1976 yılında, bu araştırma yönteminin kurucusu olarak da bilinen, istatistikçi Gene V. Class tarafından kullanılmıştır (Livingston vd., 2008; Shah vd., 2020).

Araştırma yöntemi olarak sistematik derleme ve meta-analizin tercih edilmesindeki en önemli faktörlerden biri, belli bir konuya ait tüm kanıtları toplayarak yanlışlığın en aza indirilmesi ve artmış örneklem büyüklüğü ile birlikte istatistiksel hataların önüne geçmeyi hedeflemesidir (Askie ve Offringa, 2015; Livingston vd., 2008). Clarke (2016)’a göre, tek bir çalışma veya gelişigüzel bir çalışma koleksiyonu yerine mevcut kanıtların sistematik olarak sentezlenmesinin oldukça önemli olmasının nedenleri ise şunlardır:

- Mevcut verilerin toplanmasını organize etmek
- Mevcut verilerin kalitesini değerlendirmek
- Önyargıyı en aza indirmek
- Benzer çalışmaları karşılaştırmak
- Uygun olan verileri birleştirerek istatistiksel gücü artırmak
- Mevcut verilere erişimi iyileştirmek
- Maliyet-etkin müdahaleleri belirlemek
- Gelecekte daha iyi çalışmalar tasarlamak

1.11. Meta-Analiz Uygulama Aşamaları

Bir meta-analizin uygulanma aşamaları genel olarak aşağıdaki adımları içermektedir (Shah vd., 2020; Wang vd., 2021c):

1. Araştırılmak istenen problemin tanımlanması
2. Araştırılmak istenen probleme dair araştırma stratejisi oluşturarak konu ile ilgili çalışmaların seçiminde kullanılmak üzere dahil etme ve hariç tutma kriterlerinin belirlenmesi
3. Mevcut veri tabanları kullanılarak konuya ilişkin dikkatli bir literatür taramasının gerçekleştirilmesi, dahil etme kriterlerine uyan çalışmaların seçilmesi ve seçilen çalışmalardaki uygun verilerin toplanması
4. Elde edilen verilerin kodlanması
5. Verilerin kalitesinin değerlendirilmesi
6. Verilerin istatistiksel analizi ve heterojenitenin değerlendirilmesi
7. Yayın yanlılıklarının değerlendirilmesi
8. Meta-analizin raporlanması

Araştırmacılar tarafından uygun bir araştırma sorusunun iyi bir şekilde formüle edilmesi meta-analizin gerçekleştirilebilmesi için en önemli adımlardan biridir (Shah vd., 2020; Wang vd., 2021c). Sistemik derlemeler ve meta-analizler için araştırma sorusunun belirlenmesinde esas olarak klinik uygulama kapsamında niceliksel kanıt sentezinde tercih edilen ve PICO olarak da kısaltılabilen nüfus, müdahale, karşılaştırma, sonuç modeli tercih edilmektedir (Tawfik vd., 2019). Araştırma konusunun yanı sıra meta-analizin gerçekleştirilme amacı da bu aşamada belirlenmelidir (Berman ve Parker, 2002). Araştırma sorusunu belirlemede kullanılan PICO modeli doğrultusunda, konuyla ilişkili olacak şekilde dahil etme ve hariç tutma kriterleri belirlenmelidir. Belirlenen bu uygunluk kriterleri, çalışmaya dair gelişebilecek önyargıların azaltılmasını ve şeffaflığın artırılmasını amaçlamaktadır (Shah vd., 2020; Wang vd., 2021c). Araştırma sorusu ve amacı ile çalışmaya dair uygunluk kriterleri belirlendikten sonra sıradaki aşama, mevcut veri tabanları doğrultusunda sistemik literatür taramasının yapılmasını gerektirmektedir. Uygun veri tabanları belirlendikten sonra çalışmanın konusuna ve amacına uygun seçilen anahtar kelimelerin “ve” ile “veya” bağlaçlarıyla birbirine bağlanması ile ilgili literatür taraması gerçekleştirilmektedir (Shah vd., 2020). Bir sonraki aşamada ise konuya ilişkin elde edilen verilerin kodlanması yer almaktadır. Çalışmanın yazarı, gerçekleştirildiği yıl, örneklem kapsamı ile popülasyon türleri gibi çalışmaya ait genel özellikler, hastaların demografik ve klinik özellikleri gibi katılımcılara ait genel bilgiler, araştırma tasarımı (gözlemsel veya randomize kontrollü gibi), uygulanan tedavinin süresi, dozu, uygulanma şekli ve zamanlamasının yanı sıra çalışmanın örneklem büyüklüğü ve çalışmadan elde edilen sonuçlar gibi sayısal veriler Microsoft Excel gibi bir elektronik veri çıkarma aracı kullanılarak kodlanmalı ve istatistiksel analiz için hazır hale getirilmelidir (Normand, 1999; Shah vd., 2020). Elde edilen verilerin kodlanması aşamasından sonra ise meta-analize dahil edilecek çalışmalara ait kalite değerlendirilmesi yapılmalıdır (Shah vd., 2020; Wang vd., 2021c). Çalışmaların kalite değerlendirilmesi gerçekleştirildikten sonra ise kodlanan verilerin istatistiksel analizi gerçekleştirilmektedir. İstatistiksel analiz genellikle her bir çalışmadan elde edilen etki büyüklüğü ve örneklem büyüklüğü veya varyansı ile hesaplanan ağırlık üzerinden yapılmaktadır (Berman ve Parker, 2002; Lee, 2018). Bireysel çalışmalardan elde edilemeyecek güç ve doğrulukta bir sonuca varmayı hedefleyen meta-analizlerde, analize dahil edilen çalışmaların etki büyüklüğü ve etki yönü ile çalışmalar arasındaki homojenliğin ve bu çalışmaların kanıt gücünün değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. İki veya daha fazla çalışmanın verilerinin değerlendirildiği niceliksel bir inceleme olan meta-analizlerde ortaya çıkan sonuç “birleştirilmiş (pooled) tahmin” olarak adlandırılmakta ve bir “orman (forest) grafiği” ile gösterilmektedir. Orman grafiğinde bulunan kare işareti (■) her çalışmadaki olasılık oranları (OR) ile güven aralığını göstermekte ve bu şekillerin alanı her bir çalışmanın meta-

analize yansıyan ağırlığını temsil etmektedir. Grafik üzerinde bulunan (◆) şekli ise analize dahil edilen tüm çalışmalardan elde edilen OR ile %95 güven aralığını ifade etmektedir (Ahn ve Kang, 2018).

Veri analizinde sonuç değişkenleri, ikili değişkenler ve sürekli değişkenler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Sürekli değişkenlerden gelen verileri birleştirirken ortalama fark (MD) ve standartlaştırılmış ortalama fark (SMD) kullanılırken; ikili değişkenlerin verileri birleştirilirken OR, risk oranı (RR) veya risk farkı (RD) kullanılmaktadır. Ortalama fark, gruplar arasındaki ortalama değerdeki mutlak farkı ifade ederken; SMD ise gruplar arasındaki ortalama farkın standart sapmaya bölümünü ifade etmektedir. Ayrıca RR ve RD değerleri yarı deneysel çalışmalar veya kohort çalışmaları için kullanılırken; OR ise vaka-kontrol çalışmaları veya kesitsel çalışmalar için kullanılmaktadır (Ahn ve Kang, 2018).

Bireysel çalışma sonuçlarındaki farklılığı ifade eden meta-analiz heterojenliğinin tespit edilmesi ve değerlendirilmesinde kullanılan Cochran Q testi ve Higgins I^2 testi gibi istatistiksel testler bulunmaktadır (Ahn ve Kang, 2018; Lee, 2018). Cochran Q testi, birincil çalışmalarda heterojenlik olup olmadığını veya gözlemlenen hataların şansa bağlı olup olmadığını belirlemek için kullanılmaktadır (Wang vd., 2021c). Bununla birlikte, meta-analiz az sayıda çalışma içerdiğinde bu test güvenilir olmayabilir. Buna bağlı olarak, Cochran Q testi, düşük istatistiksel gücü ve duyarsızlığı göz önüne alındığında $p < 0,1$ olması heterojenliğin varlığını göstermektedir. Heterojenliği test etmek için kullanılan bir diğer yöntem olan I^2 değeri ise şanstın ziyade heterojenliğe atfedilebilecek çalışmalar arasındaki varyasyonun yüzdesini tanımlamaktadır ve meta-analizin içerdiği çalışma sayısına bağlı değildir. I^2 değeri, %0 ila %100 arasında değişmektedir ve %25, %50 ve %75'lik I^2 değerlerinin sırasıyla düşük, orta ve yüksek heterojenliği gösterdiği kabul edilmektedir (Lee, 2018; Wang vd., 2021c). Bir meta-analizde etki büyüklüğünün hesaplanabilmesi için “sabit-etki modeli (fixed-effect model)” ve “rastgele-etki modeli (random-effect model)” olmak üzere iki farklı istatistik modeli kullanılmaktadır (Ahn ve Kang, 2018; Lee, 2018). Sabit-etki modeli, meta-analizdeki tüm çalışmaların tek bir gerçek etki büyüklüğüne sahip olduğunu ve çalışmalar arasında gözlenen varyasyonun rastgele hatadan kaynaklandığını varsayarken; rastgele-etki modeli ise birleştirilen çalışmalar arasında heterojenlik olduğunu ve gerçek etki büyüklüğünün çalışmadan çalışmaya değişebileceğini varsayar (Ahn ve Kang, 2018; Lee, 2018). Özetle, sabit-etki modeli sadece çalışma içi örneklem hatalarını (çalışma içi varyasyon) değerlendirirken; rastgele etki modeli ise hem çalışma içi örneklem hatalarını hem de çalışmalar arası varyansı değerlendirmektedir. Tüm bunlar incelendiğinde, meta-analiz modelinin seçimi heterojenliğin varlığına veya yokluğuna göre değişmektedir. Heterojenliğin

olmadığı durumlarda ($p \geq 0,1$) sabit etki modeli kullanılırken; heterojenliğin olduğu durumlarda ($p < 0,1$) ise rastgele etki modeli kullanılmaktadır (Lee, 2018).

Verilerin istatistiksel analizi ve heterojenliğin ölçülmesinden sonraki aşama ise yayın yanlılık değerlendirilmesinin yapılmasını içermektedir. Yayın yanlılığı, meta-analizlerde en sık rastlanan raporlama yanlılığı türüdür (Ahn ve Kang, 2018). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan çalışmaların yayınlanma ihtimalinin daha düşük olması sebebiyle meta-analizlere dahil edilmemeleri yayın yanlılığına neden olmaktadır (Kisely vd., 2015). Meta-analizlerde sıklıkla rastlanabilen yayın yanlılığının değerlendirilmesinde ise huni grafiği kullanılmaktadır (Ahn ve Kang, 2018). Simetrik ve ters bir huni şekli oluşturan grafikler yayın yanlılığının olmadığını gösterirken; asimetrik bir şekil varlığı ise yayın yanlılığı olasılığını göstermektedir (Wang vd., 2021c).

Tüm bu değerlendirmelerin neticesinde, elde edilen meta-analiz sonuçları PRISMA kılavuzunda belirtilen öneriler doğrultusunda raporlanmaktadır (Lee, 2018; Moher vd., 2009).

1.12. Meta-Analizin Avantajları ve Dezavantajları

Bireysel çalışmalardan elde edilen verilerden daha güvenilir ve daha güçlü bir etki büyüklüğü ile kesin bir tahmin üretmesi ve böylelikle örneklem büyüklüğü tedavi etkinliğini kanıtlamayacak kadar küçük olduğunda ortaya çıkan belirsizlikleri ve tartışmalı sonuçları ortadan kaldırabilmesi bir meta-analizin en büyük avantajı olarak değerlendirilmektedir (Lee, 2018; Wang vd., 2021c; Yuan ve Hunt, 2009). Meta-analizler ayrıca farklı çalışma sonuçlarından kaynaklanan heterojenliğin ölçülmesinde ve dolayısıyla heterojenlikten kaynaklanan “elma ve portakalların karşılaştırılması” olarak da ifade edilebilecek bir yayın yanlılığına yol açması olası yayınların araştırılmasında kullanılabilecek objektif ve niceliksel bir yöntemdir (Lee, 2018; Wang vd., 2021c). Meta-analizler aynı zamanda kafa karışıklığına yol açabilen sonuçları birleştirip karşılaştırarak sağlık hizmeti sağlayıcılara ve araştırmacılara daha ileri çalışmaların gerekli olup olmadığıyla ilgili daha kesin sonuçların sunulmasında önemli yer tutmaktadırlar (Wang vd., 2021c).

İlgilenilen konuya dair araştırmaların eksik olması bir meta-analize yöneltilebilecek en önemli eleştirilerden bir tanesidir. Literatür tarama sırasında farklı veri tabanlarının kullanılması gibi birtakım farklılıklar konu ile ilgili mevcut bazı çalışmaların gözden kaçırılmasına neden olabilmektedir. Benzer şekilde dil kısıtlamalarına bağlı olarak da mevcut bazı çalışmaların atlanması söz konusu olabilmektedir (Wang vd., 2021c). Meta-analizlere yöneltilen bir diğer eleştiri ise yanlılık açısından riskli olabilen veya düşük kalitedeki

alışmalar ile iyi kalitedeki çalışmaların bir arada kullanılmasıdır. Bu nedenle meta-analize başlamadan önce dahil etme kriterlerinin katı bir şekilde belirlenmesi gerektiği ayrıca vurgulanmaktadır (Lee, 2018; Yuan ve Hunt, 2009).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırılmak İstenilen Problemin Tanımlanması

Bu çalışmada, ağır metallerin (kadmiyum, kurşun, cıva, arsenik ve alüminyum) hepatik, renal, kardiyak ve hematolojik sağlık üzerine etkileri ile ağır metal zehirlenmelerinde kullanılan şelatör tedavilerinin etkinliğinin sistematik olarak taranması ve ardından meta-analiz yöntemiyle incelenmesi planlanmaktadır.

2.2. Verilerin Toplanması

Ağır metallerin hepatik, renal, kardiyak ve hematolojik sistem üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla meta-analize dahil edilecek çalışmalar için öncelikle bir literatür tarama planı geliştirilmiştir. Bu plana göre, literatür taramasının “cadmium” OR “mercury” OR “lead” OR “arsenic” OR “aluminium” AND “alanine aminotransferase” OR “ALT” OR “aspartate aminotransferase” OR “AST” OR “gamma glutamyl transferase” OR “gamma glutamyl transpeptidase” OR “GGT” OR “total bilirubin” OR “hepatotoxicity” OR “liver” OR “kidney” OR “renal toxicity” OR “albumin” OR “urea” OR “uric acid” OR “iron” OR “anemia” OR “heart” OR “cardiotoxicity” OR “creatine kinase” OR “potassium” OR “sodium” OR “calcium” anahtar kelimeleri ile Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır (Çizelge 2.1.).

Çizelge 2.1. Ağır metallerin sağlık üzerine etkileri ile ilgili literatür tarama planı 1

alanine aminotransferase
ALT
aspartate aminotransferase
AST
gamma glutamyl transferase
gamma glutamyl transpeptidase

		GGT
		total bilirubin
		hepatotoxicity
cadmium OR		liver
mercury OR		kidney
lead OR	AND	renal toxicity
arsenic OR		albumin
aluminium		urea
		uric acid
		iron
		anemia
		heart
		cardiotoxicity
		creatine kinase
		potassium

Çizelge 2.1. Devam

sodium
calcium

Gerçekleştirilen tarama sonucuna göre literatür sayısının çok fazla olması ve her bir çalışma için özetlerin incelenmesinde hataların oluşabilmesi ihtimalinden dolayı Çizelge 2.1.'de gösterilen anahtar kelimelere ek olarak “serum” kelimesi de eklenmiştir. Yeni literatür taraması “cadmium” OR “mercury” OR “lead” OR “arsenic” OR “aluminium” AND “alanine aminotransferase” OR “ALT” OR “aspartate aminotransferase” OR “AST” OR “gamma glutamyl transferase” OR “gamma glutamyl transpeptidase” OR “GGT” OR “total bilirubin” OR “hepatotoxicity” OR “liver” OR “kidney” OR “renal toxicity” OR “albumin” OR “urea” OR “uric acid” OR “iron” OR “anemia” OR “heart” OR “cardiotoxicity” OR “creatine kinase” OR “potassium” OR “sodium” OR “calcium” AND “serum” anahtar kelimeleri ile Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir (Çizelge 2.2.).

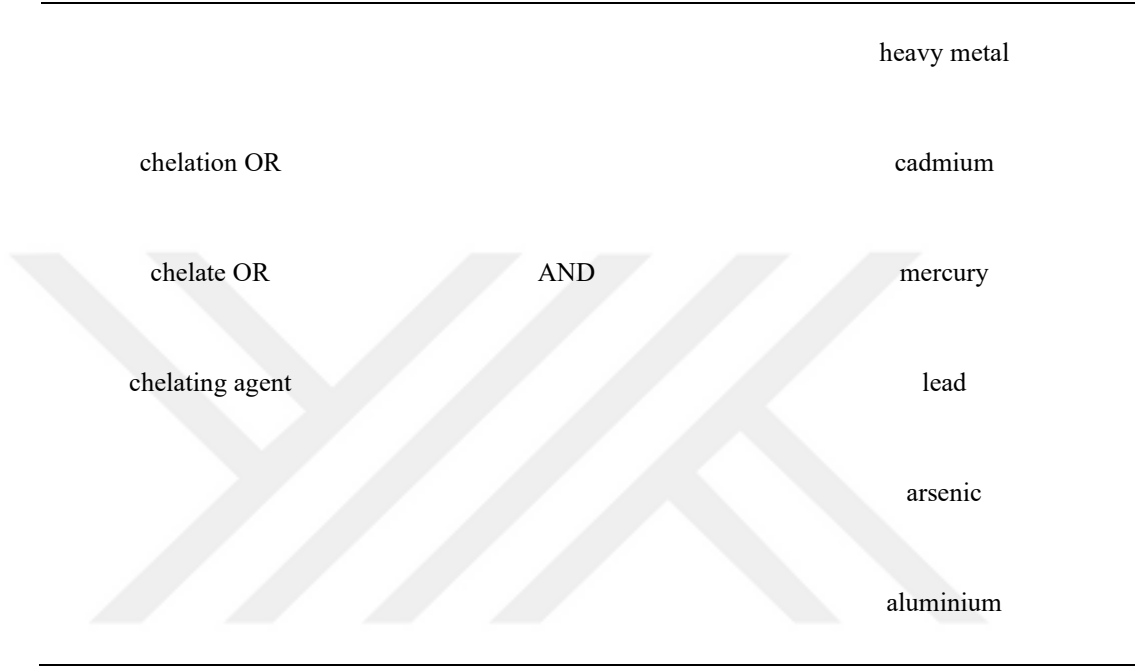
Çizelge 2.2. Ağır metallerin sağlık üzerine etkileri ile ilgili literatür tarama planı 2

alanine aminotransferase
ALT
aspartate aminotransferase
AST
gamma glutamyl transferase
gamma glutamyl transpeptidase
GGT
total bilirubin

		hepatotoxicity	
		liver	
		kidney	
		renal toxicity	
		albumin	
cadmium OR		urea	
mercury OR		uric acid	
lead OR	AND	iron	AND serum
arsenic OR		anemia	
aluminium		heart	
		cardiotoxicity	
		creatine kinase	
		potassium	
		sodium	
		calcium	

Ağır metallerin yanı sıra şelatör tedavileri için de “chelation” OR “chelate” OR “chelating agent” AND “heavy metal” OR “cadmium” OR “mercury” OR “lead” OR “arsenic” OR “aluminium” anahtar kelimeleri kullanılarak Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında literatür taraması gerçekleştirilmiştir (Çizelge 2.3.).

Çizelge 2.3. Şelatör tedavilerinin ağır metaller üzerindeki etkinliğinin incelenmesine yönelik literatür tarama planı



Ağır metaller ve şelatörler için yapılan literatür taraması sonuçlarına göre kadmiyum dışındaki ağır metaller (kurşun, cıva, arsenik ve alüminyum) ve şelatörler için meta-analize uygun çalışmalara ulaşılamaması sebebiyle bu meta-analiz çalışmasına kadmiyumun hepatik, renal, kardiyak ve hematolojik sağlık üzerindeki etkilerinin incelenmesi şeklinde devam edilmesi kararı alınmıştır.

2.3. Kabul ve Hariç Tutma Kriterleri

Meta-analiz çalışmasında kullanılacak olan bilimsel çalışmaların dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri Çizelge 2.4.’te gösterilmektedir.

Çizelge 2.4. Meta-analiz çalışmasında kullanılacak yayınlara dair dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Hariç Tutulma Kriterleri
Makale dilinin İngilizce olması	Hayvan çalışması veya <i>in vitro</i> çalışma olması
Tanımlayıcı istatistik bilgilerinin (ortalama ve standart sapma) olması	Kitap bölümü, derleme, başyazı, toplantı özeti olması
İnsan çalışması olması	Tanımlayıcı istatistik bilgilere (ortalama ve standart sapma) yer verilmemesi

2.4. Çalışmaların Kodlanması

Literatür taramasının ardından elde edilen çalışmaların meta-analiz çalışmasının gerçek kapsamına sahip olup olmadığından emin olmak amacıyla ilk olarak çalışmaların başlıkları ve özet bölümleri incelenmiştir. Ön değerlendirmenin ardından özet, ana bölümler, tablolar ve şekiller de dahil olmak üzere tam metinler dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri de göz önünde bulundurularak tek tek incelenmiştir. İncelemelerin ardından meta-analize dahil edilecek çalışmalar Microsoft Excel dosyasına kodlanmıştır.

Meta-analiz çalışması için Microsoft Excel programında kullanılan kodlama başlıkları ise Çizelge 2.5.'te verilmiştir.

Çizelge 2.5. Meta-analiz çalışmasında kullanılan kodlama başlıkları

Herhangi bir hastalığa sahip olan kişiler	Mesleki veya çevresel olarak ağır metale maruz kalan kişiler
Yazar adı – Çalışmanın yılı	Yazar adı – Çalışmanın yılı
Başlık	Başlık
Notlar	Notlar

Çizelge 2.5. Devam

Hastalık/Komorbidite	Maruziyet kaynağı (mesleki/çevresel)
Vaka grubu (n)	Vaka (maruziyet) grubu (n)
Kontrol grubu (n)	Kontrol grubu (n)
Ağır metal adı (birim)	Ağır metal adı (birim)
Hepatik parametreler (ALT, AST, GGT, TB) ve her bir parametreye ait birimler	Hepatik parametreler (ALT, AST, GGT, TB) ve her bir parametreye ait birimler
Renal parametreler (albumin, üre, ürik asit) ve her bir parametreye ait birimler	Renal parametreler (albumin, üre, ürik asit) ve her bir parametreye ait birimler
Hematolojik parametreler (serum demir düzeyi ve birimi)	Hematolojik parametreler (serum demir düzeyi ve birimi)
Kardiyak parametreler (serum kreatin kinaz ve birimi)	Kardiyak parametreler (serum kreatin kinaz ve birimi)
Serum elektrolitleri (potasyum, sodyum, kalsiyum) ve birimleri	Serum elektrolitleri (potasyum, sodyum, kalsiyum) ve birimleri

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, TB: Total bilirubin

2.5. Kalite Değerlendirmesi

Meta-analiz çalışmasına dahil edilen çalışmaların yanlılık değerlendirilmesi Cochrane kılavuzuna göre belirlenmiş ve Review Manager 5.4 (RevMan 5.4, 2020) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Higgins, 2011). Buna göre, çalışmalarda sağlanan bilgiler ışığında, seçim yanlılığı, performans yanlılığı, saptama yanlılığı, eksilme yanlılığı ve raporlama yanlılığı düşük, yüksek ve belirsiz riskli olarak belirlenmiştir.

2.6. İstatistiksel Analiz

Meta-analiz ve yanlılık değerlendirilmesi Review Manager 5.4 (RevMan 5.4, 2020) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar arasındaki heterojenlik analizi için I^2 testi kullanılmıştır. I^2 testine göre, %25, %50 ve %75'lik I^2 değerleri sırasıyla düşük, orta ve yüksek heterojenliği göstermektedir. Buna göre, bu meta-analizde I^2 değeri >%50 olan veriler için rastgele etki modeli kullanılmıştır. Korelasyon analizi ise IBM SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



3. BULGULAR

3.1. Verilerin Toplanması

Belirtilen anahtar kelimeler ile ilgili sistematik literatür taraması ve veri toplamayı 01.04.2023 tarihine kadar Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Yıl sınırlaması olmadan yapılan sistematik literatür taramasında toplam 15.600 çalışmaya ulaşılmıştır. Çalışmalar tek tek incelendiğinde, 15.600 çalışmanın 5958 tanesinin araştırma konusu ile ilişkisiz olduğu, 7120 tanesinin hayvanlar üzerinde yapıldığı, 619 tanesinin tekrarlayan çalışmalar olduğu, 415 tanesinin İngilizce dışındaki yabancı dillerde yazıldığı, 503 tanesinin *in vitro* çalışma olduğu, 414 tanesinin derleme/sistematik derleme olduğu, 25 tanesinin toplantı özeti, başyazı ve mektup tarzı yazılar olduğu görülmüş ve 480 tane çalışmanın tam sürümüne ulaşılamamıştır. Altmış altı (66) çalışmanın (53 çalışma kadmiyumun çeşitli hastalıklar ile ilişkisini açıklarken; 13 tanesi kadmiyum maruziyeti ile ilgilidir) meta-analiz ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Çizelge 3.1.'de veri tabanlarında gerçekleştirilen sistematik literatür taramasına ait veriler gösterilmektedir.

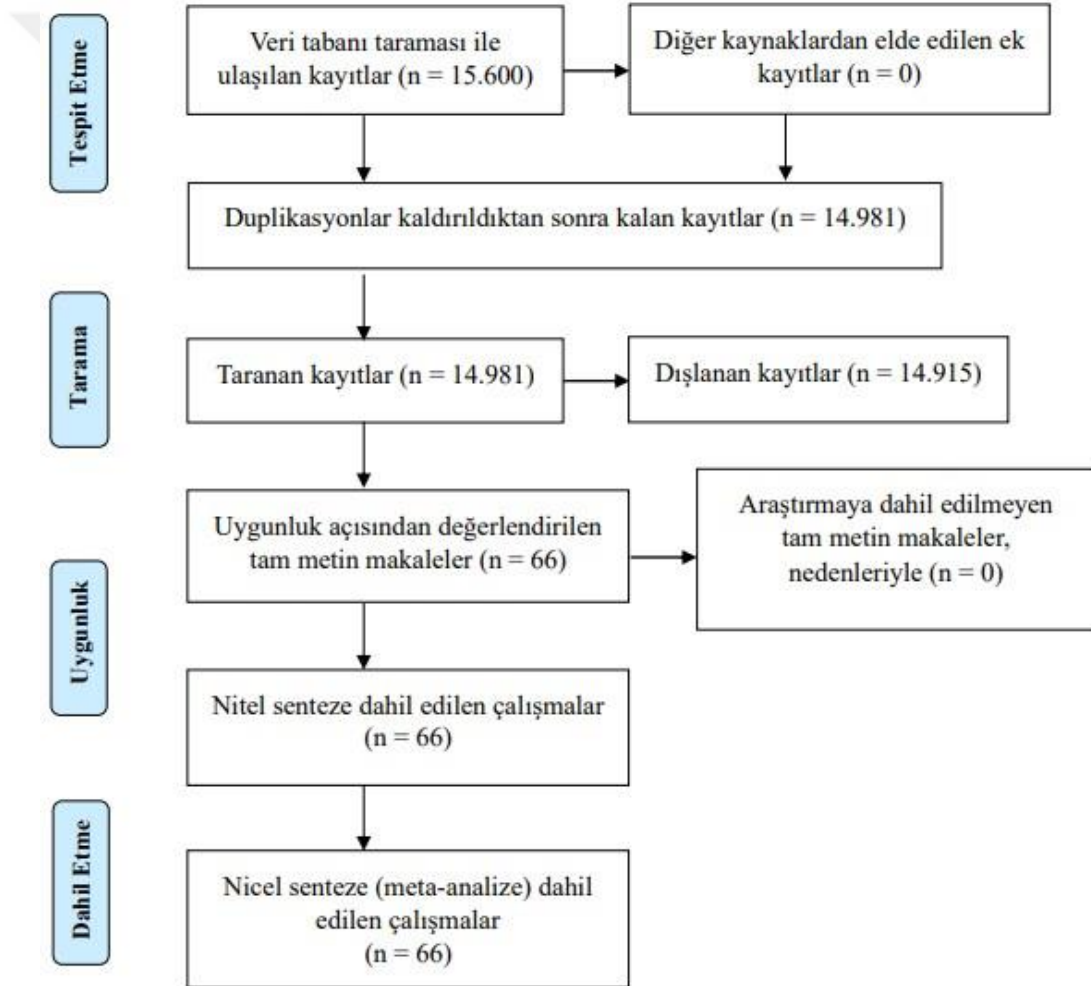
Çizelge 3.1. Anahtar kelimeler ile Pubmed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında yapılan literatür taraması sonuçları

Pubmed, Scopus ve Web of Science	
Veri Tabanları Tarama Sonuçları	
İlişkili Bulunmayan Çalışmalar	5958
Hayvan Çalışmaları	7120
Derleme/Sistematik Derleme	414
In Vitro Çalışmalar	503
İngilizce Dışındaki Dillerde Yazılmış Çalışmalar	415
Tekrarlayan Çalışmalar	619

Çizelge 3.1. Devam

Tam Sürümüne Ulaşılamayan Çalışmalar	480
Başyazı, mektup vb.	25
Meta-Analiz ile İlişkili Çalışmalar	66

Literatür taramasına ait değerlendirme ve literatür sayısına ait verilerin gösterildiği PRISMA akış diyagramı Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Literatür taramasını gösteren PRISMA akış diyagramı

3.2. Çalışmaların Kodlanması

Meta-analiz kapsamına alınan çalışmalara ait bilgiler Çizelge 3.2. ve Çizelge 3.3.'te gösterilmektedir. Çalışmalardan 53 tanesi “hastalıklarda kadmiyum grubu” olarak değerlendirilirken; 13 tanesi ise “mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyet grubu” olarak değerlendirilmiştir.



Çizelge 3.2. “Hastalıklarda kadmiyum” açısından değerlendirilen çalışmalara ait bilgiler

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Afridi vd., 2021	Elemental Concentration in the Biological Samples of Pakistani Male Breast Cancer Patients		Meme kanseri	14	1,95±0,15	37	0,79±0,19
Ajayi vd., 2012	Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion		Tekrarlayan düşük öyküsü bulunan gebelik	35	45,8±7,7	34	24,9±0,9
Arı vd., 2011	The Correlation of Serum Trace Elements and Heavy Metals with Carotid Artery Atherosclerosis in Maintenance Hemodialysis Patients		Hemodiyaliz	50	0,3±0,2	48	0,1±0,1
Asker vd., 2018-1	Serum levels of trace minerals and heavy metals in severe COPD patients with and without pulmonary hypertension		KOAH	38	0,03±0,01	36	0,02±0,01
Asker vd., 2018-2	Serum levels of trace minerals and heavy metals in severe COPD patients with and without pulmonary hypertension		KOAH + Pulmoner hipertansiyon	22	0,2±0,05	36	0,02±0,01

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Aslan vd., 2023-1	Trace element levels in serum and gastric mucosa in patients with <i>Helicobacter pylori</i> positive and negative gastritis		<i>H.pylori</i> (+) gastrit	62	0,05±0,01	30	0,07±0,03
Aslan vd., 2023-2	Trace element levels in serum and gastric mucosa in patients with <i>Helicobacter pylori</i> positive and negative gastritis		<i>H.pylori</i> (-) gastrit	37	0,05±0,02	30	0,07±0,03
Cebi vd., 2011	Trace Elements, Heavy Metals and Vitamin Levels in Patients with Coronary Artery Disease		Koroner arter hastalığı	30	0,07±0,04	20	0,08±0,06
Çemek vd., 2010	Bio-Element Status in Children With Acute Rheumatic Fever: Before Treatment and After Clinical Improvement		Akut romatizmal ateş	33	0,55±0,04	20	0,44±0,01
Chang vd., 2018-1	Oxidative damage in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer co-exposed to phthalates and to trace elements		Prostat kanseri	20	0,46±0,45	23	0,9±0,35

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Chang vd., 2018-2	Oxidative damage in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer co-exposed to phthalates and to trace elements		Benign prostat hiperplazisi	17	1,08±0,39	23	0,9±0,35
Demir vd., 2011	Altered Serum Levels of Elements in Acute Leukemia Cases in Turkey		Akut lösemi	42	0,15±0,04	40	0,04±0,03
Ding vd., 2014	Analysis of serum levels of 15 trace elements in breast cancer patients in Shandong, China		Meme kanseri	88	15,5±4,5	84	10,9±6,1
El Hussein vd., 2011-1	Impact of Trace Element Changes on Dehydroepiandrosterone Sulfate in Healthy and Diabetic States among Middle-Age and Elderly Egyptians	Orta yaşlı hastalar	Tip 2 diyabet	50	0,34±0,04	50	0,16±0,02
El Hussein vd., 2011-2	Impact of Trace Element Changes on Dehydroepiandrosterone Sulfate in Healthy and Diabetic States among Middle-Age and Elderly Egyptians	Yaşlı hastalar	Tip 2 diyabet	25	0,51±0,06	25	0,21±0,02

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Feustel vd., 1986-1	Zinc and Cadmium Plasma and Erythrocyte Levels in Prostatic Carcinoma, BPH, Urological Malignancies, and Inflammations		Prostat kanseri	17	8,12±4,41	45	7,78±4,05
Feustel vd., 1986-2	Zinc and Cadmium Plasma and Erythrocyte Levels in Prostatic Carcinoma, BPH, Urological Malignancies, and Inflammations		Benign prostat hiperplazisi	21	7,74±4,39	45	7,78±4,05
Forte vd., 2005	Metals and oxidative stress in patients with Parkinson's disease		Parkinson hastalığı	71	0,07±0,03	44	0,1±0,05
Ganiyu vd., 2008-1	The Serum Levels of Trace Metals in Nigerian Males with Different PSA Values	PSA = 5-10 ng/ml	Prostat kanseri	20	350±30	20	300±30
Ganiyu vd., 2008-2	The Serum Levels of Trace Metals in Nigerian Males with Different PSA Values	PSA > 10 ng/ml	Prostat kanseri	20	350±20	20	300±30
Gezh vd., 2018	Determination of trace element levels in patients with burst fractures		Patlama kırıkları	22	140,8±11,1	22	6,7±0,2
Gonullu vd., 2015	The levels of trace elements and heavy metals in patients with acute migraine headache		Akut migren	25	3,6±3,8	25	0,9±1,4

PSA: Prostat Spesifik Antijen, SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Gonzalez- Dominguez vd., 2014-1	Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease		Alzheimer hastalığı	30	0,09±0,03	30	0,09±0,03
Gonzalez- Dominguez vd., 2014-2	Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease		Hafif bilişsel bozukluk	16	0,09±0,02	30	0,09±0,03
Gürbüz- Urvasioğlu vd., 2022	Trace elements released from dental implants with periimplantitis: a cohort study		Peri-implantitis	25	2,88±6,34	25	0,21±0,11
Halevy vd., 2001	The Role of Trace Elements in Psoriatic Patients Undergoing Balneotherapy with Dead Sea Bath Salt		Psoriasis (Sedef hastalığı)	23	0,02±0,02	13	0,07±0,05
Hasan vd., 2009	Effects of trace elements on albumin and lipoprotein glycation in diabetic retinopathy		Tip 2 diyabet	14	0,06±0,1	20	0,04±0,06

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
	Serum Concentrations of 15 Elements						
Hu vd., 2018	Among Helicobacter Pylori-Infected Residents from Lujiang County with High Gastric Cancer Risk in Eastern China		<i>H.pylori</i> enfeksiyonu	74	0,07±0,03	81	0,07±0,03
Kajal vd., 2022-1	Estimation of Serum Levels of Heavy Metals in Patients with Chronic Invasive Fungal Rhinosinusitis Before the COVID-19 Era: A Pilot Study		İnvaziv mukormikoz	15	0,75±0,21	14	0,24±0,18
Kajal vd., 2022-1	Estimation of Serum Levels of Heavy Metals in Patients with Chronic Invasive Fungal Rhinosinusitis Before the COVID-19 Era: A Pilot Study		İnvaziv aspergilloz	8	0,69±0,19	14	0,24±0,18
Karadaş vd., 2014	Serum Levels of Trace Elements and Heavy Metals in Patients with Acute Hemorrhagic Stroke		Akut hemorajik inme	26	0,6±0,2	29	0,1±0,1

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Kaya vd., 2012	Serum cadmium levels are independently associated with endothelial function in hemodialysis patients		Hemodiyaliz	48	0,3±0,2	42	0,1±0,1
Kelishadi vd., 2013	Association of Blood Cadmium Level with Cardiometabolic Risk Factors and Liver Enzymes in a Nationally Representative Sample of Adolescents: The CASPIAN-III Study		Metabolik sendrom	160	9,97±2,38	160	10,09±2,21
Khadim vd., 2023	Evaluation of some trace elements and antioxidants in sera of patients with rheumatoid arthritis: a case–control study		Romatoid artrit	120	3,02±0,84	60	1,47±0,23
Kolachi vd., 2012-1	Investigation of essential trace and toxic elements in biological samples (blood, serum and scalp hair) of liver cirrhotic/cancer female patients before and after mineral supplementation	20 – 45 yaş	Siroz	26	10,1±3,32	43	5,02±3,49

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Kolachi vd., 2012-2	Investigation of essential trace and toxic elements in biological samples (blood, serum and scalp hair) of liver cirrhotic/cancer female patients before and after mineral supplementation	46 – 60 yaş	Siroz	14	11,41±1,21	32	5,59±1,92
Kolachi vd., 2012-3	Investigation of essential trace and toxic elements in biological samples (blood, serum and scalp hair) of liver cirrhotic/cancer female patients before and after mineral supplementation	20 – 45 yaş	Karaciğer kanseri	52	11,2±3,46	43	5,02±3,49
Kolachi vd., 2012-4	Investigation of essential trace and toxic elements in biological samples (blood, serum and scalp hair) of liver cirrhotic/cancer female patients before and after mineral supplementation	46 – 60 yaş	Karaciğer kanseri	40	16,5±2,51	32	5,59±1,92

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Kolusari vd., 2008	Catalase Activity, Serum Trace Element and Heavy Metal Concentrations, and Vitamin A, D and E Levels in Pre-eclampsia		Preeklampsi	47	0,33±0,2	48	0,29±0,27
Lavanya vd., 2021	Trace element imbalances in blood serum of Alzheimer's disease patients		Alzheimer hastalığı	30	7,1±1,8	18	3,7±1,3
Li vd., 2017	Association of Elements with Schizophrenia and Intervention of Selenium Supplements		Şizofreni	158	0,57±0,4	669	1,01±0,78
Lin vd., 2017	Comparative study on serum levels of macro and trace elements in schizophrenia based on supervised learning methods		Şizofreni	114	0,17±0,16	114	0,28±0,47
Lin vd., 2018	Association between heavy metal levels and acute ischemic stroke		Akut iskemik inme	33	0,8±0,5	39	0,7±0,3
Mahmood vd., 2021	Multivariate Investigation of Toxic and Essential Metals in the Serum from Various Types and Stages of Colorectal Cancer Patients		Kolorektal kanser	165	563±382	151	264±201

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Nassef vd., 2014-1	Trace elements, heavy metals and vitamins in Egyptian school children with iron deficiency anemia	Kadın	Demir eksikliği anemisi	58	11,24±3,37	17	5,62±0,33
Nassef vd., 2014-2	Trace elements, heavy metals and vitamins in Egyptian school children with iron deficiency anemia	Erkek	Demir eksikliği anemisi	32	12,36±2,24	13	4,49±0,22
Nyström-Rosander vd., 2004	Trace element changes in sclerotic heart valves from patients are expressed in their blood		Aort sklerozu	46	0,53±0,52	46	0,25±0,09
Nyström-Rosander vd., 2009	Thoracic aortic aneurysm patients with Chlamydomphila pneumoniae infection showed a shift in trace element levels in serum and diseased aortic tissue		Torasik aorta anevrizması	25	0,4±0,3	23	0,5±0,2
Olaniyi vd., 2007	Essential Trace Elements and Antioxidant Status in Relation to Severity of HIV in Nigerian Patients		HIV	58	49,3±17,6	23	59,7±13,2

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Prystupa vd., 2016-1	Serum Concentrations of Selected Heavy Metals in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis from the Lublin Region in Eastern Poland	Child-Pugh A Skoru	Siroz	19	6,1±2,8	18	5,4±0,7
Prystupa vd., 2016-2	Serum Concentrations of Selected Heavy Metals in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis from the Lublin Region in Eastern Poland	Child-Pugh B Skoru	Siroz	20	7,6±4,5	18	5,4±0,7
Prystupa vd., 2016-3	Serum Concentrations of Selected Heavy Metals in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis from the Lublin Region in Eastern Poland	Child-Pugh C Skoru	Siroz	23	7,8±4,4	18	5,4±0,7
Qayyum vd., 2019	Statistical Assesment of Toxic and Essential Metals in the Serum of Female Patients with Lung Carcinoma from Pakistan		Akciğer kanseri	95	289±405	91	184±117

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Ristori vd., 2011-1	Serum elements and oxidative status in clinically isolated syndromes		Multipl skleroz	49	0,16±0,08	49	0,09±0,05
Ristori vd., 2011-2	Serum elements and oxidative status in clinically isolated syndromes		Klinik izole sendrom	49	0,2±0,12	49	0,09±0,05
Sarangi vd., 2014-1	Effect of antiepileptic therapy on trace elements status in Indian population in a tertiary care hospital from northern India: A cross sectional study		Epilepsi – A	161	1,46±3,39	42	0,01±0,05
Sarangi vd., 2014-2	Effect of antiepileptic therapy on trace elements status in Indian population in a tertiary care hospital from northern India: A cross sectional study		Epilepsi – B	34	1,12±2,56	42	0,01±0,05
Sarangi vd., 2014-3	Effect of antiepileptic therapy on trace elements status in Indian population in a tertiary care hospital from northern India: A cross sectional study		Epilepsi – C	112	1,27±3,63	42	0,01±0,05

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Sharda vd., 1982	Study of copper, zinc, magnesium and cadmium in ICC patients, parents and siblings		Çocukluk sirozu	27	20,8±10,1	20	20,7±13,3
Stanley vd., 2002-1	Toxic Trace Metals In Mentally Ill Patients		Şizofreni	20	1,43±0,7	20	1,64±0,89
Stanley vd., 2002-2	Toxic Trace Metals In Mentally Ill Patients		Depresyon	21	2,67±1,15	20	1,64±0,89
Stanley vd., 2002-3	Toxic Trace Metals In Mentally Ill Patients		Mani	20	1,21±0,48	20	1,64±0,89
Swadi vd., 2020	Role of NMP22 and major trace element in diagnosis of bladder cancer		Mesane kanseri	60	4,27±0,79	30	1,62±0,27
Tang vd., 2003	Studies of Five Microelement Contents in Human Serum, Hair, and Fingernails Correlated with Aged Hypertension and Coronary Heart Disease		Hipertansiyon + koroner kalp hastalığı	57	5±4	52	3±2
Tascilar vd., 2011	Trace Elements in Obese Turkish Children		Obezite	34	0,04±0,05	33	0,03±0,02

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Turan vd., 1992-1	Serum Selenium and Gluthathione Peroxidase Activities and Their Interaction with Toxic Metals in Dialysis and Renal Transplantation Patients		Hemodiyaliz	30	33,35±4,41	35	8,04±1,72
Turan vd., 1992-2	Serum Selenium and Gluthathione Peroxidase Activities and Their Interaction with Toxic Metals in Dialysis and Renal Transplantation Patients		Renal transplantasyon	30	18,94±2,39	35	8,04±1,72
Turan vd., 2019	Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion		Düşük tehlikesi altındaki gebeler	45	45,9±4,4	40	2±0,3
Türkdoğan vd., 2022-1	Serum trace element levels of gastrointestinal cancer patients in an endemic upper gastrointestinal cancer region		Özofagus kanseri	40	0,06±0,06	30	0,13±0,06

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Türkdoğan vd., 2022-2	Serum trace element levels of gastrointestinal cancer patients in an endemic upper gastrointestinal cancer region		Gastrik kanser	32	0,06±0,07	30	0,13±0,06
Türkdoğan vd., 2022-3	Serum trace element levels of gastrointestinal cancer patients in an endemic upper gastrointestinal cancer region		Kolon kanseri	24	0,08±0,05	30	0,13±0,06
Visconti vd., 2005	Concentration of elements in serum of patients affected by multiple sclerosis with first demyelinating episode: a six-month longitudinal follow-up study		Multipl skleroz	12	0,19±0,11	12	0,1±0,07
Wang vd., 2015-1	Correlation between bone mineral density and serum trace element contents of elderly males in Beijing urban area		Osteopeni	31	0,64±0,77	30	0,35±0,5

SS: Standart sapma

Çizelge 3.2. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Hastalık / Komorbidite	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Wang vd., 2015-2	Correlation between bone mineral density and serum trace element contents of elderly males in Beijing urban area		Osteoporoz	30	1,23±1,26	30	0,35±0,5
Yetişgin vd., 2021	Evaluation of Serum Levels of Trace Elements in Myeloproliferative Neoplasms: A Case-Control Study		Miyeloproliferatif neoplazi	60	0,54±0,27	20	0,13±0,15
Zhang vd., 2022	Cross-sectional study: Relationship between serum trace elements and hypertension		Hipertansiyon	2695	1,14±1,11	4059	1,18±1,12

SS: Standart sapma

Çizelge 3.3. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyet grubu” olarak değerlendirilen çalışmalara ait bilgiler

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Maruziyet kaynağı	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Afridi vd., 2021	Elemental Concentration in the Biological Samples of Pakistani Male Breast Cancer Patients		Çimento fabrikasında ve kömür madenciliğinde çalışan erkek işçiler	14	1,95±0,15	37	0,79±0,19
Ajeel vd., 2021	Assessment of Heavy Metals and Related Impacts on Antioxidants and Physiological Parameters in Oil Refinery Workers in Iraq		Petrol rafinerisi işçileri	40	46±11	20	26±8
Atasoy vd., 2011-1	Determination of the Amount of Certain Heavy Metal Ions and Some Specific Liver Enzymes and Levels of Testosterone Hormone in the Blood Sera of Heavy Asphalt Workers and Rural Community in Van, Turkey		Sigara kullanımı + Asfalt işçileri	20	2,83±0,32	18	0,43±0,34

SS: Standart sapma

Çizelge 3.3. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Maruziyet kaynağı	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Atasoy vd., 2011-2	Determination of the Amount of Certain Heavy Metal Ions and Some Specific Liver Enzymes and Levels of Testosterone Hormone in the Blood Sera of Heavy Asphalt Workers and Rural Community in Van, Turkey		Asfalt işçileri	10	0,38±0,21	13	0,32±0,4
Bernhard vd., 2006-1	Increased Serum Cadmium and Strontium Levels in Young Smokers: Effects on Arterial Endothelial Cell Gene Transcription	<3 adet/gün	Sigara kullanımı	11	0,41±0,11	10	0,32±0,09
Bernhard vd., 2006-2	Increased Serum Cadmium and Strontium Levels in Young Smokers: Effects on Arterial Endothelial Cell Gene Transcription	>3 adet/gün	Sigara kullanımı	7	0,45±0,1	10	0,32±0,09

SS: Standart Sapma

Çizelge 3.3. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Maruziyet kaynağı	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Bernhard vd., 2006-3	Increased Serum Cadmium and Strontium Levels in Young Smokers: Effects on Arterial Endothelial Cell Gene Transcription		Pasif içici	24	0,43±0,18	10	0,32±0,09
İbrahim vd., 2016	Effect of Occupational Cadmium Exposure on Parathyroid Gland		Elektrokaplama işçileri	51	30,9±18	43	8,4±1,9
Junaid vd., 2017-1	Health hazards of child labor in the leather products and surgical instrument manufacturing industries of Sialkot, Pakistan		Cerrahi alet imalat endüstri işçileri	30	0,44±0,07	15	0,41±0,09
Junaid vd., 2017-2	Health hazards of child labor in the leather products and surgical instrument manufacturing industries of Sialkot, Pakistan		Deri eşya imalat endüstri işçileri	30	1,56±0,29	15	0,41±0,09

SS: Standart Sapma

Çizelge 3.3. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Maruziyet kaynağı	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Lai vd., 2020	Receptor for advanced glycation end products in relation to exposure to metal fumes and polycyclic aromatic hydrocarbon in shipyard welders		Kaynak işçileri	53	0,46±0,65	29	0,24±0,34
Richard vd., 2016	Cement Dust Exposure and Perturbations in Some Elements and Lung and Liver Functions of Cement Factory Workers		Çimento fabrikası işçileri	50	0,42±0,08	100	0,22±0,01
Satarug vd., 2004	Effects of cigarette smoking and exposure to cadmium and lead on phenotypic variability of hepatic CYP2A6 and renal function biomarkers in men		Sigara kullanımı	27	0,92±0,83	53	0,55±0,48
Taha vd., 2018	Impact of occupational cadmium exposure on bone in sewage workers		Kanalizasyon işçileri	40	1,02±0,6	40	0,6±0,2
Taha vd., 2020	Evaluation of the effect of serum cystatin-C and ACE I/D and ACE G2350A polymorphisms on kidney function among hypertensive sewage workers		Kanalizasyon işçileri	55	0,93±0,34	50	0,64±0,21

SS: Standart Sapma

Çizelge 3.3. Devam

Yazar – Yıl	Başlık	Notlar	Maruziyet kaynağı	Vaka grubu (n)	Vaka serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)	Kontrol grubu (n)	Kontrol serum kadmiyum seviyesi (ortalama±SS) (µg/L)
Verma vd., 2015	Evaluation of serum metal profile in relation to biri smoking using ICP-MS		Sigara kullanımı	20	13±4	20	7±5
Wang vd., 2008	Alteration of saliva and serum concentrations of manganese, copper, zinc, cadmium and lead among career welders		Kaynak işçileri	49	0,4±0,46	33	0,6±0,42

SS: Standart Sapma

3.3. Kalite Değerlendirmesi

Meta-analize dahil edilen çalışmaların kalite değerlendirmesi (yanlılık değerlendirmesi) Review Manager 5.4 (RevMan 5.4, 2020) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Meta-analize eklenen çalışmalara ait kalite değerlendirme özetleri Şekil 3.2. ve Şekil 3.4'te gösterilirken; kalite değerlendirme grafikleri ise Şekil 3.3. ve Şekil 3.5.'te gösterilmektedir. Grafiklerde görülen yeşil renk düşük risk olduğunu belirtirken; kırmızı renk ise yüksek riski belirtmektedir. Beyaz renk ise belirsiz risk olduğunu ifade etmektedir. Bu değerlendirmeye göre meta-analize eklenen çalışmalarda düşük yanlılık riski olduğu görülmüştür.

	Apfidi 2021	Ajayi 2012	Aji 2011	Asker 2018-1	Asker 2018-2	Aslan 2023-1	Aslan 2023-2	Cebi 2011	Cemek 2010	Chang 2018-1	Chang 2018-2	Demit 2011	Ding 2014	Ei Huseiniy 2011-1	Ei Huseiniy 2011-2	Feustel 1986-1	Feustel 1986-2	Forte 2005	Ganiyu 2008-1	Ganiyu 2008-2	Gesh 2018	Gonullu 2015	Gonzalez-Dominguez 2014-1	Gonzalez-Dominguez 2014-2	Gurbuz-Unescoğlu 2022
Seçim yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Performans yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Saptama yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Eksilme yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Raporlama yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

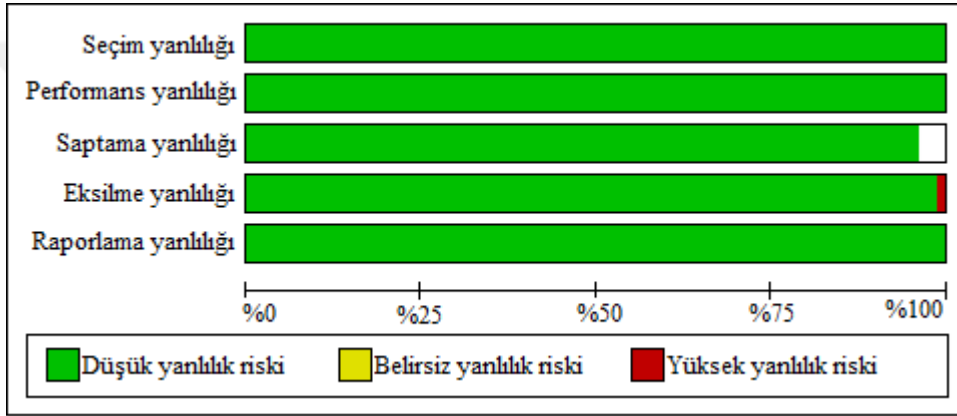
Şekil 3.2. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme özeti

	Halaw 2001	Hasan 2009	Hu 2018	Kajal 2022-1	Kajal 2022-2	Karadas 2014	Kaya 2012	Kelishadi 2013	Khadim 2023	Kolachi 2012-1	Kolachi 2012-2	Kolachi 2012-3	Kolachi 2012-4	Kolusari 2008	Layama 2021	Li 2017	Lin 2017	Lin 2018	Mahmoud 2021	Nassef 2014-1	Nassef 2014-2	Nystrom-Rosander 2004	Nystrom-Rosander 2009	Olanji 2007	Prisluja 2016-1	Prisluja 2016-2	Prisluja 2016-3	Qayyum 2019	Riston 2011-1	Riston 2011-2
Seçim yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Performans yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Saptama yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Eksilme yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Raporlama yanlılığı	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Şekil 3.2. Devam

Sarangı 2014-1	+	+	+	+	+
Sarangı 2014-2	+	+	+	+	+
Sarangı 2014-3	+	+	+	+	+
Sharda 1982	+	+	+	+	+
Stanley 2002-1	+	+	+	+	+
Stanley 2002-2	+	+	+	+	+
Stanley 2002-3	+	+	+	+	+
Swadi 2020	+	+	+	+	+
Tang 2003	+	+	+	+	+
Tascilar 2011	+	+	+	+	+
Turan 1992-1	+	+	+	+	+
Turan 1992-2	+	+	+	+	+
Turan 2019	+	+	+	+	+
Turkdogan 2022-1	+	+	+	+	+
Turkdogan 2022-2	+	+	+	+	+
Turkdogan 2022-3	+	+	+	+	+
Visconti 2005	+	+	+	+	+
Wang 2015-1	+	+	+	+	+
Wang 2015-2	+	+	+	+	+
Yetisgin 2021	+	+	+	+	+
Zhang 2022	+	+	+	+	+

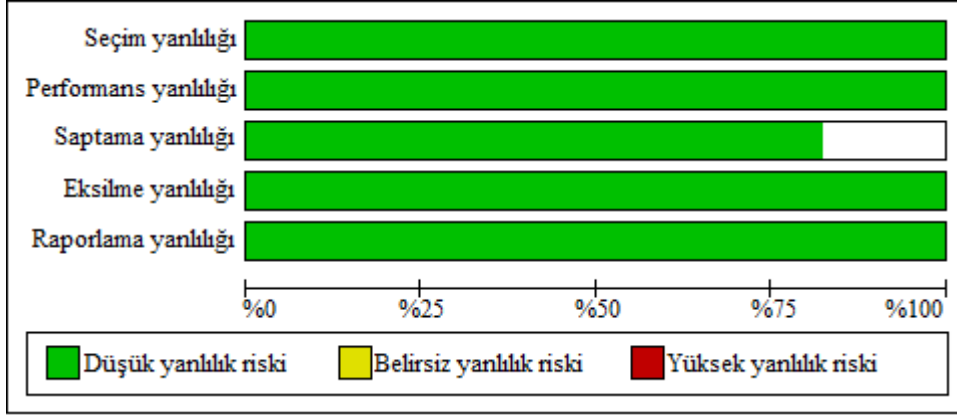
Şekil 3.2. Devam



Şekil 3.3. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme grafiği

Afridi 2021	+	+	+	+	+
Ajeel 2021	+	+	+	+	+
Atasoy 2011-1	+	+	+	+	+
Atasoy 2011-2	+	+	+	+	+
Bernhard 2006-1	+	+	+	+	+
Bernhard 2006-2	+	+	+	+	+
Bernhard 2006-3	+	+	+	+	+
Ibrahim 2016	+	+	+	+	+
Junaid 2017-1	+	+	+	+	+
Junaid 2017-2	+	+	+	+	+
Lai 2020	+	+	+	+	+
Richard 2016	+	+	+	+	+
Satarug 2004	+	+	+	+	+
Taha 2018	+	+	+	+	+
Taha 2020	+	+	+	+	+
Verma 2015	+	+	+	+	+
Wang 2008	+	+	+	+	+

Şekil 3.4. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyet grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme özeti



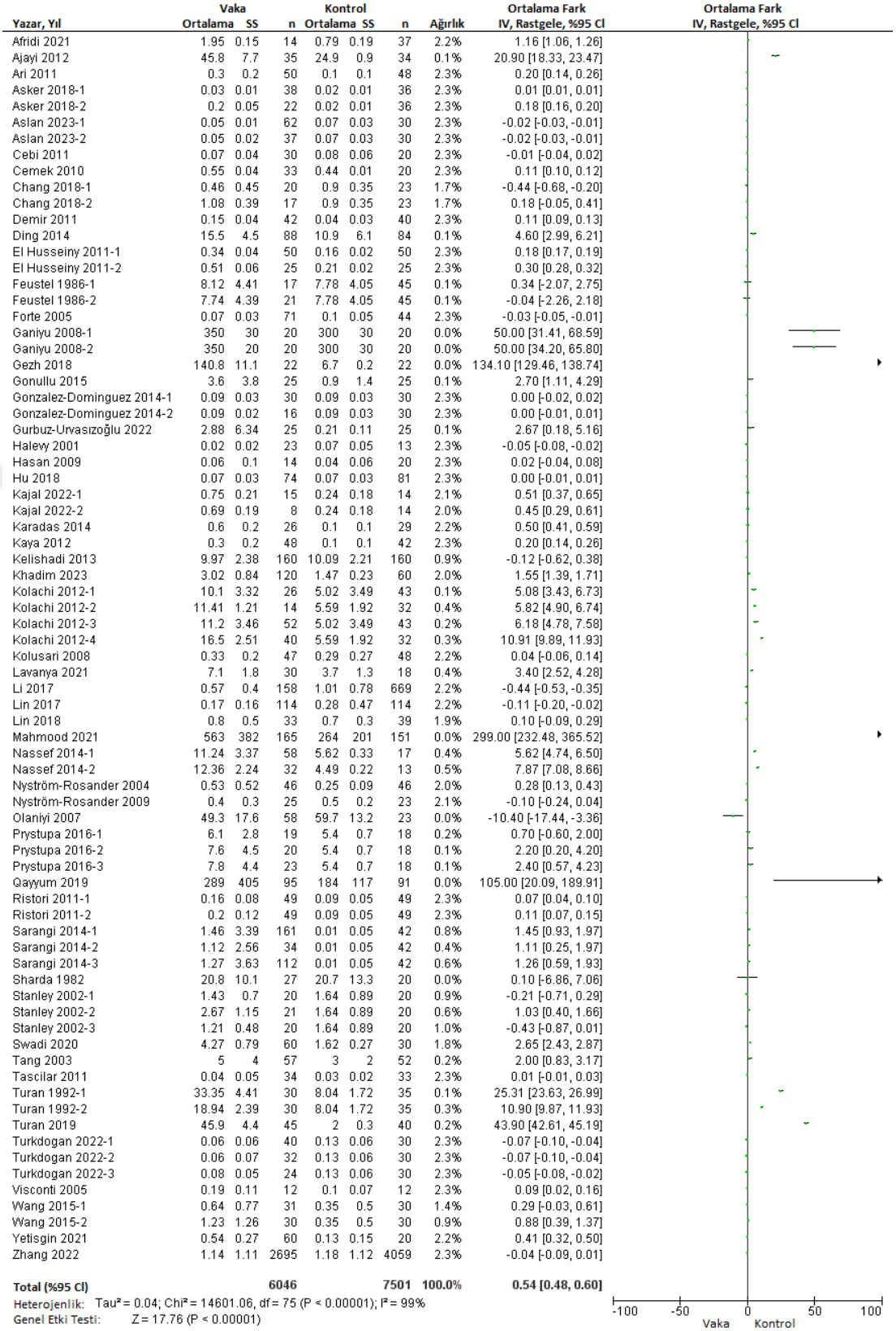
Şekil 3.5. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyet grubu” olarak değerlendirilen çalışmaların kalite değerlendirme grafiği

3.4. Meta-Analiz

3.4.1. Hastalıklarda Kadmiyum Grubuna Ait Meta-Analiz

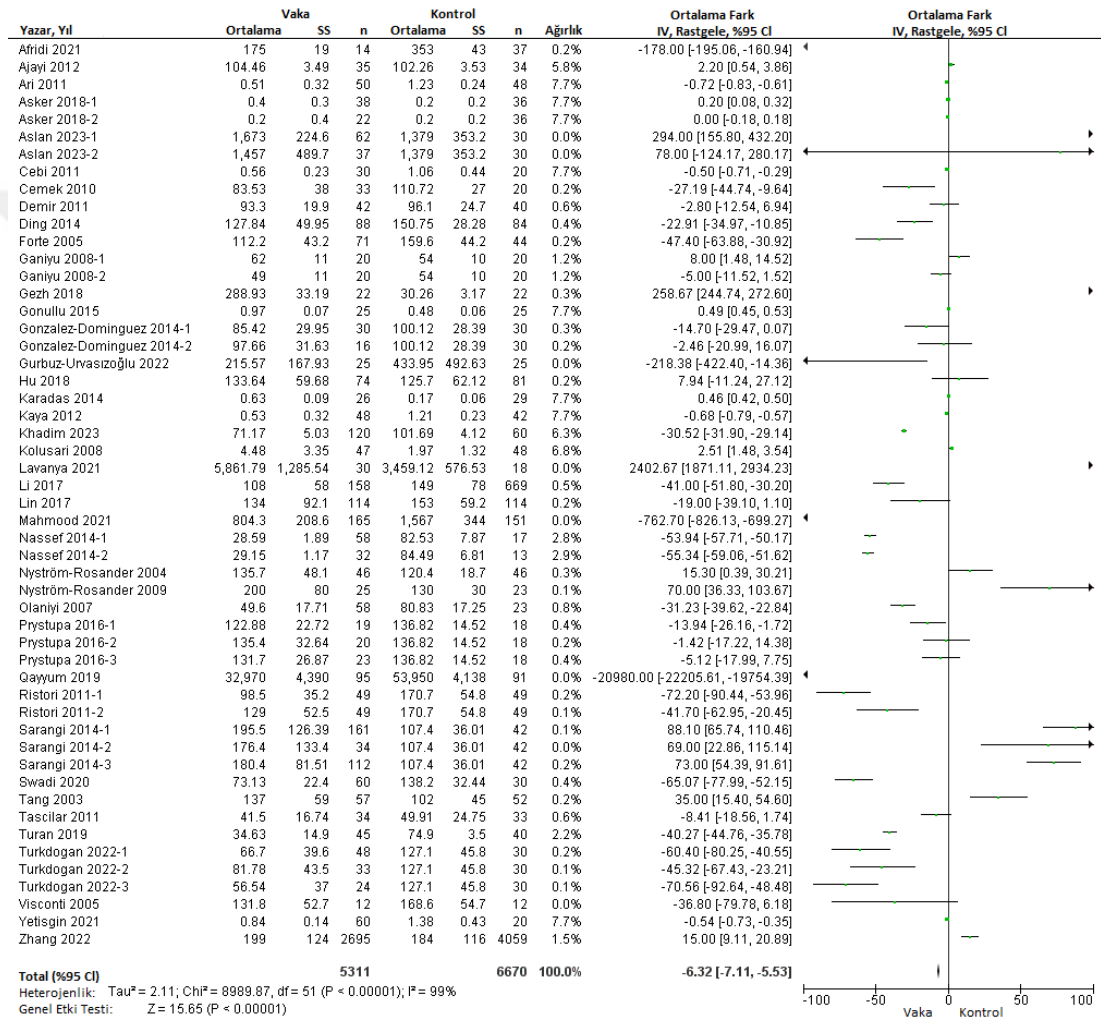
Analize dahil edilen 53 çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda, serum kadmiyum değerleri ile serum ALT, AST, demir, üre, ürik asit, potasyum, sodyum ve kalsiyum değerleri arasında meta-analiz gerçekleştirilmiştir. Serum total bilirubin, GGT, albumin ve kreatin kinaz değerleri açısından meta-analiz için yeterli veriye ulaşamadığı için bu parametreler analiz edilmemiştir. Bu çalışmada birimler kadmiyum için $\mu\text{g/L}$, demir için $\mu\text{g/dl}$, üre, ürik asit ve kalsiyum için mg/dl , potasyum ve sodyum için mg/l ve ALT ve AST için U/L olarak kullanılmıştır.

Kümülatif meta-analiz sonucuna göre, serum kadmiyum seviyelerinin hasta bireylerde, sağlıklı kontrollere göre, anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Ortalama fark: 0,54, %95 CI [0,48, 0,60], $p < 0,00001$). Serum kadmiyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %99 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.6.’da gösterilmiştir.



Şekil 3.6. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum kadmiyum seviyesinin kümülatif meta-analizi

Hematolojik verilerin incelenmesi amacıyla meta-analize dahil edilen çalışmaların 40 tanesinde hasta ve sağlıklı bireylerin serum demir seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda ise vaka gruplarında, sağlıklı kontrollere göre, serum demir seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (Ortalama fark: -6,32, %95 CI [-7,11, -5,53], $p < 0,00001$). Serum demir seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %99 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.7.'de gösterilmiştir.

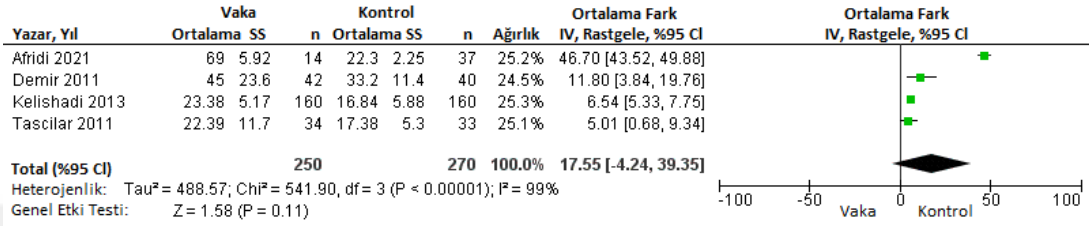


Şekil 3.7. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum demir seviyesinin meta-analizi

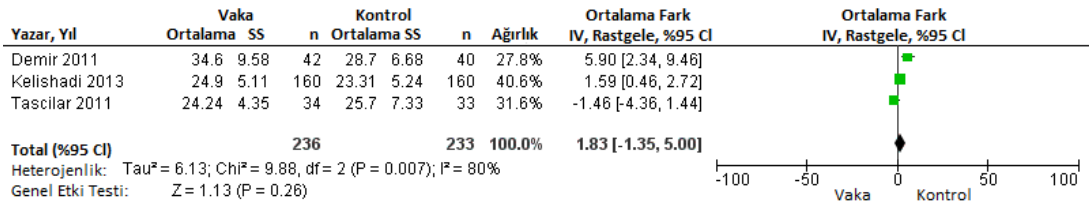
Hepatik verilerin incelenmesi amacıyla meta-analize dahil edilen çalışmaların 4 tanesinde hasta ve sağlıklı bireylerin serum ALT seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda vaka grupları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ortalama fark: 17,55, %95 CI [-4,24, 39,35], $p = 0,11$). Serum ALT seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %99 olduğu için rastgele

etkiler modeli kullanılmıştır. Çalışmaların 3 tanesinde ise hasta ve sağlıklı bireylerin serum AST seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda vaka grupları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ortalama fark: 1,83, %95 CI [-1,35, 5,00], $p=0,26$). Serum AST seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %80 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonuçları Şekil 3.8.'de gösterilmiştir.

a. Serum ALT Seviyeleri (U/L)



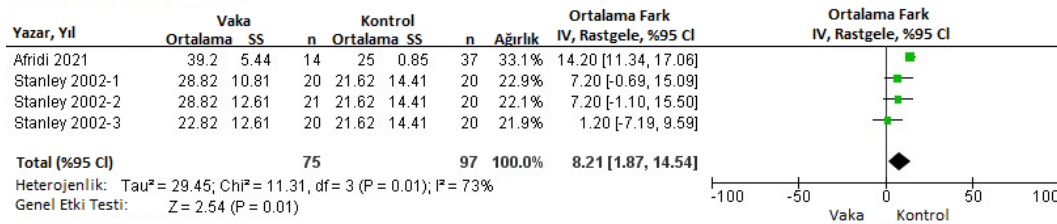
b. Serum AST Seviyeleri (U/L)



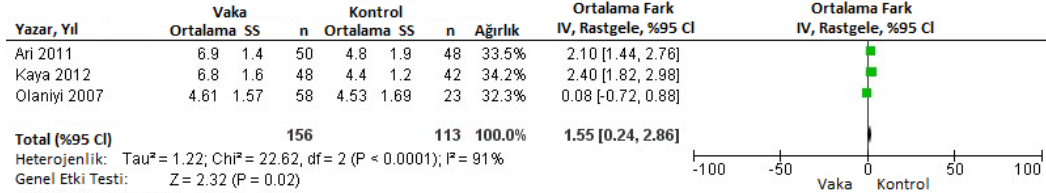
Şekil 3.8. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum ALT (a) ve serum AST (b) seviyelerinin meta-analizi

Renal verilerin incelenmesi amacıyla meta-analize dahil edilen çalışmaların 2 tanesinde hasta ve sağlıklı bireylerin serum üre seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda vaka gruplarının, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek serum üre seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (Ortalama fark: 8,21, %95 CI [1,87, 14,54], $p=0,01$). Serum üre seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %73 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Çalışmaların 3 tanesinde ise hasta ve sağlıklı bireylerin serum ürik asit seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda vaka gruplarının, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek serum ürik asit seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (Ortalama fark: 1,55, %95 CI [0,24, 2,86], $p=0,02$). Serum ürik asit seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %91 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonuçları Şekil 3.9.'da gösterilmiştir.

a. Serum Üre Seviyeleri (mg/dl)



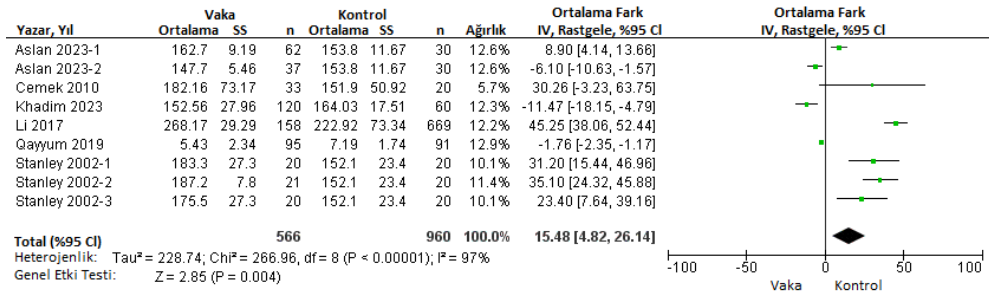
b. Serum Ürik Asit Seviyeleri (mg/dl)



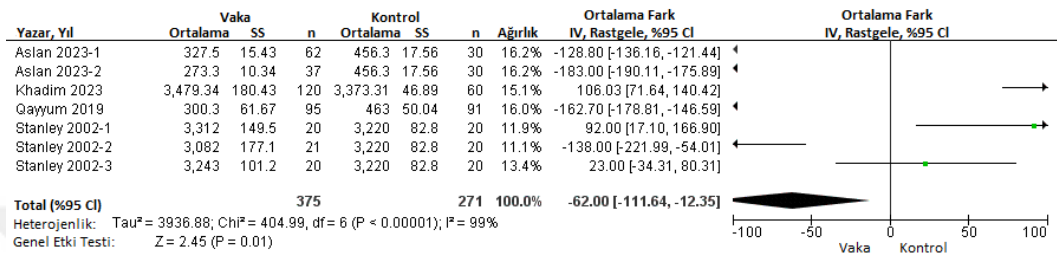
Şekil 3.9. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum üre (a) ve serum ürik asit (b) seviyelerinin meta-analizi

Serum elektrolitlerinin incelenmesi amacıyla meta-analize dahil edilen çalışmalardan 6 tanesinde hasta ve sağlıklı bireylerin serum potasyum seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda vaka gruplarının, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek serum potasyum seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (Ortalama fark: 15,48, %95 CI [4,82, 26,14], $p=0,004$). Serum potasyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %97 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Çalışmaların 4 tanesinde ise serum sodyum seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda vaka gruplarının, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha düşük serum sodyum seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (Ortalama fark: -62,00, %95 CI [-111,64, -12,35], $p=0,01$). Serum sodyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %99 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Çalışmaların 16 tanesinde serum kalsiyum seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda ise vaka grupları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Ortalama fark: -0,25, %95 CI [-0,59, 0,08], $p=0,14$). Serum kalsiyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %96 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonuçları Şekil 3.10.’da gösterilmiştir.

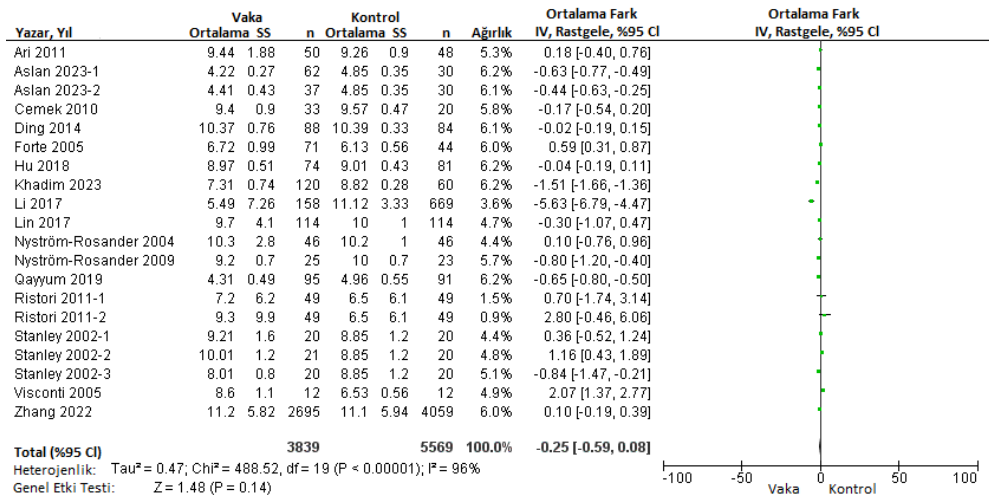
a. Serum Potasyum Seviyeleri (mg/l)



b. Serum Sodyum Seviyeleri (mg/l)



c. Serum Kalsiyum Seviyeleri (mg/dl)

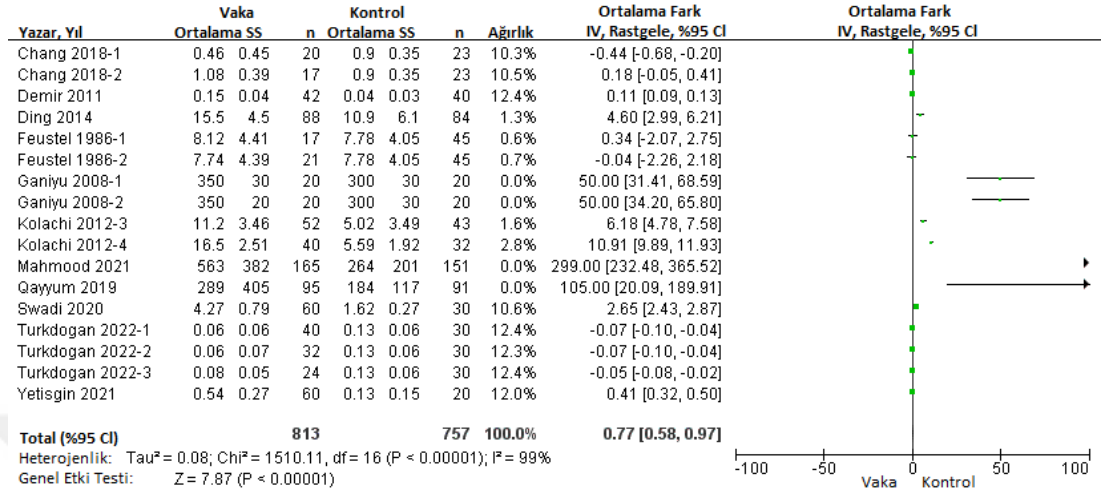


Şekil 3.10. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum potasyum (a), serum sodyum (b) ve serum kalsiyum (c) seviyelerinin meta-analizi

3.4.2. Hastalıklarda Kadmiyum Grubuna Ait Alt Grupların Meta-Analizi

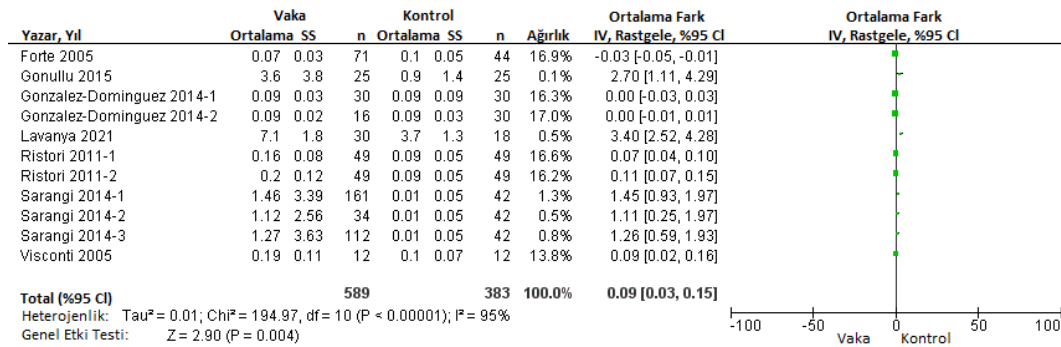
“Hastalıklarda kadmiyum grubu” içinde değerlendirilen çalışmalarda ortak olarak bulunan ve meta-analiz için yeterli veriye sahip olan çalışmalar alt gruplara ayrılmıştır. Buna göre 11 çalışmada çeşitli kanser türleri (meme kanseri, prostat kanseri, akut lösemi, karaciğer kanseri, mesane kanseri, kolon kanseri, gastrik kanser, özofagus kanseri) ve serum kadmiyum arasındaki ilişki incelenmiş ve kanser hastalarının, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek seviyede serum kadmiyum değerlerine sahip oldukları görülmüştür (Ortalama fark: 0,77, %95 CI [0,58, 0,97], $p < 0,00001$). Kanser hastalarının serum kadmiyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri

%99 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.11.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.11. Kanser hastalarında serum kadmiyum değerlerinin meta-analizi

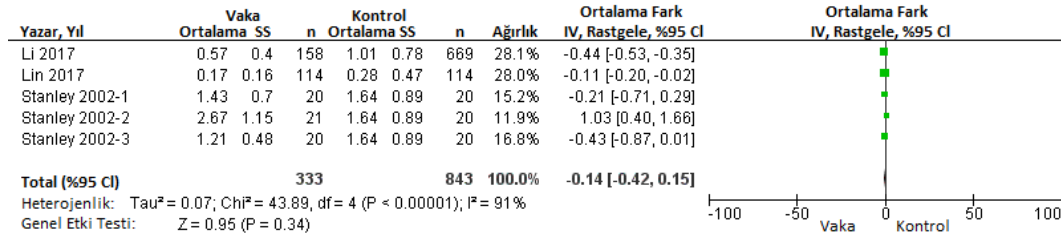
Çalışmaların 7 tanesi ise çeşitli nörolojik bozukluklarda (multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk, epilepsi, Parkinson hastalığı, klinik izole sendrom, akut migren) serum kadmiyum seviyelerinin incelenmesi amacıyla alt gruba ayrılmıştır. Bu analize göre, nörolojik bozukluğa sahip hastaların, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek serum kadmiyum seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (Ortalama fark: 0,09, %95 CI [0,03, 0,15], p=0,004). Nörolojik bozukluklarda serum kadmiyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %95 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.12.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.12. Nörolojik bozukluklarda serum kadmiyum değerlerinin meta-analizi

Çalışmaların 3 tanesi ise çeşitli psikiyatrik rahatsızlıklarda (şizofreni, depresyon, mani) serum kadmiyum seviyelerinin incelenmesi amacıyla alt gruba ayrılmıştır. Bu analize göre, psikiyatrik rahatsızlığa sahip vaka grupları ile sağlıklı kontroller arasında serum kadmiyum

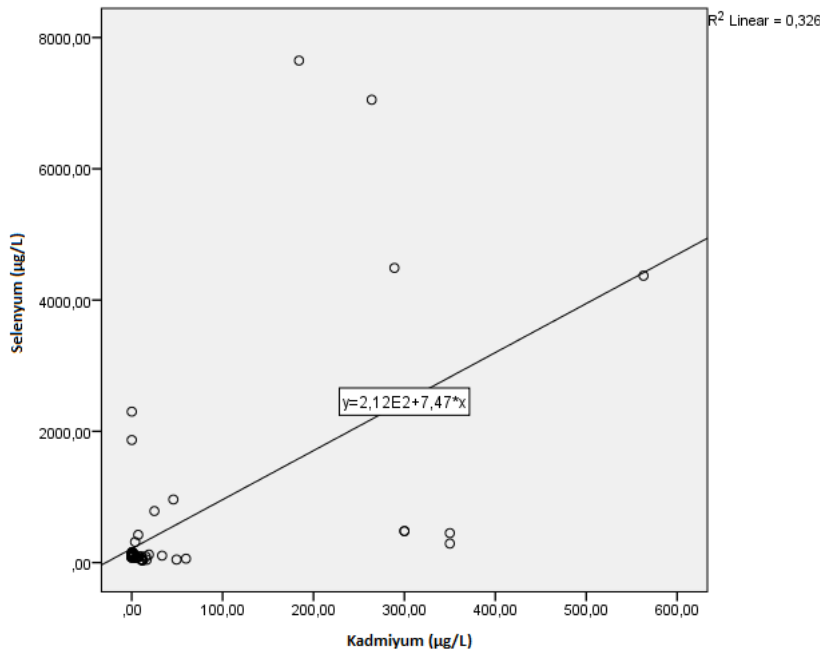
değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Ortalama fark: -0,14, %95 CI [-0,42, 0,15], $p=0,34$). Psikiyatrik rahatsızlıklarda serum kadmiyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %91 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.13.'te gösterilmiştir.



Şekil 3.13. Psikiyatrik rahatsızlıklarda serum kadmiyum değerlerinin meta-analizi

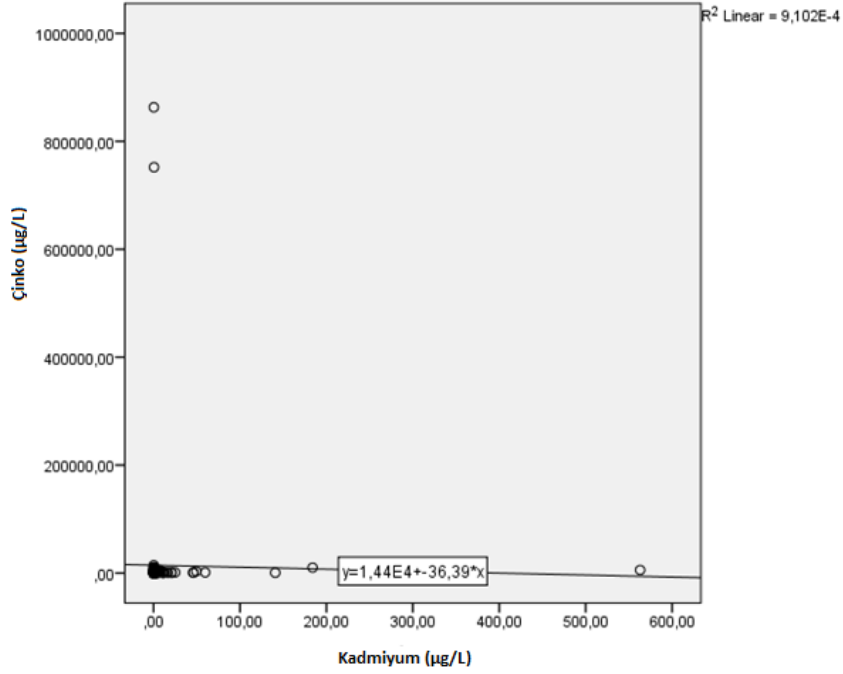
3.4.3. Hastalıklarda Kadmiyum Grubuna Ait Korelasyon Analizi

Kadmiyum ve diğer elementler arasındaki ilişkiyi daha ileri seviyede incelemek için serum kadmiyum seviyeleri ile serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum değerleri arasında IBM SPSS 22.0 yazılım programı ile bir korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analize göre serum kadmiyum ve serum selenyum seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p < 0.0001$, $r: 0.571$) ($n=72$).

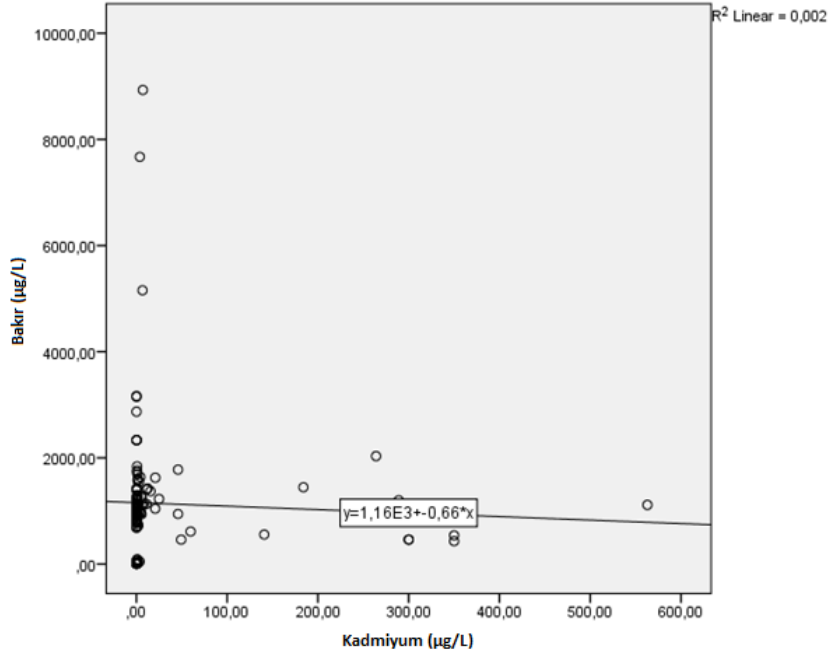


Şekil 3.14. Serum kadmiyum ve serum selenyum seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği

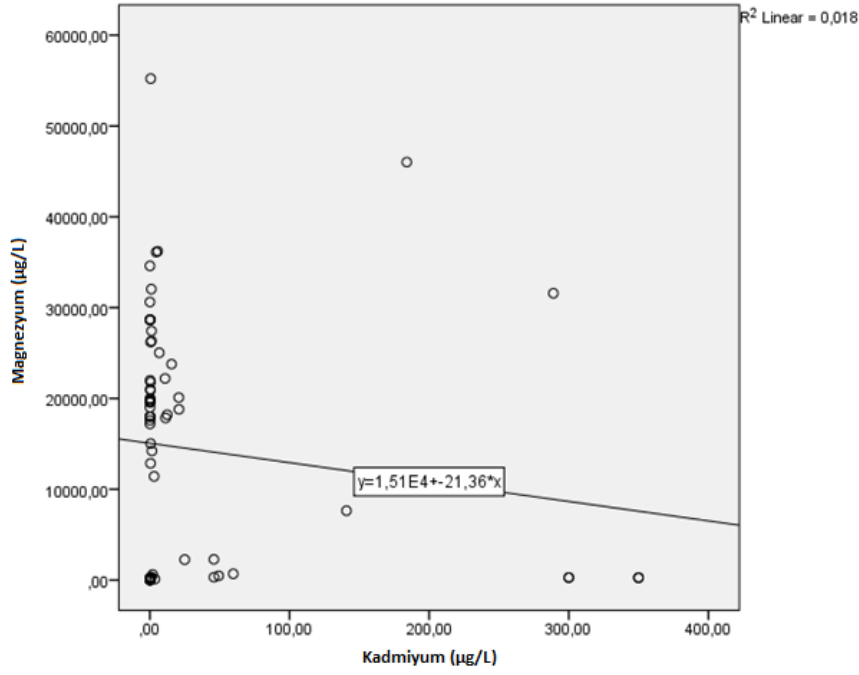
Serum kadmiyum ile serum çinko ($p=0.727$, $r:-0.030$; $n=136$), bakır ($p=0.602$, $r:-0.047$; $n=124$) ve magnezyum ($p=0.264$, $r:-0.135$; $n=70$) seviyeleri arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.



Şekil 3.15. Serum kadmiyum ve serum çinko seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği

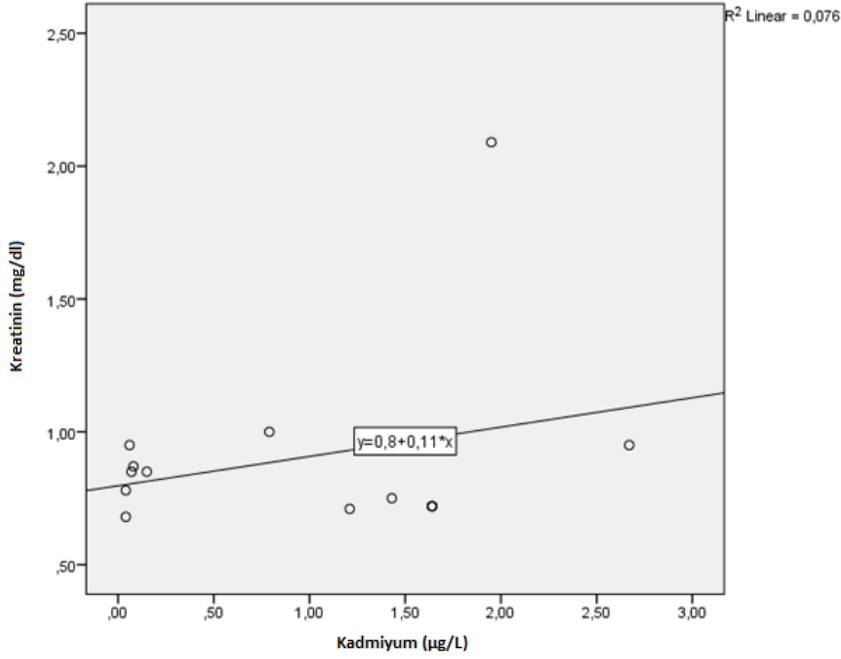


Şekil 3.16. Serum kadmiyum ve serum bakır seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği



Şekil 3.17. Serum kadmiyum ve serum magnezyum seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği

Bu analizlere ek olarak, renal parametrelerin daha ileri seviyede incelenmesi için serum kadmiyum ve serum kreatinin seviyeleri arasında da bir korelasyon analizi gerçekleştirilmiş ve her iki değer arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.340$, $r:0.276$; $n=14$).

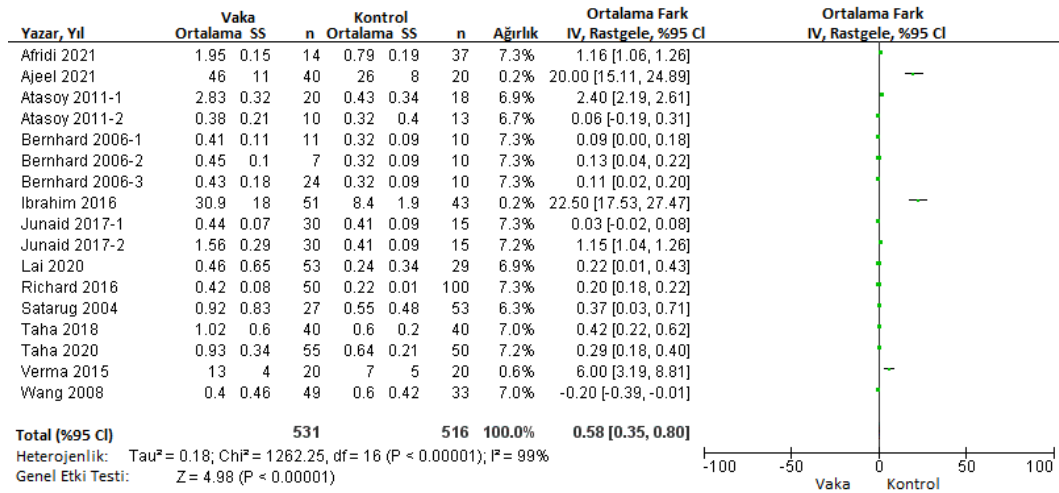


Şekil 3.18. Serum kadmiyum ve serum kreatinin seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafiği

3.4.4. Mesleki veya Çevresel Olarak Kadmiyum Maruziyeti Grubuna Ait Meta-Analiz

Analize dahil edilen 13 çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda, serum kadmiyum değerleri ile serum ALT, AST ve demir değerleri arasında meta-analiz gerçekleştirilmiştir. Serum total bilirubin, GGT, albumin, üre, ürik asit, kreatin kinaz, potasyum, sodyum ve kalsiyum değerleri açısından meta-analiz için yeterli veriye ulaşılamadığı için bu parametreler analiz edilmemiştir. Bu çalışmada birimler kadmiyum için $\mu\text{g/L}$, demir için $\mu\text{g/dl}$ ile ALT ve AST için U/L olarak kullanılmıştır.

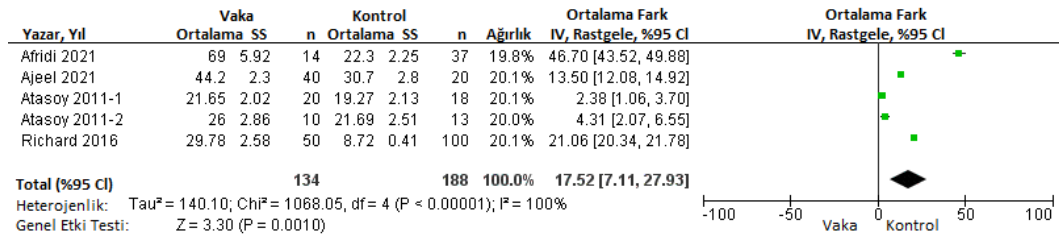
Kümülatif meta-analiz sonucuna göre, serum kadmiyum seviyelerinin kadmiyuma çevresel veya mesleki olarak maruz kalan vaka grubunun, kadmiyuma maruz kalmayan kontrol grubuna göre, anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Ortalama fark: 0,58, %95 CI [0,35, 0,80], $p < 0,00001$). Serum kadmiyum seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %99 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.19.'da gösterilmiştir.



Şekil 3.19. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum kadmiyum seviyesinin kümülatif meta-analizi

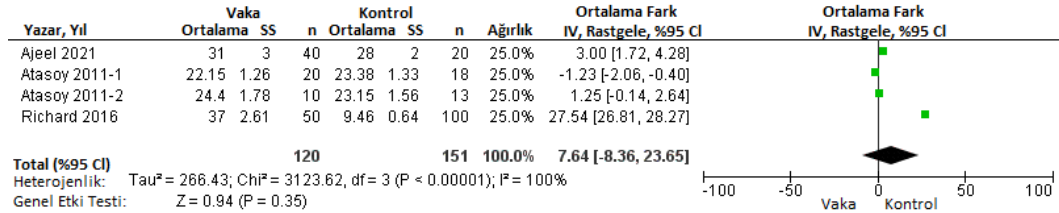
Hepatik verilerin incelenmesi amacıyla meta-analize dahil edilen çalışmalardan 4 tanesinde vaka ve kontrol grubunun serum ALT seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda kadmiyuma çevresel veya mesleki olarak maruz kalan vaka grubunun, kadmiyuma maruz kalmayan kontrol grubuna kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek serum ALT seviyelerine sahip oldukları görülmüştür (Ortalama fark: 17,52, %95 CI [7,11, 27,93], $p = 0,0010$). Serum ALT seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2

değeri %100 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.20.'de gösterilmiştir.



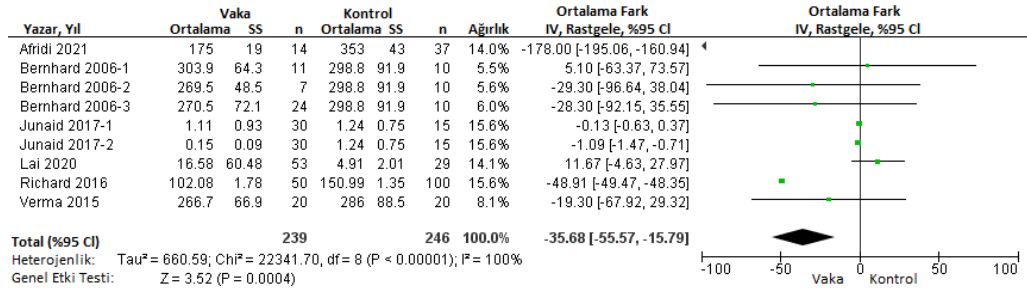
Şekil 3.20. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum ALT seviyesinin meta-analizi

Çalışmaların 3 tanesinde ise vaka ve kontrol grubunun serum AST seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda kadmiyuma çevresel veya mesleki olarak maruz kalan vaka grubu ile kadmiyuma maruz kalmayan kontrol grubu arasında AST seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Ortalama fark: 7,64, %95 CI [-8,36, 23,65], $p=0,35$). Serum AST seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %100 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.21.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.21. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum AST seviyesinin meta-analizi

Hematolojik verilerin incelenmesi amacıyla meta-analize dahil edilen çalışmalardan 6 tanesinde vaka ve kontrol grubunun serum demir seviyeleri üzerine gerçekleştirilen analiz sonucunda, kadmiyuma çevresel veya mesleki olarak maruz kalan vaka grubunun, kadmiyuma maruz kalmayan kontrol grubuna kıyasla, anlamlı olarak daha düşük serum demir seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (Ortalama fark: -35,68, %95 CI [-55,57, -15,79], $p=0,0004$). Serum demir seviyelerinin heterojenliğinin değerlendirilmesinde I^2 değerine bakılmış ve buna göre I^2 değeri %100 olduğu için rastgele etkiler modeli kullanılmıştır. Analiz sonucu Şekil 3.22.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.22. “Mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” içinde değerlendirilen vaka ve kontrol gruplarının serum demir seviyesinin meta-analizi

4. TARTIŞMA

Yaşam standartlarının iyileştirilmesinde etkili olan teknolojik ilerlemeler, uygun emisyon kontrolleri ve kirlilik azaltımı olmadan kontrolsüz sanayileşme ile kentleşme, çevre güvenliği açısından yeni sorunların ortaya çıkmasına yol açarak insan hayatının riske atılmasına neden olmaktadır (Jan vd., 2015). Başta tarımsal faaliyetler olmak üzere çeşitli ve kontrolsüz antropojenik faaliyetler ile birlikte endüstriyel süreçler neticesinde çevreye yayılan ağır metaller hava, toprak ve sularda kirliliğe neden olmakta ve bozunmaz yapılarından dolayı çevrede uzun süre bulunarak çeşitli mikroorganizmalar, bitkiler, hayvanlar ve insanları olumsuz yönde etkilemektedirler (Perelli vd., 2022; Rahman ve Singh, 2019). En nihayetinde gıda zinciri de bu metallerle kontamine olmakta ve insanların ağır metallerle maruziyeti kaçınılmaz hale gelmektedir (Balali-Mood vd., 2021). Ağır metallerin çeşitli organ sistemlerini etkileyerek birçok sağlık sorununa neden olduğu belirtilmektedir (Rahman ve Singh, 2019). Bu bağlamda değerlendirildiğinde, çevrenin ağır metaller ile kirlenmesi önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmekte ve bu konu üzerinde detaylı ve multidisipliner odaklı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere son yıllarda çevresel kadmiyum düzeyinin artmasıyla birlikte farklı kanser türleri, nörolojik bozukluklar, psikiyatrik bozukluklar, demir metabolizması bozuklukları, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır. Bu tez çalışmasında kadmiyum zehirlenmesinin hepatik, renal, kardiyolojik ve hematolojik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, bu meta-analiz çalışmasına hastalıklarda serum kadmiyum değeri ile hepatik, renal, kardiyolojik ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen 53 çalışma ile çevresel ve/veya mesleki kadmiyum maruziyetinin hepatik, renal, kardiyolojik ve hematolojik etkilerini inceleyen 13 çalışma olmak üzere toplam 66 çalışma dahil edilmiştir.

Hastalıklarda kadmiyum seviyelerinin değerlendirildiği 53 çalışmanın meta-analizinde hepatik parametreler olarak serum ALT ve serum AST parametreleri incelenmiş ve her iki parametre açısından da vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde, maruziyet gruplarında kadmiyum seviyelerinin değerlendirildiği 13 çalışmanın meta-analizinde de hepatik parametreler olarak serum ALT ve serum AST parametreleri incelenmiştir. Buna göre, serum ALT seviyeleri vaka gruplarında anlamlı olarak daha yüksek bulunurken; serum AST seviyeleri arasında vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, konuyla ilgili hayvanlarda gerçekleştirilen birçok çalışmada kadmiyum zehirlenmesinin serum ALT ve AST seviyelerinde önemli bir

artışa neden olduğu gösterilmiştir (Abdelaziz vd., 2013; Adefegha vd., 2015; Ibiam vd., 2013). Benzer şekilde, Sanjeev vd. (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada da kadmiyum maruziyetinin karaciğerde ödem, portal ven hasarı, periportal inflamasyon, hemorajik ve genişlemiş sinuzoidler, nekroz ve vakuolizasyon gibi histopatolojik değişikliklere yol açtığı ve ALT ve AST gibi hepatik enzimlerin seviyelerinde kayda değer bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yetişkinlerde gerçekleştirilen bazı çalışmalar, artmış serum ALT ve AST seviyelerinin idrar ve kanda bulunan artmış kadmiyum konsantrasyonu ile ilişkili olabileceğini de göstermektedir (Hong vd., 2021a; Kang vd., 2013). Mesleki maruziyetin değerlendirildiği bir çalışmada ise serum kadmiyum seviyeleri ile ALT ve AST aktivitelerinde anlamlı olarak artış olduğu gözlenmiştir (Orisakwe vd., 2007). Bu bulgularla uyumlu olarak, Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (KNHANES)’ne dayanarak yapılan bir çalışmada ise yüksek kan kadmiyum seviyelerinin, artmış ALT, GGT, yağlı karaciğer indeksi (FLI) ve HSI ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Park vd., 2021). Benzer şekilde, kadmiyum ile artmış AST ve yüksek fibröz-4 indeksi (FIB-4) arasında da ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Han vd., 2022; Xu vd., 2022).

Kadmiyumun renal parametreler üzerindeki etkinliğinin incelenmesinde ise serum üre ve serum ürik asit değerleri incelenmiştir. Buna göre, serum üre ve ürik asit seviyelerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla, vaka gruplarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olacak şekilde, kadmiyum zehirlenmesi ile ilgili hayvanlarda yapılan çalışmalarda da serum üre ve ürik asit düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu ve kadmiyumun nefrotoksisite gelişiminde etkili bir faktör olabileceği bildirilmiştir (Adefegha vd., 2015; Elkhadragy vd., 2018). Sanjeev vd. (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada da kadmiyum maruziyeti ile birlikte glomerül, proksimal tübül ve distal tübül çevresinde hücresel infiltrasyon ve inflamasyon gibi histopatolojik değişikliklerin yanı sıra serum üre ve ürik asit gibi renal parametrelerin seviyelerinde önemli bir artış olduğu gözlenmiştir. Sun vd. (2017) tarafından gerçekleştirilen ve serum ürik asit seviyeleri ile kan kadmiyum seviyeleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada ise erkeklerde kan kadmiyum seviyeleri ile serum ürik asit seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenirken; kadınlar için böyle bir durumun söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Amerikan toplumunda yapılan bir çalışmada ise hem kadınlarda hem de erkeklerde serum kadmiyum seviyeleri ve serum ürik asit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir (Zeng vd., 2022). Kadmiyum maruziyetinin GFR, proteinüri veya serum kreatinin gibi renal parametreler üzerindeki etkilerini değerlendiren çeşitli sistematik derleme ve meta-analiz bulunmasına rağmen (Byber vd., 2016; Jalili vd., 2021); serum kadmiyum ile serum üre ve ürik asit arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran sınırlı sayıda insan çalışması verisi bulunmaktadır.

“Hastalıklarda kadmiyum” ile “mesleki veya çevresel olarak kadmiyum maruziyeti” gruplarının her ikisinde de kadmiyumun hematolojik parametreler üzerindeki etkinliğini incelemek amacıyla serum demir düzeyleri analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre, her iki grubun analizinde de serum demir düzeyleri vaka gruplarında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sigara içmeyen kişilerde, kadmiyum maruziyeti esas olarak gıdalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu bağlamda değerlendirildiğinde, kadmiyum toksisitesi ile beslenme durumu arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Demir, çinko ve magnezyum gibi bazı esansiyel elementlerin kadmiyum emilimini engelleyerek kadmiyum toksisitesine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduklarını ve diyetle yeterli miktarda demir alımının kadmiyum emilimini azaltmada etkili olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (Min vd., 2008; Reeves ve Chaney, 2004; Tang vd., 2023). Konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalarda, demirden yetersiz beslenmenin intestinal DMT1 ekspresyonunda artışa yol açarak kadmiyum emiliminde artışa neden olabileceği ve karaciğer ve böbrek gibi dokularda kadmiyum birikiminde artışa yol açabileceği gösterilmiştir (Min vd., 2008; Min vd., 2015; Park vd., 2002; Ryu vd., 2004). İntestinal DMT1 ekspresyonundaki artışın yanı sıra demirden fakir diyetle beslenmenin intestinal metal taşıyıcı protein 1 (MTP1) ve FPN ekspresyonunda da artışa yol açarak kadmiyum emilimine etki edebileceği belirtilmektedir (Min vd., 2008; Ryu vd., 2004). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, serum demir seviyelerindeki azalmayla birlikte kadmiyum toksisitesinde artışın gözlemlendiği de ayrıca belirtilmektedir (Åkesson vd., 2002; Reeves ve Chaney, 2004). Kadmiyumun DMT1 üzerinden intestinal demir emilimini engelleyerek demir eksikliği ile sonuçlanan anormal demir metabolizmasına yol açabileceği belirtilmektedir (Bannon vd., 2003). Fujiwara vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, farelere oral gavaj yolu ile verilen kadmiyumun duodenumda demir taşıyıcı mekanizmaları inhibe edip DMT1, FPN1, Dcytb ve Heph seviyelerini mRNA düzeyinde azaltarak enterositlerden demir emilimini direkt olarak inhibe ettiği ve serum demir konsantrasyonlarında düşüşe yol açarak anormal demir metabolizmasına neden olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, son yıllarda gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise kadmiyumun, DMT1 dışında, duodonal HCP1 ekspresyonunu baskılayarak da demir emilimini azaltabileceği belirtilmiştir (Tokumota vd., 2023).

Son yıllarda artan kanıtlar, kadmiyumun demir birikimi ile birlikte gelişen LPO’nun neden olduğu demire bağlı bir hücre ölüm şekli olan ferroptoz gelişiminde de rol oynadığını göstermektedir (Stockwell, 2022; Tang vd., 2021). Kadmiyumun HO-1 hiperaktivasyonu, demir metabolizması düzensizliği, demir bağlayan proteinlerden ferröz demir (Fe^{+2}) salınımı, ferritin üretiminin bozulması ve ferritinofajinin indüksiyonu sebebiyle serbest demir birikimine ve lipid metabolizmasındaki bozulmalar aracılığıyla ferroptozu neden olabileceği

belirtilmektedir (Aschner vd., 2022; Hong vd., 2021b; Zeng vd., 2021). He vd. (2022) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada hem Balb/c farelerinde hem de AML12 hücrelerinde gözlenen kadmiyum-kaynaklı karaciğer hasarında ferroptozun rolü incelenmiş ve buna göre kadmiyuma maruz bırakılan gruplarda, ferroptozun önemli bir biyolojik belirteci olan COX-2 protein seviyelerinin karaciğer dokusunda ve hepatositlerde önemli ölçüde arttığı görülmüşken; GPx4 seviyelerinin ise büyük oranda azaldığı görülmüştür. Ayrıca kadmiyum maruziyetinin karaciğerdeki toplam demir düzeylerini arttırmada da önemli ölçüde etkili olduğu ve hem hepatositlerde hem de karaciğerde GSH seviyelerinde azalma ve MDA seviyesindeki artışla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde ise kadmiyum ve ferroptoz gelişimi arasında önemli bir ilişkinin olabileceği vurgulanmıştır. Bir başka çalışmada ise kadmiyuma maruz bırakılan PC12 hücrelerinde açıl-KoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4), COX-2 ve NOX1 ekspresyonlarında artış olurken; GPx4 ve ferritin ağır zinciri 1 (FTH1) ekspresyonlarında azalma olduğu görülmüştür (Hao vd., 2022). Benzer şekilde, fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise ergenlik döneminde gerçekleşen kadmiyum maruziyetinin, testislerde demir yükünü artırıp oksidatif stres ile LPO gelişimini indükleyerek GSH konsantrasyonunu azalttığı ve yanı sıra MDA, 4-HNE, HO-1 ve COX-2 seviyelerinde artışa neden olarak ferroptoz gelişimini uyarabileceği gösterilmiştir (Wang vd., 2023b). Ferroptozun kadmiyum-kaynaklı vasküler endotel hasara etki edip etmediğini araştıran bir çalışmada ise kadmiyuma maruz bırakılan zebra balıklarının vasküler endotel hücrelerinde kadmiyum birikiminin olduğu ve kadmiyumun ROS ve MDA seviyesini artırıp GSH ve GPx4 seviyesini düşürdüğü görülmüştür (Zhang vd., 2023). Konuyla ilgili gerçekleştirilen çalışmalar incelendiğinde, kadmiyumun demir metabolizmasına etki ederek oksidatif stres ile birlikte LPO gelişimine yol açtığı ve ferroptoz oluşumuna neden olduğu görülmektedir.

Serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi amacıyla serum potasyum, sodyum ve kalsiyum değerleri analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre, serum potasyum seviyelerinin vaka gruplarında, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Kadmiyum toksisitesi ve potasyum arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Adachi vd. (2007) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada kadmiyum verilen sıçan grubunun serum potasyum seviyelerinde anlamlı bir artış olduğu ve metabolik asidoz geliştiği gözlenmiştir. Kadmiyum maruziyetinin serum elektrolitleri üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise benzer şekilde serum potasyum seviyelerinin kadmiyum zehirlenmesine bağlı olarak arttığı gözlenmiştir (Daley vd., 2013). Wang vd. (2017b) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, potasyumun *Nicotiana tabacum* L.'deki kadmiyum toksisitesini hafifletmede etkili bir rol oynadığı gösterilmiştir. Konuyla ilgili gerçekleştirilen başka bir çalışmada potasyum yokluğunun *Microcystis aeruginosa*'da azalmış

hücrel kadmiyum alımı ve azalmış kadmiyum toksisitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (He vd., 2021). Tang vd. (2023) tarafından yürütülen çalışmada ise Caco-2 hücrelerinde kadmiyum toksisitesi üzerinde potasyumun herhangi bir hafifletici etkisi gözlenmemiştir. Bu meta-analizde potasyumun aksine serum sodyum düzeylerinin vaka gruplarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kadmiyum toksisitesinin sodyum düzeyi üzerindeki etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Farklı çalışmalarda kadmiyum maruziyetinin serum sodyum düzeylerini arttırmada etkili olduğu görülmüştür (Babaknejad vd., 2016; Daley vd., 2013; Suljević vd., 2020). Bununla birlikte hem potasyum hem de sodyum sonuçlarımızla tutarlı olarak, Orisakwe vd. (2007) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada kadmiyum maruziyetinin serum potasyum düzeylerini arttırırken; serum sodyum düzeylerinde azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir. Bu meta-analizde potasyum ve sodyum değerlerinin tersine, serum kalsiyum değerleri açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bizim analiz sonucumuzla uyumlu olacak şekilde, kadmiyum ve kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, serum kalsiyum düzeylerinin kadmiyum maruziyetinden anlamlı derecede etkilenmediği gösterilmiştir (Greenberg vd., 1986). Fakat bir başka çalışmada ise yüksek serum kalsiyum seviyelerinin hem kadmiyum seviyelerini hem de kadmiyum-kaynaklı oksidatif stres belirteçlerini azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (Szlacheta, vd., 2020).

Bu tez çalışmasında, kümülatif meta-analizin yanı sıra ortak olarak bulunan hastalıklar alt gruplara ayrılmıştır. Alt gruplara ayrılan hastalıklar ile kadmiyum arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla bu hastalıklarda bulunan serum kadmiyum değerleri analiz edilmiştir. Buna göre, kanser alt grubunda yapılan meta-analiz sonucunda, serum kadmiyum değerleri vaka (kanser hastalarında) grubunda, sağlıklı kontrollere kıyasla, anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Konuyla ilgili gerçekleştirilen çeşitli meta-analizlerde de kadmiyum ve kanser gelişimi arasında büyük bir ilişki olabileceği belirtilse de sonuçlar tutarsızlığını korumaktadır (Chen vd., 2016; Filippini vd., 2020; Florez-Garcia vd., 2023; Ju-Kun vd., 2016; Van Maele-Fabry vd., 2016). Nörolojik bozukluklar için gerçekleştirilen meta-analiz sonucunda ise nörolojik bozukluğu olan hastalarda serum kadmiyum seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Analiz sonuçlarımızın belirli nörolojik bozuklukları değerlendiren diğer meta-analizlerle tutarlı olduğu görülmüştür (Sarihi vd., 2021; Xu vd., 2018). Tüm bunlara ek olarak, psikiyatrik hastalıklarda gerçekleştirilen alt grup analizlerinde ise vaka grupları ile sağlıklı kontroller arasında serum kadmiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ağır metallerin bazı psikiyatrik bozukluklar üzerindeki etkilerini araştıran farklı ve kesin olmayan çalışmalar olmasına rağmen

(Han vd., 2016; Wu vd., 2023) bu çalışma kadmiyum ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi meta-analiz yöntemiyle değerlendiren ilk çalışmadır.

Kümülatif ve alt grup meta-analizlerine ek olarak, bu tez çalışmasında serum kadmiyum ile selenyum seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiş ve her iki element arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Çeşitli çalışmalar selenyumun oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresini iyileştirerek kadmiyum toksisitesini hafifletmede etkili olabileceğini göstermektedir (Xiong vd., 2022; Zhang vd., 2020b; Zhang vd., 2021). Bu sonuçlara ek olarak selenyum, farklı dokulardaki kadmiyum konsantrasyonunu da etkileyebilmektedir. Whanger (1979) tarafından yapılan bir çalışmada ise selenyumun karaciğer ve böbrekteki kadmiyum konsantrasyonunu azalttığı; fakat testislerdeki kadmiyum konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür. Selenyumun yanı sıra çinko, bakır ve magnezyum ile kadmiyum arasında gerçekleştirilen korelasyon analizlerinde anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Kadmiyum ile magnezyum ve çinko düzeyleri arasındaki ilişkiye dair farklı sonuçlara sahip birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan bazıları kadmiyum maruziyetinin çinko ve magnezyum seviyelerinin azaltılmasında önemli bir rol oynayabileceğini ve dolayısıyla çinko ve magnezyum uygulamasının kadmiyumun etkilerini hafifletmek için etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir (Babaknejad vd., 2018; Bulat vd., 2012; Nogawa vd., 1984a). Khan vd. (2017) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise lösemi hastalarında ve sigara içenlerde serum kadmiyum ve magnezyum düzeylerinin ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çinko ve magnezyumun yanı sıra bakır ve kadmiyum arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar barındıran çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışma kadmiyuma maruz kalmanın serum bakır düzeylerini önemli ölçüde etkilemediğini gösterirken; diğerinde ise kadmiyum uygulanmasıyla bakır düzeylerinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Bulat vd., 2012; Nogawa vd., 1984a). Eser elementler ve kadmiyum arasındaki korelasyon analizine ek olarak, bu tez çalışmasında serum kadmiyum ile serum kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla bir korelasyon analizi gerçekleştirilmiş ve bu analize göre serum kadmiyum ve serum kreatinin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu analiz sonucunun tersine, Arisawa vd. (2007) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, kadmiyum ile kirlenmiş bir çevrede yaşayan kişilerde serum kreatinin düzeylerinin ölüm oranları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gözlenmiştir. Konuyla ilgili gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise artmış serum kreatinin seviyelerinin kadmiyum zehirlenmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Nogawa vd., 1984b). Benzer şekilde, Sanjeev vd. (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada da kadmiyum maruziyetinin serum kreatinin seviyelerinde kayda değer bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Tüm bunların yanı sıra ağır metal zehirlenmelerinin tedavilerinde, özellikle NAC gibi, klinikte çok yaygın kullanılan şelatörler hakkında tıbbi bir kanıya varılması için yeterli literatür verisi olmadığı açıkça görülmektedir. Bu konu hakkında çoğunlukla hayvan ve *in vitro* çalışmalarının olması, klinik bir karara varılması amacıyla meta-analiz gerçekleştirilmesine olanak tanımamaktadır. Dolayısıyla ağır metal zehirlenmelerinin tedavilerinde sıklıkla kullanılan şelatörler başta olmak üzere bu konu hakkında literatürün zenginleştirilmeye ihtiyacı olduğu açıkça görülmektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması ile kadmiyumun hepatik, renal ve hematolojik verileri üzerindeki etkileri meta-analiz ile ortaya konmuş ve serum kadmiyum değerleri ile serum ALT, AST, üre, ürik asit, potasyum, sodyum, kalsiyum ve demir arasındaki ilişki incelenmiştir. Kümülatif meta-analizin yanı sıra alt grup meta-analizleri de gerçekleştirilmiş ve kanser, nörolojik bozukluklar ile psikiyatrik bozukluklarda serum kadmiyum seviyeleri incelenmiştir. Son olarak, serum kadmiyum değerleri ile serum kreatinin gibi renal parametreler ve serum selenyum, çinko, bakır ve magnezyum gibi eser elementler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmektedir:

- Kadmiyum maruziyeti karaciğer enzimlerinden biri olan serum ALT seviyesinin artışına neden olmaktadır. Bununla birlikte, kadmiyum maruziyeti bir diğer karaciğer enzimi olan serum AST seviyesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir.
- Kadmiyum maruziyeti renal parametrelerin değerlendirilmesinde kullanılan üre ve ürik asit gibi azotlu atık ürünlerinin seviyelerinde artışa neden olmaktadır.
- Kadmiyum maruziyeti serum demir seviyelerinde kayda değer azalmalara neden olmaktadır.
- Kadmiyum maruziyeti serum potasyum seviyelerinin artışına neden olmaktadır.
- Kadmiyum maruziyeti serum sodyum seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır.
- Serum kadmiyum ve serum kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
- Alt grup meta-analizinde, serum kadmiyum seviyeleri ile kanser ve nörolojik bozukluk gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmekteyken; serum kadmiyum seviyeleri ile psikiyatrik bozukluk gelişimi arasında herhangi bir ilişki görülmemektedir.
- Serum kadmiyum ve serum selenyum değerleri anlamlı bir şekilde pozitif korelasyon göstermektedir.
- Serum kadmiyum ile serum çinko, bakır ve magnezyum değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.
- Serum kadmiyum ve serum kreatinin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile ağır metallerin insan sağlığı üzerindeki etkileri araştırılmış ve kadmiyum maruziyetinin hepatik, renal ve hematolojik etkileri belirlenmiştir. Bu tez çalışması, kadmiyum maruziyetinin serum ALT, AST, üre, ürik asit, demir, serum elektrolitleri ve psikiyatrik hastalıklar üzerindeki etkilerinin incelendiği ilk meta-analiz olması bakımından önem taşımaktadır.

Sonuçlarımızda kadmiyum maruziyetinin hepatotoksisite ve nefrotoksisite gelişiminde rol oynadığı görölmektedir. Ayrıca kadmiyumun demir metabolizmasına direkt olarak etki ederek demir eksikliği anemisi gelişimine zemin hazırladığı gözlenmektedir. Tüm bunların yanı sıra kadmiyumun serum elektrolitleri üzerinde de birtakım etkilere neden olduğu açıktır. Kadmiyum, serum potasyum seviyelerinde artışa neden olurken; serum sodyum seviyelerinde düşüşe yol açmaktadır. Kadmiyumun renal parametreleri üzerindeki olumsuz etkileri de göz önünde bulundurulduğunda, hiperkaleminin ve hiponatreminin kadmiyuma bağlı bozulmuş renal parametrelerden kaynaklanma ihtimali bulunmaktadır. Ayrıca hem kadmiyumun hem de yüksek serum potasyum seviyelerinin kardiyak olayların gelişme riskini artırması nedeniyle de bu sonuç ayrıca önem taşımaktadır. Literatürde meta-analiz yapılabilmesi için yeterli insan çalışması verisi bulunmamaktadır, dolayısıyla kadmiyum ve kardiyak parametreler arasındaki ilişkinin incelenebilmesi amacıyla detaylı insan çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu açıkça görölmektedir.

Özellikle son yıllarda ağır metallerin kullanım alanlarında ve dolayısıyla çevreye yayılımında artış olmasına rağmen konuyla ilgili yeterli sayıda insan çalışması verisi bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra *in vitro* ve hayvan çalışmalarında daha net sonuçlar gözlenmesine rağmen; insanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda birtakım çelişkili sonuçların olduğu görölmektedir. Ağır metal zehirlenmesinde yaygın olarak kullanılan şelatörler açısından da benzer bir durum söz konusudur. Klinikte çok yaygın olarak kullanılmalarına rağmen; şelatlama ajanları ile ilgili çoğunlukla *in vitro* ve hayvan çalışmaları bulunmaktadır ve insanlar üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça yetersizdir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde, ağır metaller ve şelatörlerin sağlık üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla geniş ölçekli ve multidisipliner yaklaşımla gerçekleştirilecek olan insan çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu açıkça görölmektedir. Literatürün bu konu hakkında zenginleştirilmesine ve devamında hem kanıta dayalı tıp hem de sağlık ve çevre politikalarının daha verimli oluşturulabilmesi bağlamında klinik verilerin kesinleştirilmesi amacıyla yeni sistematik derlemelere ve meta-analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Aala, J., Harchegani, A.B., Monsef, H.A., Mohsenifar, Z., Ebrahimi, P. & Parvizi, M.R. (2021). N-Acetyl cysteine mitigates histopathological changes and inflammatory genes expressions in the liver of cadmium exposed rats. *Environmental Analysis Health and Toxicology*, 36(4), e2021024-0. <https://doi.org/10.5620/eaht.2021024>
- ABD Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR). <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html#2022spl>. Erişim Tarihi 15.12.2023.
- Abdelaziz, I., Elhabiby, M.I. & Ashour, A.A. (2013). Toxicity of cadmium and protective effect of bee honey, vitamins C and B complex. *Human and Experimental Toxicology*, 32(4), 362-370. <https://doi.org/10.1177/0960327111429136>
- Abouhamed, M., Wolff, N.A., Lee, W.K., Smith, C.P. & Thévenod, F. (2007). Knockdown of endosomal/lysosomal divalent metal transporter 1 by RNA interference prevents cadmium-metallothionein-1 cytotoxicity in renal proximal tubule cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 293(3), F705-F712. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00198.2007>
- Acosta-Saavedra, L.C., Moreno, M.E., Rodríguez-Kessler, T., Luna, A., Arias-Salvatierra, D., Gómez, R. & Calderon-Aranda, E.S. (2011). Environmental exposure to lead and mercury in Mexican children: a real health problem. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 21(9), 656-666. <https://doi.org/10.3109/15376516.2011.620997>
- Adachi, K., Dote, T., Dote, E., Mitsui, G. & Kono, K. (2007). Strong acute toxicity, severe hepatic damage, renal injury and abnormal serum electrolytes after intravenous administration of cadmium fluoride in rats. *Journal of Occupational Health*, 49(3), 235-241. <https://doi.org/10.1539/joh.49.235>
- Adefegha, S.A., Omojokun, O.S. & Oboh, G. (2015). Modulatory effect of protocatechuic acid on cadmium induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats in vivo. *Springerplus*, 16(4), 619. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1408-6>
- af Geijersstam, E., Sandborgh-Englund, G., Jonsson, F. & Ekstrand, J. (2001). Mercury uptake and kinetics after ingestion of dental amalgam. *Journal of Dental Research*, 80(9), 1793-1796. <https://doi.org/10.1177/00220345010800090401>
- Afolabi, O.K., Oyewo, E.B., Adekunle, A.S., Adedosu, O.T. & Adedeji, A.L. (2012). Impaired lipid levels and inflammatory response in rats exposed to cadmium. *EXCLI Journal*, 11, 677-687.
- Agarwal, R., Goel, S.K., Chandra, R. & Behari, J.R. (2010a). Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29(1), 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.10.003>
- Agarwal, R., Goel, S.K. & Behari, J.R. (2010b). Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury. *Journal of Applied Toxicology*, 30(5), 457-468. <https://doi.org/10.1002/jat.1517>

- Ahamed, M., Verma, S., Kumar, A. & Siddiqui, M.K.J. (2005). Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children. *Science of The Total Environment*, 346(1), 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.12.019>
- Ahamed, M. and Siddiqui, M.K. (2007). Low level lead exposure and oxidative stress: Current opinions. *Clinica Chimica Acta*, 383(1), 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.04.024>
- Ahmad, W., Alharthy, R.D., Zubair, M., Ahmed, M., Hameed, A. & Rafique, S. (2021). Toxic and heavy metals contamination assessment in soil and water to evaluate human health risk. *Scientific Reports*, 11(1), 17006. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94616-4>
- Ahmed, W.M.S., Ibrahim, M.A., Helmy, N.A., ElKashlan, A.M., Elmaidomy, A.H. & Zaki, A.R. (2022). Amelioration of aluminum-induced hepatic and nephrotoxicity by *Premna odorata* extract is mediated by lowering MMP9 and TGF- β gene alterations in Wistar rat. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(48), 72827-72838. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20735-8>
- Ahn, E. and Kang, H. (2018). Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean Journal of Anesthesiology*, 71(2), 103-112. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103>
- Aja, P.M., Izekwe, F.I., Famurewa, A.C., Ekpono, E.U., Nwite, F.E., Igwenyi, I.O., Awoke, J.N., Ani, O.G., Aloke, C., Obasi, N.A., Udeh, K.U. & Ale, B.A. (2020). Hesperidin protects against cadmium-induced pancreatitis by modulating insulin secretion, redox imbalance and iNOS/NF- κ B signaling in rats. *Life Sciences*, 259, 118268. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118268>
- Ajjimaporn, A., Botsford, T., Garrett, S.H., Sens, M.A., Zhou, X.D., Dunlevy, J.R., Sens, D.A. & Somji, S. (2012). ZIP8 expression in human proximal tubule cells, human urothelial cells transformed by Cd+2 and As+3 and in specimens of normal human urothelium and urothelial cancer. *Cancer Cell International*, 12(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-12-16>
- Akesson, A., Berglund, M., Schütz, A., Bjellerup, P., Bremme, K. & Vahter, M. (2002). Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *American Journal of Public Health*, 92(2), 284-287. <https://doi.org/10.2105/ajph.92.2.284>
- Alam, R.T.M., Abu Zeid, E.H., Khalifa, B.A., Arisha, A.H. & Reda, R.M. (2021). Dietary exposure to methyl mercury chloride induces alterations in hematology, biochemical parameters, and mRNA expression of antioxidant enzymes and metallothionein in Nile tilapia. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(24), 31391-31402. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13014-5>
- Alasfar, R.H. and Isaifan, R.J. (2021). Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(33), 44587-44597. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14700-0>
- 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>
- Alfhili, M.A., Alamri, H.S., Alsughayyir, J. & Basudan, A.M. (2022). Induction of hemolysis and eryptosis by occupational pollutant nickel chloride is mediated through calcium influx and p38 MAP kinase signaling. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 35(1), 1-11. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01814>

- Alghareeb, S.A., Alfihli, M.A. & Fatima, S. (2023). Mechanisms and Pathophysiological Significance of Eryptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5079. <https://doi.org/10.3390/ijms24065079>
- Alhusaini, A., Fadda, L., Hasan, I.H., Zakaria, E., Alenazi, A.M. & Mahmoud, A.M. (2019). Curcumin Ameliorates Lead-Induced Hepatotoxicity by Suppressing Oxidative Stress and Inflammation, and Modulating Akt/GSK-3 β Signaling Pathway. *Biomolecules*, 9(11), 703. <https://doi.org/10.3390/biom9110703>
- Al Kahtani, M.A., Abdel-Moneim, A.M. & El-Sayed, W.M. (2014). The influence of taurine pretreatment on aluminum chloride induced nephrotoxicity in Swiss albino mice. *Histology and Histopathology*, 29(1), 45-55. <https://doi.org/10.14670/HH-29.45>
- Almasmoum, H., Refaat, B., Ghaith, M.M., Almaimani, R.A., Idris, S., Ahmad, J., Abdelghany, A.H., BaSalamah, M.A. & El-Boshy, M. (2019). Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 72, 103246. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103246>
- Alshehri, A.S., El-Kott, A.F., El-Kenawy, A.E., Khalifa, H.S. & AlRamlawy, A.M. (2021). Cadmium chloride induces non-alcoholic fatty liver disease in rats by stimulating miR-34a/SIRT1/FXR/p53 axis. *Science of The Total Environment*, 784, 147182. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147182>
- Al-Zharani, M., Mubarak, M., Rudayni, H.A., Al-Doaiss, A.A., Abd-Elwahab, M.M. & Al-Eissa, M.S. (2023). Quercetin as a Dietary Supplementary Flavonoid Alleviates the Oxidative Stress Induced by Lead Toxicity in Male Wistar Rats. *Nutrients*, 15(8), 1888. <https://doi.org/10.3390/nu15081888>
- Amadi, C.N., Offor, S.J., Frazzoli, C. & Orisakwe, O.E. (2019). Natural antidotes and management of metal toxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(18), 18032-18052. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05104-2>
- Andersen, O. and Aaseth, J. (2002). Molecular mechanisms of in vivo metal chelation: implications for clinical treatment of metal intoxications. *Environmental Health Perspectives*, 110 Suppl 5(Suppl 5), 887-890. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s5887>
- Andersen, O. (2004). Chemical and biological considerations in the treatment of metal intoxications by chelating agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 4(1), 11-21. <https://doi.org/10.2174/1389557043487583>
- Anetor, J.I. (2012). Rising Environmental Cadmium Levels in Developing Countries: Threat to Genome Stability and Health. *Journal of Environmental & Analytical Toxicology*, 2(4), 1-9. <https://doi.org/10.4172/2161-0525.1000140>
- Angeli, J.K., Cruz Pereira, C.A., de Oliveira Faria, T., Stefanon, I., Padilha, A.S. & Vassallo, D.V. (2013). Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 838-848. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.167>
- Ari, E., Kaya, Y., Demir, H., Asicioglu, E. & Keskin, S. (2011). The correlation of serum trace elements and heavy metals with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients.

- Biological Trace Element Research*, 144(1-3), 351-359. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9103-0>
- Arisawa, K., Uemura, H., Hiyoshi, M., Takeda, H., Saito, H. & Soda, M. (2007). Cadmium-induced renal dysfunction and mortality in two cohorts: disappearance of the association in a generation born later. *Toxicology Letters*, 169(3), 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.01.009>
- Arshad, S., Arif, A. & Wattoo, J.I. (2022). Response of Iron Deficiency Markers to Blood Lead Levels and Synergistic Outcomes at Prenatal Stage. *Dose Response*, 20(2), 15593258221101744. <https://doi.org/10.1177/15593258221101744>
- Aschner, M., Skalny, A.V., Martins, A.C., Sinitskii, A.I., Farina, M., Lu, R., Barbosa, F. Jr, Gluhcheva, Y.G., Santamaria, A. & Tinkov, A.A. (2022). Ferroptosis as a mechanism of non-ferrous metal toxicity. *Archives of Toxicology*, 96(6), 2391-2417. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03317-y>
- Askie, L. and Offringa, M. (2015). Systematic reviews and meta-analysis. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.10.002>
- Azimi, A., Azari, A., Rezakazemi, M. & Ansarpour, M. (2017). Removal of Heavy Metals from Industrial Wastewaters: A Review. *ChemBioEng Reviews*, 4: 37–59.
- Babaknejad, N., Moshtaghi, A.S., Nayeri, H., Hani, M. & Bahrami, S. (2016). Protective Role of Zinc and Magnesium against Cadmium Nephrotoxicity in Male Wistar Rats. *Biological Trace Element Research*, 174(1), 112-120. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0671-x>
- Babaknejad, N., Bahrami, S., Moshtaghi, A.A., Nayeri, H., Rajabi, P. & Iranpour, F.G. (2018). Cadmium Testicular Toxicity in Male Wistar Rats: Protective Roles of Zinc and Magnesium. *Biological Trace Element Research*, 185(1), 106-115. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1218-5>
- Balahoroğlu, R., Dülger, H., Özbek, H., Bayram, İ. & Şekeroğlu, M.A. (2008). Protective Effects Of Antioxidants On The Experimental Liver And Kidney Toxicity In Mice. *European Journal of General Medicine*, 5(3), 157-164. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82598>
- 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*, 12, 643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
- Ballatori, N. and Clarkson, T.W. (1985). Biliary secretion of glutathione and of glutathione-metal complexes. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5(5), 816-831. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(85\)90165-4](https://doi.org/10.1016/0272-0590(85)90165-4)
- Baltacı, B.B., Uygur, R., Caglar, V., Aktas, C., Aydin, M. & Ozen, O.A. (2016). Protective effects of quercetin against arsenic-induced testicular damage in rats. *Andrologia*, 48(10), 1202-1213. <https://doi.org/10.1111/and.12561>
- Bannon, D.I., Abounader, R., Lees, P.S. & Bressler, J.P. (2003). Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 284(1), C44–C50. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00184.2002>

- Bao, L. and Shi, H. (2010). Arsenite induces endothelial cell permeability increase through a reactive oxygen species-vascular endothelial growth factor pathway. *Chemical Research in Toxicology*, 23(11), 1726-1734. <https://doi.org/10.1021/tx100191t>
- Basgen, J.M. and Sobin, C. (2014). Early chronic low-level lead exposure produces glomerular hypertrophy in young C57BL/6J mice. *Toxicology Letters*, 225(1), 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.031>
- Baran, E.J. (2010). Chelation therapies: a chemical and biochemical perspective. *Current Medicinal Chemistry*, 17(31), 3658-3672. <https://doi.org/10.2174/092986710793213760>
- Bárány, E., Bergdahl, I.A., Bratteby, L.E., Lundh, T., Samuelson, G., Skerfving, S. & Oskarsson, A. (2005). Iron status influences trace element levels in human blood and serum. *Environmental Research*, 98(2), 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.09.010>
- Becaria, A., Campbell, A. & Bondy, S.C. (2002). Aluminum as a toxicant. *Toxicology and Industrial Health*, 18(7), 309-320. <https://doi.org/10.1191/0748233702th157oa>
- Bello, A., Vandermeer, B., Wiebe, N., Garg, A.X., Tonelli, M. (2021). Evidence-Based Decision-Making 2: Systematic Reviews and Meta-Analysis. *Clinical epidemiology: practice and methods* (ss.405-428). New York: Humana New York.
- Berman, N.G. and Parker, R.A. (2002). Meta-analysis: neither quick nor easy. *BMC Medical Research Methodology*, 2(10). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-2-10>
- Bernard, A. (2004). Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. *Biometals*, 17(5), 519-523. <https://doi.org/10.1023/b:biom.0000045731.75602.b9>
- Berndt, W.O., Baggett, J.M., Blacker, A. & Houser, M. (1985). Renal glutathione and mercury uptake by kidney. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5(5), 832-839. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(85\)90166-6](https://doi.org/10.1016/0272-0590(85)90166-6)
- Bernhoft, R.A. (2012). Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/460508>
- Bernhoft, R.A. (2013). Cadmium toxicity and treatment. *The Scientific World Journal*, 2013, 394652. <https://doi.org/10.1155/2013/394652>
- Bhattacharyya, T., Nicholls, S.J., Topol, E.J., Zhang, R., Yang, X., Schmitt, D., Fu, X., Shao, M., Brennan, D.M., Ellis, S.G., Brennan, M.L., Allayee, H., Lusi, A.J. & Hazen, S.L. (2008). Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *Journal of the American Medical Association*, 299(11), 1265-1276. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1265>
- Biswas, D., Banerjee, M., Sen, G., Das, J.K., Banerjee, A. & Sau, T.J. (2008). Mechanism of erythrocyte death in human population exposed to arsenic through drinking water. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 230(1), 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.02.003>

- Bjørklund, G., Crisponi, G., Nurchi, V.M., Cappai, R., Buha Djordjevic, A. & Aaseth, J. (2019). A Review on Coordination Properties of Thiol-Containing Chelating Agents Towards Mercury, Cadmium, and Lead. *Molecules*, 24(18), 3247. <https://doi.org/10.3390/molecules24183247>
- Blazka, M.E. and Shaikh, Z.A. (1991). Differences in cadmium and mercury uptakes by hepatocytes: role of calcium channels. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 110(2), 355-363. [https://doi.org/10.1016/s0041-008x\(05\)80018-3](https://doi.org/10.1016/s0041-008x(05)80018-3)
- Bode, A.M. and Dong, Z. (2002). The paradox of arsenic: molecular mechanisms of cell transformation and chemotherapeutic effects. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(1), 5-24. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00215-3](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00215-3)
- Bollini, A., Huarte, M., Hernández, G., Bazzoni, G., Piehl, L., Mengarelli, G., de Celis, E.R. & Rasia, M. (2010). Arsenic intoxication, a hemorheologic view. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 44(1), 3-17. <https://doi.org/10.3233/CH-2010-1246>
- Bosch, A.C., O'Neill, B., Sigge, G.O., Kerwath, S.E. & Hoffman, L.C. (2016). Heavy metals in marine fish meat and consumer health: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(1), 32-48. <https://doi.org/10.1002/jsfa.7360>
- Boskabady, M., Marefati, N., Farkhondeh, T., Shakeri, F., Farshbaf, A. & Boskabady, M.H. (2018). The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environment International*, 120, 404-420. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.013>
- Branca, J.J.V., Fiorillo, C., Carrino, D., Paternostro, F., Taddei, N., Gulisano, M., Pacini, A. & Becatti, M. (2020). Cadmium-Induced Oxidative Stress: Focus on the Central Nervous System. *Antioxidants (Basel)*, 9(6), 492. <https://doi.org/10.3390/antiox9060492>
- Bridges, C.C. and Zalups, R.R. (2005). Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(3), 274-308. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.007>
- Bridges, C.C. and Zalups, R.K. (2017). Mechanisms involved in the transport of mercuric ions in target tissues. *Archives of Toxicology*, 91(1), 63-81. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1803-y>
- Brzóska, M.M., Kamiński, M., Supernak-Bobko, D., Zwierz, K. & Moniuszko-Jakoniuk, J. (2003). Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. I. Biochemical and histopathological studies. *Archives of Toxicology*, 77(6), <https://doi.org/10.1007/s00204-003-0451-1>
- Brzóska, M.M., Borowska, S. & Tomczyk, M. (2016). Antioxidants as a Potential Preventive and Therapeutic Strategy for Cadmium. *Current Drug Targets*, 17(12), 1350-1384. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150506114336>
- Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H., Bernard, A., Bruaux, P., Claeys, F., Ducoffre, G., de Plaen, P., Staessen, J., Amery, A., Lijnen, P., Thijs, L., Rondia, D., Sartor, F., Saint Remy, A. & Nick, L. (1990). Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, 336(8717), 699-702. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92201-r](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92201-r)

- Bulat, Z., Dukić-Ćosić, D., Antonijević, B., Bulat, P., Vujanović, D., Buha, A. & Matović, V. (2012). Effect of magnesium supplementation on the distribution patterns of zinc, copper, and magnesium in rabbits exposed to prolonged cadmium intoxication. *ScientificWorldJournal*, 2012, 572514. <https://doi.org/10.1100/2012/572514>
- Burroughs Peña, M.S. and Rollins, A. (2017). Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. *Cardiology Clinics*, 35(1), 71-86. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.09.001>
- Butler-Dawson, J., James, K.A., Krisher, L., Jaramillo, D., Dally, M., Neumann, N., Pilloni, D., Cruz, A., Asensio, C., Johnson, R.J., Adgate, J. & Newman, L.S. (2022). Environmental metal exposures and kidney function of Guatemalan sugarcane workers. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 32(3), 461-471. <https://doi.org/10.1038/s41370-021-00292-x>
- Byber, K., Lison, D., Verougstraete, V., Dressel, H. & Hotz, P. (2016). Cadmium or cadmium compounds and chronic kidney disease in workers and the general population: a systematic review. *Critical Reviews in Toxicology*, 46(3), 191-240. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1076375>
- Cai, J., Jiao, X., Luo, W., Chen, J., Xu, X., Fang, Y., Ding, X. & Yu, X. (2019). Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury. *Renal Failure*, 41(1), 80-87. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1578234>
- Caito, S., Lopes, A.C.B.A., Paoliello, M.M.B. & Aschner, M. (2017). Toxicology of Lead and Its Damage to Mammalian Organs. *Metal Ions in Life Sciences*, 17, 501-534. <https://doi.org/10.1515/9783110434330-016>
- Cannino, G., Ferruggia, E., Luparello, C. & Rinaldi, A.M. (2009). Cadmium and mitochondria. *Mitochondrion*, 9(6), 377-384. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2009.08.009>
- Cannon, V.T., Barfuss, D.W. & Zalups, R.K. (2000). Molecular homology and the luminal transport of Hg²⁺ in the renal proximal tubule. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(3), 394-402. <https://doi.org/10.1681/ASN.V113394>
- Carocci, A., Catalano, A., Lauria, G., Sinicropi, M.S. & Genchi, G. (2016). Lead Toxicity, Antioxidant Defense and Environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 238, 45-67. https://doi.org/10.1007/398_2015_5003
- Carrillo-Martinez, E.J., Flores-Hernández, F.Y., Salazar-Montes, A.M., Nario-Chaidez, H.F. & Hernández-Ortega, L.D. (2024). Quercetin, a Flavonoid with Great Pharmacological Capacity. *Molecules*, 29(5), 1000. <https://doi.org/10.3390/molecules29051000>
- Castoldi, A.F., Coccini, T., Ceccatelli, S. & Manzo, L. (2001). Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain Research Bulletin*, 55(2), 197-203. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00458-0](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00458-0)
- Chan, H.M., Zhu, L.F., Zhong, R., Grant, D., Goyer, R.A. & Cherian, M.G. (1993). Nephrotoxicity in Rats Following Liver Transplantation from Cadmium-Exposed Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 123(1), 89-96. <https://doi.org/10.1006/taap.1993.1225>

- Chatterjee, S., Kundu, S. & Bhattacharyya, A. (2008). Mechanism of cadmium induced apoptosis in the immunocyte. *Toxicology Letters*, 177(2), 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.12.010>
- Charkiewicz, A.E. and Backstrand, J.R. (2020). Lead Toxicity and Pollution in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(12), 4385. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124385>
- Charkiewicz, A.E., Omeljaniuk, W.J., Nowak, K., Garley, M. & Nikliński, J. (2023). Cadmium Toxicity and Health Effects-A Brief Summary. *Molecules*, 28(18), 6620. <https://doi.org/10.3390/molecules28186620>
- Chaumont, A., De Winter, F., Dumont, X., Haufroid, V. & Bernard, A. (2011). The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 68(4), 257-264. <https://doi.org/10.1136/oem.2009.054122>
- Chen, Y., Graziano, J.H., Parvez, F., Liu, M., Slavkovich, V., Kalra, T., Argos, M., Islam, T., Ahmed, A., Rakibuz-Zaman, M., Hasan, R., Sarwar, G., Levy, D., van Geen, A. & Ahsan, H. (2011). Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study. *British Medical Journal*, 342(d2431). <https://doi.org/10.1136/bmj.d2431>
- Chen, C., Xun, P., Nishijo, M., Carter, S. & He, K. (2016). Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. *Scientific Reports*, 6, 25814. <https://doi.org/10.1038/srep25814>
- Chen, X., Zhu, G., Wang, Z., Liang, Y., Chen, B., He, P., Nordberg, M., Nordberg, G.F., Ding, X. & Jin, T. (2018). The association between dietary cadmium exposure and renal dysfunction-the benchmark dose estimation of reference levels: the ChinaCad study. *Journal of Applied Toxicology*, 38(10), 1365-1373. <https://doi.org/10.1002/jat.3647>
- Chen, Z., Huo, X., Chen, G., Luo, X. & Xu, X. (2021). Lead (Pb) exposure and heart failure risk. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(23), 28833-28847. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13725-9>
- Cheng, Y.J., Yang, B.C. & Liu, M.Y. (2006). Lead increases lipopolysaccharide-induced liver-injury through tumor necrosis factor-alpha overexpression by monocytes/macrophages: role of protein kinase C and P42/44 mitogen-activated protein kinase. *Environmental Health Perspectives*, 114(4), 507-513. <https://doi.org/10.1289/ehp.8550>
- Cheng, D., Wang, R., Wang, C. & Hou, L. (2017). Mung bean (*Phaseolus radiatus* L.) polyphenol extract attenuates aluminum-induced cardiotoxicity through an ROS-triggered Ca²⁺/JNK/NF-κB signaling pathway in rats. *Food & Function*, 8(2), 851-859. <https://doi.org/10.1039/c6fo01817c>
- Cheng, J., Wen, J., Wang, N., Wang, C., Xu, Q. & Yang, Y. (2019). Ion Channels and Vascular Diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(5), e146-e156. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312004>
- Chmielnicka, J., Nasiadek, M. & Lewandowska-Zyndul, E. (1994). The effect of aluminum chloride on some steps of heme biosynthesis in rats after oral exposure. *Biological Trace Element Research*, 40, 127-136. <https://doi.org/10.1007/BF02950786>

- Chmielnicka, J., Nasiadek, M., Lewandowska-Zyndul, E. & Pińkowski, R. (1996). Effect of aluminum on hematopoiesis after intraperitoneal exposure in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 33(5), 201-206. <https://doi.org/10.1006/eesa.1996.0026>
- Choudhury, S., Ghosh, S., Mukherjee, S., Gupta, P., Bhattacharya, S., Adhikary, A. & Chattopadhyay, S. (2016). Pomegranate protects against arsenic-induced p53-dependent ROS-mediated inflammation and apoptosis in liver cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 38, 25-40. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.09.001>
- Clarke, M. (2016). History of evidence synthesis to assess treatment effects: Personal reflections on something that is very much alive. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 109(4), 154-163. <https://doi.org/10.1177/0141076816640243>
- Clarkson, T.W. and Magos, L. (2006). The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(8), 609-662. <https://doi.org/10.1080/10408440600845619>
- Clifton, J.C. (2007). Mercury Exposure and Public Health. *Pediatric Clinics of North America*, 54(2), 237-269. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.02.005>
- Čolović, M.B., Vasic, V.M., Djuric, D.M. & Krstic, D.Z. (2018). Sulphur-containing Amino Acids: Protective Role Against Free Radicals and Heavy Metals. *Current Medicinal Chemistry*, 25(3), 324-335. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170609075434>
- Cosselman, K.E., Navas-Acien, A. & Kaufman, J.D. (2015). Environmental factors in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 12(11), 627-642. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.152>
- Counter, S.A. and Buchanan, L.H. (2004). Mercury exposure in children: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 198(2), 209-230. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.11.032>
- Courtois, E., Marques, M., Barrientos, A., Casado, S. & López-Farré, A. (2003). Lead-induced downregulation of soluble guanylate cyclase in isolated rat aortic segments mediated by reactive oxygen species and cyclooxygenase-2. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(6), 1464-1470. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000064947.14997.69>
- Crisponi, G., Nurchi, V.M., Crespo-Alonso, M. & Toso, L. (2012). Chelating agents for metal intoxication. *Current Medicinal Chemistry*, 19(17), 2794-2815. <https://doi.org/10.2174/092986712800609742>
- 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>
- Cuypers, A., Plusquin, M., Remans, T., Jozefczak, M., Keunen, E., Gielen, H., Opdenakker, K., Nair, A.R., Munters, E., Artois, T.J., Nawrot, T., Vangronsveld, J. & Smeets, K. (2010). Cadmium stress: an oxidative challenge. *Biometals*, 23(5), 927-940. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9329-x>
- Daley, T., Omoregie, S.N., Wright, V. & Omoruyi, F.O. (2013). Effects of phytic acid and exercise on some serum analytes in rats orally exposed to diets supplemented with cadmium. *Biological Trace Element Research*, 151(3), 400-405. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9572-9>

- Das, S., Santra, A., Lahiri, S. & Guha Mazumder, D.N. (2005). Implications of oxidative stress and hepatic cytokine (TNF- α and IL-6) response in the pathogenesis of hepatic collagenesis in chronic arsenic toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(1), 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.08.010>
- De Vizcaya-Ruiz, A., Barbier, O., Ruiz-Ramos, R. & Cebrian, M.E. (2009). Biomarkers of oxidative stress and damage in human populations exposed to arsenic. *Mutation Research*, 674(1-2), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.09.020>
- de Vos G, Abotaga S, Liao Z, Jerschow E, Rosenstreich D. (2007). Selective effect of mercury on Th2-type cytokine production in humans. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 29(3-4), 537-548. <https://doi.org/10.1080/08923970701690993>
- Diaz, D., Ujueta, F., Mansur, G., Lamas, G.A., Navas-Acien, A. & Arenas, I.A. (2021). Low-Level Cadmium Exposure and Atherosclerosis. *Current Environmental Health Reports*, 8(1), 42-53. <https://doi.org/10.1007/s40572-021-00304-w>
- Doccioli, C., Sera, F., Francavilla, A., Cupisti, A. & Biggeri, A. (2024). Association of cadmium environmental exposure with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Science of The Total Environment*, 906, 167165. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167165>
- Domingos, M.A., Moreira, S.R., Gomez, L., Goulart, A., Lotufo, P.A., Benseñor, I. & Titan, S. (2016). Urinary Retinol-Binding Protein: Relationship to Renal Function and Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease. *PLoS One*, 11(9), e0162782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162782>
- Doughan, A.K., Harrison, D.G. & Dikalov, S.I. (2008). Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circulation Research*, 102(4), 488-496. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.162800>
- Duan, X., Xu, G., Li, J., Yan, N., Li, X., Liu, X. & Li, B. (2022). Arsenic Induces Continuous Inflammation and Regulates Th1/Th2/Th17/Treg Balance in Liver and Kidney In Vivo. *Mediators of Inflammation*, 2022(84140479), 1-14. <https://doi.org/10.1155/2022/8414047>
- Dudley, R.E., Gammal, L.M. & Klaassen, C.D. (1985). Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: likely role of hepatic cadmium-metallothionein in nephrotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 77(3), 414-426. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(85\)90181-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(85)90181-4)
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2011). Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209601>
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2019). Exposure to cadmium: a major public health concern. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CED-PHE-EPE-19-4-3>
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2020). 10 chemicals of public health concern. <https://www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-chemicals-of-public-health-concern>

- Echeverría, R., Vrhovnik, P., Salcedo-Bellido, I., Iribarne-Durán, L.M., Fiket, Ž., Dolenec, M., Martín-Olmedo, P., Olea, N. & Arrebola, J.P. (2019). Levels and determinants of adipose tissue cadmium concentrations in an adult cohort from Southern Spain. *Science of The Total Environment*, 670, 1028-1036. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.114>
- European Food Safety Authority (2009). Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in food. *The EFSA Journal*, 980, 1-139.
- Eisele, K., Lang, P.A., Kempe, D.S., Klarl, B.A., Niemöller, O., Wieder, T., Huber, S.M., Durantón, C. & Lang, F. (2006). Stimulation of erythrocyte phosphatidylserine exposure by mercury ions. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 210(1), 116-122. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.07.022>
- Elblehi, S.S., Hafez, M.H. & El-Sayed, Y.S. (2019). L- α -Phosphatidylcholine attenuates mercury-induced hepato-renal damage through suppressing oxidative stress and inflammation. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(9), 9333-9342. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04395-9>
- Elkhadragy, M.F., Al-Olayan, E.M., Al-Amiery, A.A. & Abdel Moneim, A.E. (2018). Protective Effects of *Fragaria ananassa* Extract Against Cadmium Chloride-Induced Acute Renal Toxicity in Rats. *Biological Trace Element Research*, 181(2), 378-387. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1062-7>
- El-Kott, A.F., Alshehri, A.S., Khalifa, H.S., Abd-Lateif, A.M., Alshehri, M.A., El-Maksoud, M.M.A., Eid, R.A. & Bin-Meferij, M.M. (2020). Cadmium Chloride Induces Memory Deficits and Hippocampal Damage by Activating the JNK/p66Shc/NADPH Oxidase Axis. *International Journal of Toxicology*, 39(5), 477-490. <https://doi.org/10.1177/1091581820930651>
- Elliott, H.L., Macdougall, A.I. & Fell, G.S. (1978). Aluminium toxicity syndrome. *Lancet*, 1(8075), 1203. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)90991-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90991-1)
- El Muayed, M., Raja, M.R., Zhang, X., MacRenaris, K.W., Bhatt, S., Chen, X., Urbanek, M., O'Halloran, T.V. & Lowe WL, Jr. (2012). Accumulation of cadmium in insulin-producing β cells. *Islets*, 4(6), 405-416. <https://doi.org/10.4161/isl.23101>
- Erfurt, C., Roussa, E. & Thévenod, F. (2003). Apoptosis by Cd²⁺ or CdMT in proximal tubule cells: different uptake routes and permissive role of endo/lysosomal CdMT uptake. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 285(6), C1367–C1376. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00217.2003>
- Eschbach, J.W. and Adamson, J.W. (1985). Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney International*, 28(1), 1-5. <https://doi.org/10.1038/ki.1985.109>
- Esquerre, N., Basso, L., Dubuquoy, C., Djouina, M., Chappard, D., Blanpied, C., Desreumaux, P., Vergnolle, N., Vignal, C. & Body-Malapel, M. (2018). Aluminum Ingestion Promotes Colorectal Hypersensitivity in Rodents. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(1), 185-196. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.09.012>
- Exley, C. (2013). Human exposure to aluminium. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 15, 1807–1816. <https://doi.org/10.1039/c3em00374d>

- Ezomo, O.F., Matsushima, F. & Meshitsuka, S. (2009). Up-regulation in the expression of renin gene by the influence of aluminium. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103(11), 1563–1570. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.07.018>
- Fan, T.J., Han, L.H., Cong, R.S. & Liang, J. (2005). Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 37(11), 719-727. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7270.2005.00108.x>
- Farkhondeh, T., Afshari, R., Mehrpour, O. & Samarghandian, S. (2020). Mercury and Atherosclerosis: Cell Biology, Pathophysiology, and Epidemiological Studies. *Biological Trace Element Research*, 196(1), 27-36. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01899-w>
- Farzan, S.F., Chen, Y., Rees, J.R., Zens, M.S. & Karagas, M.R. (2015). Risk of death from cardiovascular disease associated with low-level arsenic exposure among long-term smokers in a US population-based study. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 287(2), 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.05.013>
- Fatima, G., Raza, A.M., Hadi, N., Nigam, N. & Mahdi, A.A. (2019). Cadmium in Human Diseases: It's More than Just a Mere Metal. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 34(4), 371-378. <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00839-8>
- Fels, J., Scharner, B., Zarbock, R., Zavala Guevara, I.P., Lee, W.K., Barbier, O.C. & Thévenod, F. (2019). Cadmium Complexed with β 2-Microglobulin, Albumin and Lipocalin-2 rather than Metallothionein Cause Megalin:Cubilin Dependent Toxicity of the Renal Proximal Tubule. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), <https://doi.org/10.3390/ijms20102379>
- Feng, X., Zhou, R., Jiang, Q., Wang, Y. & Yu, C. (2022). Analysis of cadmium accumulation in community adults and its correlation with low-grade albuminuria. *Science of The Total Environment*, 834, 155210. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155210>
- Filippini, T., Torres, D., Lopes, C., Carvalho, C., Moreira, P., Naska, A., Kasdagli, M.I., Malavolti, M., Orsini, N. & Vinceti, M. (2020). Cadmium exposure and risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Environment International*, 142, 105879. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105879>
- Flarend, R., Bin, T., Elmore, D. & Hem, S.L. (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)
- Flora, S.J., Pande, M., Bhadauria, S. & Kannan, G.M. (2004). Combined administration of taurine and meso 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of chronic lead intoxication in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 23(4), 157-166. <https://doi.org/10.1191/0960327104ht432oa>
- Flora, S.J. and Pachauri, V. (2010). Chelation in metal intoxication. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(7), 2745-2788. <https://doi.org/10.3390/ijerph7072745>
- Flora, S.J. (2011). Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(2), 257-281. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.008>

- Flora, G., Gupta, D. & Tiwari, A. (2012a). Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*, 5(2), 47-58. <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0009-2>
- Flora, S.J., Bhadauria, S., Pachauri, V. & Yadav, A. (2012b). Monoisoamyl 2, 3-dimercaptosuccinic acid (MiADMSA) demonstrates higher efficacy by oral route in reversing arsenic toxicity: a pharmacokinetic approach. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110(5), 449-459. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00836.x>
- Flora, S.J., Shrivastava, R. & Mittal, M. (2013). Chemistry and pharmacological properties of some natural and synthetic antioxidants for heavy metal toxicity. *Current Medicinal Chemistry*, 20(36), 4540-4574. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990146>
- Flora, S.J.S., Jain, K., Panghal, A. & Patwa, J. (2022). Chemistry, Pharmacology, and Toxicology of Monoisoamyl Dimercaptosuccinic Acid: A Chelating Agent for Chronic Metal Poisoning. *Chemical Research in Toxicology*, 35(10), 1701-1719. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00129>
- Florez-Garcia, V.A., Guevara-Romero, E.C., Hawkins, M.M., Bautista, L.E., Jenson, T.E., Yu, J. & Kalkbrenner, A.E. (2023). Cadmium exposure and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Environmental Research*, 219, 115109. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115109>
- Fransson, M.N., Barregard, L., Sallsten, G., Akerstrom, M. & Johanson, G. (2014). Physiologically-based toxicokinetic model for cadmium using Markov-chain Monte Carlo analysis of concentrations in blood, urine, and kidney cortex from living kidney donors. *Toxicological Sciences*, 141(2), 365-376. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu129>
- Fu, Z. and Xi, S. (2019). The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 30(3), 167-176. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594>
- Fujishiro, H. & Himeno, S. (2019). New Insights into the Roles of ZIP8, a Cadmium and Manganese Transporter, and Its Relation to Human Diseases. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 42(7), 1076-1082. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00637>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.07.005>
- Fulton, B. and Jeffery, E.H. (1994). Heme oxygenase induction. A possible factor in aluminum-associated anemia. *Biological Trace Element Research*, 40(1), 9-19. <https://doi.org/10.1007/BF02916816>
- Galal, S.M., Hasan, H.F., Abdel-Rafei, M.K. & El Kiki, S.M. (2019). Synergistic effect of cranberry extract and losartan against aluminium chloride-induced hepatorenal damage associated cardiomyopathy in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 125(4), 357-366. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1465437>
- Gallagher, C.M., Chen, J.J. & Kovach, J.S. (2011). The relationship between body iron stores and blood and urine cadmium concentrations in US never-smoking, non-pregnant women aged 20–49 years. *Environmental Research*, 111(5), 702-707. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.03.007>

- Ganie, S.Y., Javaid, D., Hajam, Y.A. & Reshi, M.S. (2024). Arsenic toxicity: sources, pathophysiology and mechanism. *Toxicology Research*, 13, 1-20. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfad111>
- Gao, Y., Zhang, Y., Yi, J., Zhou, J., Huang, X., Shi, X., Xiao, S. & Lin, D. (2016). A longitudinal study on urinary cadmium and renal tubular protein excretion of nickel-cadmium battery workers after cessation of cadmium exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(7), 1137-1145. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1153-3>
- García-Niño, W.R. and Pedraza-Chaverri, J. (2014). Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food and Chemical Toxicology*, 69, 182-201. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.04.016>
- Garçon, G., Leleu, B., Marez, T., Zerimech, F., Haguenoer, J.M., Furon, D. & Shirali, P. (2007). Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: Usefulness of alpha-glutathione S-transferase. *Science of The Total Environment*, 377, 2, 165-172. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.02.002>
- Gatidis, S., Zelenak, C., Fajol, A., Lang, E., Jilani, K., Michael, D., Qadri, S.M. & Lang, F. (2011). p38 MAPK activation and function following osmotic shock of erythrocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 28(6), 1279-1286. <https://doi.org/10.1159/000335859>
- Gaur, A., Nayak, P., Ghosh, S., Sengupta, T. & Sakthivadivel, V. (2023). Aluminum as a Possible Cause Toward Dyslipidemia. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 27(2), 112-119. https://doi.org/10.4103/ijhem.ijhem_349_21
- Genchi, G., Sinicropi, M.S., Carocci, A., Lauria, G. & Catalano, A. (2017). Mercury Exposure and Heart Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(1), 74. <https://doi.org/10.3390/ijerph14010074>
- Genchi, G., Sinicropi, M.S., Lauria, G., Carocci, A. & Catalano, A. (2020). The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
- Ghosh, A. and Sil, P.C. (2008). A protein from *Cajanus indicus* Spreng protects liver and kidney against mercuric chloride-induced oxidative stress. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(9), 1651-1658. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.1651>
- Glicklich, D., Shin, C.T. & Frishman, W.H. (2020). Heavy Metal Toxicity in Chronic Renal Failure and Cardiovascular Disease: Possible Role for Chelation Therapy. *Cardiology in Review*, 28(6), 312-318. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000304>
- Glicklich, D. and Frishman, W.H. (2021). The Case For Cadmium and Lead Heavy Metal Screening. *American Journal of the Medical Sciences*, 362(4), 344-354. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.05.019>
- Gobe, G. and Crane, D. (2010). Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicology Letters*, 198(1), 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.04.013>
- Gochfeld, M. (2003). Cases of mercury exposure, bioavailability, and absorption. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 56(1), 174-179. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(03\)00060-5](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(03)00060-5)

- Goodarzi, Z., Karami, E., Yousefi, S., Dehdashti, A., Bandegi, A.R. & Ghanbari, A. (2020). Hepatoprotective effect of atorvastatin on Cadmium chloride induced hepatotoxicity in rats. *Life Science*, 254, 117770. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117770>
- Goodman, W.G., Henry, D.A., Horst, R., Nudelman, R.K., Alfrey, A.C. & Coburn, J.W. (1984). Parenteral aluminum administration in the dog: II. Induction of osteomalacia and effect on vitamin D metabolism. *Kidney International*, 25(2), 370-375. <https://doi.org/10.1038/ki.1984.26>
- Goudarzi, M., Fatemi, I., Siahpoosh, A., Sezavar, S.H., Mansouri, E. & Mehrzadi, S. (2018). Protective Effect of Ellagic Acid Against Sodium Arsenite-Induced Cardio- and Hematotoxicity in Rats. *Cardiovascular Toxicology*, 18(4), 337-345. <https://doi.org/10.1007/s12012-018-9446-2>
- Greenberg, A., Parkinson, D.K., Fetterolf, D.E., Puschett, J.B., Ellis, K.J., Wielopolski, L., Vaswani, A.N., Cohn, S.H. & Landrigan, P.J. (1986). Effects of elevated lead and cadmium burdens on renal function and calcium metabolism. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 41(2), 69-76. <https://doi.org/10.1080/00039896.1986.9937412>
- Greif, D.M., Sacks, D.B. & Michel, T. (2004). Calmodulin phosphorylation and modulation of endothelial nitric oxide synthase catalysis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(5), 1165-1170. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306377101>
- Guallar, E., Sanz-Gallardo, M.I., van't Veer, P., Bode, P., Aro, A., Gómez-Aracena, J., Kark, J.D., Riemersma, R.A., Martín-Moreno, J.M., Kok, F.J. & Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. (2002). Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 347(22), 1747-1754. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020157>
- Guo, M.Y., Wang, H., Chen, Y.H., Xia, M.Z., Zhang, C. & Xu, D.X. (2018). N-acetylcysteine alleviates cadmium-induced placental endoplasmic reticulum stress and fetal growth restriction in mice. *PLoS One*, 13(1), e0191667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191667>
- Gurer-Orhan, H., Sabır, H.U. & Özgüneş, H. (2004). Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology*, 195(2), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.09.009>
- Guvvala, P.R., Ravindra, J.P., Rajani, C.V., Sivaram, M. & Selvaraju, S. (2017). Protective role of epigallocatechin-3-gallate on arsenic induced testicular toxicity in Swiss albino mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 685-694. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.151>
- Guzzi, G. and La Porta, C.A. (2008). Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology*, 244(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.002>
- Hall, E.M., Acevedo, J., López, F.G., Cortés, S., Ferreccio, C., Smith, A.H. & Steinmaus, C.M. (2017). Hypertension among adults exposed to drinking water arsenic in Northern Chile. *Environmental Research*, 153, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.016>
- Hambach, R., Lison, D., D'Haese, P.C., Weyler, J., De Graef, E., De Schryver, A., Lamberts, L.V. & van Sprundel, M. (2013). Co-exposure to lead increases the renal response to low levels of cadmium in metallurgy workers. *Toxicology Letters*, 222(2), 233-238. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.06.218>

- Han, S., Lemire, J., Appanna, V.P., Auger, C., Castonguay, Z. & Appanna, V.D. (2013). How aluminum, an intracellular ROS generator promotes hepatic and neurological diseases: the metabolic tale. *Cell Biology and Toxicology*, 29(2), 75-84. <https://doi.org/10.1007/s10565-013-9239-0>
- Han, C., Lim, Y.H. & Hong, Y.C. (2016). Does cadmium exposure contribute to depressive symptoms in the elderly population? *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 73(4), 269-274. <https://doi.org/10.1136/oemed-2015-102900>
- Han, S., Sung, G.H., Lee, S., Han, K.J., Han, H.J. (2022). Serum cadmium is associated with hepatic steatosis and fibrosis: Korean national health and nutrition examination survey data IV-VII. *Medicine (Baltimore)*, 101(4), e28559. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028559>
- Hao, R., Ge, J., Song, X., Li, F., Sun-Waterhouse, D. & Li, D. (2022). Cadmium induces ferroptosis and apoptosis by modulating miR-34a-5p/Sirt1 axis in PC12 cells. *Environmental Toxicology*, 37(1), 41-51. <https://doi.org/10.1002/tox.23376>
- Hao, W., Hao, C., Wu, C., Xu, Y. & Jin, C. (2022). Aluminum induced intestinal dysfunction via mechanical, immune, chemical and biological barriers. *Chemosphere*, 288(Pt 2), 132556. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132556>
- Harris, H.H., Pickering, I.J. & George, G.N. (2003). The chemical form of mercury in fish. *Science*, 301(5637), 1203. <https://doi.org/10.1126/science.1085941>
- Hassan, N.H., Yousef, D.M. & Alsemeh, A.E. (2023). Hesperidin protects against aluminum-induced renal injury in rats via modulating MMP-9 and apoptosis: biochemical, histological, and ultrastructural study. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(13), 36208-36227. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-24800-0>
- Hassoun, E.A. & Stohs, S.J. (1996). Cadmium-induced production of superoxide anion and nitric oxide, DNA single strand breaks and lactate dehydrogenase leakage in J774A.1 cell cultures. *Toxicology*, 112(3), 219-226. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(96\)03404-X](https://doi.org/10.1016/0300-483X(96)03404-X)
- Hatamipour, M., Johnston, T.P. & Sahebkar, A. (2018). One Molecule, Many Targets and Numerous Effects: The Pleiotropy of Curcumin Lies in its Chemical Structure. *Current Pharmaceutical Design*, 24(19), 2129-2136. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180522111036>
- Hazelhoff, M.H. and Torres, A.M. (2018). Gender differences in mercury-induced hepatotoxicity: Potential mechanisms. *Chemosphere*, 202, 330-338. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.03.106>
- He, Y., Liu, M., Wang, R., Salam, M., Yang, Y., Zhang, Z., He, Q., Hu, X. & Li, H. (2021). Potassium regulates cadmium toxicity in *Microcystis aeruginosa*. *Journal of Hazardous Materials*, 413, 125374. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125374>
- He, Z., Shen, P., Feng, L., Hao, H., He, Y., Fan, G., Liu, Z., Zhu, K., Wang, Y., Zhang, N., Hu, X., Fu, Y. & Wu, J. (2022). Cadmium induces liver dysfunction and ferroptosis through the endoplasmic stress-ferritinophagy axis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 245, 114123. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114123>

- Hechtenberg, S. and Beyersmann, D. (1991). Inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase activity by cadmium, lead and mercury. *Enzyme*, 45(3), 109-115. <https://doi.org/10.1159/000468875>
- Hemalatha, P., Reddy, A.G., Reddy, Y.R. & Shivakumar, P. (2013). Evaluation of protective effect of N-acetyl cysteine on arsenic-induced hepatotoxicity. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 4(2), 393-395. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.116986>
- Herrera, B., Alvarez, A.M., Sánchez, A., Fernández, M., Roncero, C., Benito, M. & Fabregat, I. (2001). Reactive oxygen species (ROS) mediates the mitochondrial-dependent apoptosis induced by transforming growth factor (beta) in fetal hepatocytes. *FASEB Journal*, 15(3), 741-751. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0267com>
- Higgins, J.P. (2011). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. The Cochrane Collaboration.
- Hinkle, P.M., Kinsella, P.A. & Osterhoudt, K.C. (1987). Cadmium uptake and toxicity via voltage-sensitive calcium channels. *The Journal of Biological Chemistry*, 262(34), 16333-16337.
- Hirst, J., King, M.S. & Pryde, K.R. (2008). The production of reactive oxygen species by complex I. *Biochemical Society Transactions*, 36(Pt 5), 976-980. <https://doi.org/10.1042/BST0360976>
- Holmes, P., James, K.A. & Levy, L.S. (2009). Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health? *Science of The Total Environment*, 408(2), 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.09.043>
- Hong, D., Min, J.Y. & Min, K.B. (2021a). Association Between Cadmium Exposure and Liver Function in Adults in the United States: A Cross-sectional Study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 54(6), 471-480. <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.435>
- Hong, H., Xu, Y., Xu, J., Zhang, J., Xi, Y., Pi, H., Yang, L., Yu, Z., Wu, Q., Meng, Z., Ruan, W.S., Ren, Y., Xu, S., Lu, Y.Q. & Zhou, Z. (2021b). Cadmium exposure impairs pancreatic β -cell function and exaggerates diabetes by disrupting lipid metabolism. *Environment International*, 149, 106406. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106406>
- Hosseinzadeh, A., Houshmand, G., Goudarzi, M., Sezavar, S.H., Mehrzadi, S., Mansouri, E. & Kalantar, M. (2019). Ameliorative effect of gallic acid on sodium arsenite-induced spleno-, cardio- and hemato-toxicity in rats. *Life Sciences*, 217, 91-100. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.050>
- Houston, M.C. (2011). Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(8), 621-627. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00489.x>
- Hsieh, Y.C., Lien, L.M., Chung, W.T., Hsieh, F.I., Hsieh, P.F., Wu, M.M., Tseng, H.P., Chiou, H.Y. & Chen, C.J. (2011). Significantly increased risk of carotid atherosclerosis with arsenic exposure and polymorphisms in arsenic metabolism genes. *Environmental Research*, 111(6), 804-810. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.05.003>
- Huang, Y., He, C., Shen, C., Guo, J., Mubeen, S., Yuan, J. & Yang, Z. (2017). Toxicity of cadmium and its health risks from leafy vegetable consumption. *Food & Function*, 8(4), 1373-1401. <https://doi.org/10.1039/c6fo01580h>

- Huang, Y., Tian, Y., Likhodii, S. & Randell, E. (2019). Baseline urinary KIM-1 concentration in detecting acute kidney injury should be interpreted with patient pre-existing nephropathy. *Practical Laboratory Medicine*, 15, e00118. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2019.e00118>
- Hwangbo, Y., Weaver, V.M., Tellez-Plaza, M., Guallar, E., Lee, B.K. & Navas-Acien, A. (2011). Blood cadmium and estimated glomerular filtration rate in Korean adults. *Environmental Health Perspectives*, 119(12), 1800-1805. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003054>
- Hyder, O., Chung, M., Cosgrove, D., Herman, J.M., Li, Z., Firoozmand, A., Gurakar, A., Koteish, A. & Pawlik, T.M. (2013). Cadmium exposure and liver disease among US adults. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17(7), 1265-1273. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2210-9>
- Ibiam, A.U., Ugwuja, E.I., Ejeogo, C. & Ugwu, O. (2013). Cadmium-induced toxicity and the hepatoprotective potentials of aqueous extract of jessiaea nervosa leaf. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(2), 309-313. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.050>
- Ichimura, T., Bonventre, J.V., Bailly, V., Wei, H., Hession, C.A., Cate, R.L. & Sanicola, M. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry*, 273(7), 4135-4142. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>
- Igbokwe, I.O., Igwenagu, E. & Igbokwe, N.A. (2019). Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology*, 12(2), 45-70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>
- Ighodaro, O.M. and Akinloye, O.A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
- Ikediobi, C.O., Badisa, V.L., Ayuk-Takem, L.T., Latinwo, L.M. & West, J. (2004). Response of antioxidant enzymes and redox metabolites to cadmium-induced oxidative stress in CRL-1439 normal rat liver cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 14(1), 87-92.
- Ilbäck, N.G., Sundberg, J. & Oskarsson, A. (1991). Methyl mercury exposure via placenta and milk impairs natural killer (NK) cell function in newborn rats. *Toxicology Letters*, 58(2), 149-158. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(91\)90169-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(91)90169-7)
- Il'yasova, D. and Schwartz, G.G. (2005). Cadmium and renal cancer. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2), 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.12.005>
- Irshad, K., Rehman, K., Akash, M.S.H. & Hussain, I. (2021). Biochemical Investigation of Therapeutic Potential of Resveratrol Against Arsenic Intoxication. *Dose Response*, 19(4), 1-13. <https://doi.org/10.1177/15593258211060941>
- Iturri, S. and Nuñez, M.T. (1998). Effect of copper, cadmium, mercury, manganese and lead on Fe²⁺ and Fe³⁺ absorption in perfused mouse intestine. *Digestion*, 59(6), 671-675. <https://doi.org/10.1159/000007574>
- Jagadeesan, G and Sankarsami Pillai S. (2007). Hepatoprotective effects of taurine against mercury induced toxicity in rats. *Journal of Environmental Biology*, 28(4), 753-756.

- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B.B. & Beeregowda, K.N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60-72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- Jalili, C., Kazemi, M., Cheng, H., Mohammadi, H., Babaei, A., Taheri, E. & Moradi, S. (2021). Associations between exposure to heavy metals and the risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Toxicology*, 51(2), 165-182. <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1891196>
- Jarrar, B.M. and Taib, N.T. (2012). Histological and histochemical alterations in the liver induced by lead chronic toxicity. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 19(2), 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2011.12.005>
- Jan, A.T., Azam, M., Siddiqui, K., Ali, A., Choi, I. & Haq, Q.M. (2015). Heavy Metals and Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 29592–29630. <https://doi.org/10.3390/ijms161226183>
- Jangid, A.P., John, P.J., Yadav, D., Mishra, S. & Sharma, P. (2012). Impact of chronic lead exposure on selected biological markers. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 27(1), 83-89. <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0163-x>
- Järup, L., Rogenfelt, A., Elinder, C.G., Nogawa, K. & Kjellström, T. (1983). Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 9(4), 327-331. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2404>
- Järup, L., Persson, B. & Elinder, C.G. (1995). Decreased glomerular filtration rate in solderers exposed to cadmium. *Occupational and Environmental Medicine*, 52(12), 818-822. <https://doi.org/10.1136/oem.52.12.818>
- Järup, L., Hellström, L., Alfvén, T., Carlsson, M.D., Grubb, A., Persson, B., Pettersson, C., Spång, G., Schütz, A. & Elinder, C.G. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occupational and Environmental Medicine*, 57(10), 668-672. <https://doi.org/10.1136/oem.57.10.668>
- Järup, L. (2003). Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin*, 68, 167-182. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldg032>
- Järup, L. and Akesson, A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.04.020>
- Jeong, CH, Kwon, H.C., Kim, D.H., Cheng, W.N., Kang, S., Shin, D.M., Yune, J.H., Yoon, J.E., Chang, Y.H., Sohn, H. & Han, S.G. (2020). Effects of Aluminum on the Integrity of the Intestinal Epithelium: An in Vitro and in Vivo Study. *Environmental Health Perspectives*, 128(1), 17013. <https://doi.org/10.1289/EHP5701>
- Jin, T., Nordberg, G., Wu, X., Ye, T., Kong, Q., Wang, Z., Zhuang, F. & Cai, S. (1999). Urinary N-Acetyl-β-D-glucosaminidase Isoenzymes as Biomarker of Renal Dysfunction Caused by Cadmium in a General Population. *Environmental Research Section A*, 81(2), 167-173. <https://doi.org/10.1006/enrs.1999.3959>

- Jin, T., Kong, Q., Ye, T., Wu, X. & Nordberg, G.F. (2004). Renal dysfunction of cadmium-exposed workers residing in a cadmium-polluted environment. *Biometals*, 17(5), 513-518. <https://doi.org/10.1023/b:biom.0000045730.01633.45>
- Jin, W., Xue, Y., Xue, Y., Han, X., Song, Q., Zhang, J., Li, Z., Cheng, J., Guan, S., Sun, S. & Chu, L. (2020). Tannic acid ameliorates arsenic trioxide-induced nephrotoxicity, contribution of NF- κ B and Nrf2 pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 126(110047). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110047>
- Jiun, Y.S. and Hsien, L.T. (1994). Lipid peroxidation in workers exposed to lead. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 49(4), 256-259. <https://doi.org/10.1080/00039896.1994.9937476>
- Johri, N., Jacquillet, G. & Unwin, R. (2010). Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. *Biometals*, 23(5), 783-792. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9328-y>
- Jomova, K. and Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2), 65-87. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>
- Jomova, K., Jenisova, Z., Feszterova, M., Baros, S., Liska, J., Hudecova, D., Rhodes, C.J. & Valko, M. (2011). Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. *Journal of Applied Toxicology*, 31(2), 95-107. <https://doi.org/10.1002/jat.1649>
- Ju-Kun, S., Yuan, D.B., Rao, H.F., Chen, T.F., Luan, B.S., Xu, X.M., Jiang, F.N., Zhong, W.D. & Zhu, J.G. (2016). Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(6), e2708. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002708>
- Kabata-Pendias, A., Szeke, B. (2015). Lead [Pb, 82]. *Trace elements in abiotic and biotic environments* (ss. 167-181). Boca Raton: CRC Press.
- Kaiser, L. and Schwartz, K.A. (1985). Aluminum-Induced Anemia. *American Journal of Kidney Diseases*, 6(5), 348-352.
- Kang, M.Y., Cho, S.H., Lim, Y.H., Seo, J.C. & Hong, Y.C. (2013). Effects of environmental cadmium exposure on liver function in adults. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 70(4), 268-273. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101063>
- Karabulut-Bulan, O., Bayrak, B.B., Arda-Pirincci, P., Sarikaya-Unal, G., Us, H. & Yanardag, R. (2015). Role of Exogenous Melatonin on Cell Proliferation and Oxidant/Antioxidant System in Aluminum-Induced Renal Toxicity. *Biological Trace Element Research*, 168(1), 141-149. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0320-9>
- Khairul, I., Wang, Q.Q., Jiang, Y.H., Wang, C. & Naranmandura, H. (2017). Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget*, 8(14), 23905-23926. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14733>
- Khan, D.A., Qayyum, S., Saleem, S. & Khan, F.A. (2008). Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. *Toxicology and Industrial Health*, 24(9), 611-618. <https://doi.org/10.1177/0748233708098127>

- Khan, A., Khan, S., Khan, M.A., Qamar, Z. & Waqas, M. (2015). The uptake and bioaccumulation of heavy metals by food plants, their effects on plants nutrients, and associated health risk: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*, 22(18), 13772-13799. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4881-0>
- Khan, N., Afridi, H.I., Kazi, T.G., Arain, M.B., Bilal, M., Akhtar, A. & Khan, M. (2017). Correlation of Cadmium and Magnesium in the Blood and Serum Samples of Smokers and Non-Smokers Chronic Leukemia Patients. *Biological Trace Element Research*, 176(1), 81-88. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0816-y>
- Kim, K.S., Lim, H.J., Lim, J.S., Son, J.Y., Lee, J., Lee, B.M., Chang, S.C. & Kim, H.S. (2018). Curcumin ameliorates cadmium-induced nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.007>
- Kim, J.J., Kim, Y.S. & Kumar, V. (2019). Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 54, 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.003>
- Kisely, S., Chang, A., Crowe, J., Galletly, C., Jenkins, P., Loi, S., Looi, J.C., Macfarlane, M.D., McVie, N., Parker, S., Power, B., Siskind, D., Smith, G., Merry, S. & Macfarlane, S. (2015). Getting started in research: systematic reviews and meta-analyses. *Australasian Psychiatry*, 23(1), 16-21. <https://doi.org/10.1177/1039856214562077>
- Klotz, K., Göen, D. (2017). Human Biomonitoring of Lead Exposure. *Metal Ions in Life Sciences*, 17, 99–121. <https://doi.org/10.1515/9783110434330-006>
- Kondoh, M., Araragi, S., Sato, K., Higashimoto, M., Takiguchi, M. & Sato, M. (2002). Cadmium induces apoptosis partly via caspase-9 activation in HL-60 cells. *Toxicology*, 170(1), 111-117. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00536-4](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00536-4)
- Konior, A., Schramm, A., Czesnikiewicz-Guzik, M. & Guzik, T.J. (2014). NADPH oxidases in vascular pathology. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(17), 2794-2814. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5607>
- Kostial, K., Kargacin, B., Blanusa, M., Piasek, M., Jones, M.M. & Singh, P.K. (1994). Monoisoamyl meso-2,3-dimercaptosuccinate as a delayed treatment for mercury removal in rats. *Environmental Health Perspectives*, 102 Suppl 3(Suppl 3), 309-311. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s3309>
- Korkmaz, Y., Gungor, H., Demirbas, A. & Dik, B. (2023). Pomegranate peel extract, N-Acetylcysteine and their combination with Ornipuril alleviate Cadmium-induced toxicity in rats. *Journal of Veterinary Science*, 85(9), 990-997. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0375>
- Kranke, P. (2010). Evidence-based practice: how to perform and use systematic reviews for clinical decision-making. *European Journal of Anaesthesiology*, 27(9), 763-772. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833a560a>
- Krewski, D., Yokel, R.A., Nieboer, E., Borchelt, D., Cohen, J., Harry, J., Kacew, S., Lindsay, J., Mahfouz, A.M. & Rondeau, V. (2007). Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health: Part B, Critical Reviews*, 10(Suppl 1), 1-269. <https://doi.org/10.1080/10937400701597766>

- Kukongviriyapan, U., Pannangpetch, P., Kukongviriyapan, V., Donpunha, W., Sompamit, K. & Surawattanawan, P. (2014). Curcumin protects against cadmium-induced vascular dysfunction, hypertension and tissue cadmium accumulation in mice. *Nutrients*, 6(3), 1194-1208. <https://doi.org/10.3390/nu6031194>
- Kukongviriyapan, U., Apaijit, K. & Kukongviriyapan, V. (2016). Oxidative Stress and Cardiovascular Dysfunction Associated with Cadmium Exposure: Beneficial Effects of Curcumin and Tetrahydrocurcumin. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 239(1), 25-38. <https://doi.org/10.1620/tjem.239.25>
- Kumar, A., Kumar, A., MMS, C.P., Chaturvedi, A.K., Shabnam, A.A., Subrahmanyam, G., Mondal, R., Gupta, D.K., Malyan, S.K., Kumar, S.S., Khan, S.A. & Yadav, K.K. (2020). Lead Toxicity: Health Hazards, Influence on Food Chain, and Sustainable Remediation Approaches. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), 2179. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072179>
- Kutlubay, R., Oğuz, E.O., Güven, C., Can, B., Sinik, Z. & Tuncay, O.L. (2007). Histological and ultrastructural evidence for protective effects on aluminium-induced kidney damage by intraperitoneal administration of alpha-tocopherol. *International Journal of Toxicology*, 26(2), 95-101. <https://doi.org/10.1080/10915810701221173>
- Lakka, N., Pai, B., Mani, M.S. & Dsouza, H.S. (2023). Potential diagnostic biomarkers for lead-induced hepatotoxicity and the role of synthetic chelators and bioactive compounds. *Toxicology Research*, 12(2), 178-188. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfad014>
- Lang, E. and Lang, F. (2015). Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: the suicidal erythrocyte death. *BioMed Research International*, 2015, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2015/513518>
- Langelueddecke, C., Lee, W.K. & Thévenod, F. (2014). Differential transcytosis and toxicity of the hNGAL receptor ligands cadmium-metallothionein and cadmium-phytochelatin in colon-like Caco-2 cells: Implications for in vivo cadmium toxicity. *Toxicology Letters*, 226(2), 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.01.049>
- Lamas, G.A., Navas-Acien, A., Mark, D.B. & Lee, K.L. (2016). Heavy Metals, Cardiovascular Disease, and the Unexpected Benefits of Chelation Therapy. *The Journal of Toxicological Sciences*, 46(7), 319-328. <https://doi.org/10.2131/jts.46.319>
- Lau, A., Whitman, S.A., Jaramillo, M.C. & Zhang, D.D. (2013). Arsenic-mediated activation of the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 27(2), 99-105. <https://doi.org/10.1002/jbt.21463>
- Lee, B.K. and Kim, Y. (2012). Iron deficiency is associated with increased levels of blood cadmium in the Korean general population: Analysis of 2008–2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environmental Research*, 112, 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.10.013>
- Lee, B.K., Kim, S.H., Kim, N.S., Ham, J.O. & Kim, Y. (2014). Iron deficiency increases blood cadmium levels in adolescents surveyed in KNHANES 2010-2011. *Biological Trace Element Research*, 159, 52-58. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9982-y>

- Lee, Y.H. (2018). An overview of meta-analysis for clinicians. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(2), 277-283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.195>
- Lemire, J., Mailloux, R., Darwich, R., Auger, C. & Appanna, V.D. (2011). The disruption of L-carnitine metabolism by aluminum toxicity and oxidative stress promotes dyslipidemia in human astrocytic and hepatic cells. *Toxicology Letters*, 203(3), 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.019>
- Li, W.F., Pan, M.H., Chung, M.C., Ho, C.K. & Chuang, H.Y. (2006). Lead exposure is associated with decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity and genotypes. *Environmental Health Perspectives*, 114(8), 1233-1236. <https://doi.org/10.1289/ehp.9163>
- Lin, C.Y., Hsiao, W.C., Huang, C.J., Kao, C.F. & Hsu, G.S. (2013). Heme oxygenase-1 induction by the ROS-JNK pathway plays a role in aluminum-induced anemia. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 128, 221-228. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.07.026>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.repcc.2021.07.031>
- Liu, F. and Jan, K.Y. (2000). DNA damage in arsenite- and cadmium-treated bovine aortic endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(1), 55-63. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00196-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(99)00196-3)
- Liu, J., Qu, W. & Kadiiska, M.B. (2009). Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 209-214. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.01.029>
- Liu, C.M., Zheng, Y.L., Lu, J., Zhang, Z.F., Fan, S.H., Wu, D.M. & Ma, J.Q. (2010). Quercetin protects rat liver against lead-induced oxidative stress and apoptosis. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29(2), 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.12.006>
- Liu, W., Xu, Z., Yang, H., Deng, Y., Xu, B. & Wei, Y. (2011). The protective effects of tea polyphenols and schisandrin B on nephrotoxicity of mercury. *Biological Trace Element Research*, 143(3), 1651-1665. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-8996-y>
- Liu, C.M., Ma, J.Q. & Sun, Y.Z. (2012). Puerarin protects the rat liver against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(6), 575-582. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.11.016>
- Liu, G., Wang, Z.K., Wang, Z.Y., Yang, D.B., Liu, Z.P. & Wang, L. (2015). Mitochondrial permeability transition and its regulatory components are implicated in apoptosis of primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead. *Archives of Toxicology*, 90(5), 1193-1209. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1547-0>
- Liu, W., Xu, Z., Li, H., Guo, M., Yang, T., Feng, S., Xu, B. & Deng, Y. (2017). Protective effects of curcumin against mercury-induced hepatic injuries in rats, involvement of oxidative stress antagonism, and Nrf2-ARE pathway activation. *Human and Experimental Toxicology*, 36(9), 949-966. <https://doi.org/10.1177/0960327116677355>

- Liu, C., Zhu, Y., Lu, Z., Guo, W., Tumen, B., He, Y., Chen, C., Hu, S., Xu, K., Wang, Y., Li, L. & Li, S. (2019). Cadmium Induces Acute Liver Injury by Inhibiting Nrf2 and the Role of NF- κ B, NLRP3, and MAPKs Signaling Pathway. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1), 138. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010138>
- Livingston, M., Messina, J., Dellinger, T., Holder, R. & Hyde, J. (2008). Meta-analysis: an introduction into a research process. *Special Care in Dentistry*, 28(4), 125-130. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2008.00033.x>
- Long, M., Liu, Y., Cao, Y., Wang, N., Dang, M. & He, J. (2016). Proanthocyanidins Attenuation of Chronic Lead-Induced Liver Oxidative Damage in Kunming Mice via the Nrf2/ARE Pathway. *Nutrients*, 8(10), 656. <https://doi.org/10.3390/nu8100656>
- Long, Z., Huang, Y., Zhang, W., Shi, Z., Yu, D., Chen, Y., Liu, C. & Wang, R. (2021). Effect of different industrial activities on soil heavy metal pollution, ecological risk, and health risk. *Environmental Monitoring and Assessment*, 193(1), 20. <https://doi.org/10.1007/s10661-020-08807-z>
- López, E., Arce, C., Oset-Gasque, M.J., Cañadas, S. & González, M.P. (2006). Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(6), 940-951. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.062>
- Lopes, A.C., Peixe, T.S., Mesas, A.E. & Paoliello, M.M. (2016). Lead Exposure and Oxidative Stress: A Systematic Review. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 239, 193-238. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20013-2_3
- Lund, B.O., Miller, D.M. & Woods, J.S. (1991). Mercury-induced H₂O₂ production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochemical Pharmacology*, 42, S181-S187. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90408-W](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90408-W)
- Lupescu, A., Shaik, N., Jilani, K., Zelenak, C., Lang, E., Pasham, V., Zbidah, M., Plate, A., Bitzer, M., Föller, M., Qadri, S.M. & Lang, F. (2012). Enhanced erythrocyte membrane exposure of phosphatidylserine following sorafenib treatment: an in vivo and in vitro study. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2012(30), 876-888. <https://doi.org/10.1159/000341465>
- Lupescu, A., Bissinger, R., Goebel, T., Salker, M.S., Alzoubi, K., Liu, G., Chirigiu, L., Mack, A.F., Qadri, S.M. & Lang, F. (2015). Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 36(2), 773-783. <https://doi.org/10.1159/000430137>
- Lustberg, M. and Silbergeld, E. (2002). Blood lead levels and mortality. *Archives of Internal Medicine*, 162(21), 2443-2449. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.21.2443>
- Machoń-Grecka, A., Dobrakowski, M., Kasperczyk, A., Birkner, E. & Kasperczyk, S. (2020). Angiogenesis and lead (Pb): is there a connection? *Drug and Chemical Toxicology*. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1734607>
- Magos, L., Clarkson, T.W. & Allen, J. (1978). The interrelationship between non-protein bound thiols and the biliary excretion of methylmercury. *Biochemical Pharmacology*, 27(18), 2203-2208. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(78\)90078-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(78)90078-3)

- Mahieu, S., del Carmen Contini, M., Gonzalez, M., Millen, N. & Elias, M.M. (2000). Aluminum toxicity. Hematological effects. *Toxicology Letters*, 111, 235–242.
- Mahieu, S.T., Navoni, J., Millen, N., del Carmen Contini, M., Gonzalez, M. & Elías, M.M. (2004). Effects of aluminum on phosphate metabolism in rats: a possible interaction with vitamin D3 renal production. *Archives of Toxicology*, 78(11), 609-616. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0579-7>
- Mahieu, S., Millen, N., Contini Mdel, C., Gonzalez, M., Molinas, S.M. & Elías, M.M. (2006). Urinary concentrating mechanism and Aquaporin-2 abundance in rats chronically treated with aluminum lactate. *Toxicology*, 223(3), 209-218. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.03.018>
- Mahieu, S., Contini Mdel, C., González, M. & Millen, N. (2009). Melatonin reduces oxidative damage induced by aluminium in rat kidney. *Toxicology Letters*, 190(1), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.06.852>
- Mahmud, H., Föller, M. & Lang, F. (2009). Arsenic-induced suicidal erythrocyte death. *Archives of Toxicology*, 83(2), 107-113. <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0338-2>
- Majumder, S., Muley, A., Kolluru, G.K., Saurabh, S., Tamilarasan, K.P., Chandrasekhar, S., Reddy, H.B., Purohit, S. & Chatterjee S. (2008). Cadmium reduces nitric oxide production by impairing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Biochemistry and Cell Biology*, 86(1), 1-10. <https://doi.org/10.1139/o07-146>
- Mailloux, R., Lemire, J. & Appanna, V. (2007). Aluminum-induced mitochondrial dysfunction leads to lipid accumulation in human hepatocytes: a link to obesity. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 20(5), 627-638. <https://doi.org/10.1159/000107546>
- Mailloux, R.J., Lemire, J. & Appanna, V.D. (2011). Hepatic response to aluminum toxicity: dyslipidemia and liver diseases. *Experimental Cell Research*, 317(16), 2231-2238. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.07.009>
- Maret, W. (2017). The Bioinorganic Chemistry of Lead in the Context of Its Toxicity. *Metal Ions in Life Sciences*, 17, 1–20. <https://doi.org/10.1515/9783110434330-001>
- Margrete Meltzer, H., Lise Brantsæter, A., Borch-Johnsen, B., Ellingsen, D.G., Alexander, J., Thomassen, Y., Stigum, H. & Ydersbond, T.A. (2010). Low iron stores are related to higher blood concentrations of manganese, cobalt and cadmium in non-smoking, Norwegian women in the HUNT 2 study. *Environmental Research*, 110(5), 497-504. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.03.006>
- Martinez, C.S., Piagette, J.T., Escobar, A.G., Martín, Á., Palacios, R., Peçanha, F.M., Vassallo, D.V., Exley, C., Alonso, M.J., Miguel, M., Salaices, M. & Wiggers, G.A. (2017). Aluminum exposure at human dietary levels promotes vascular dysfunction and increases blood pressure in rats: A concerted action of NAD(P)H oxidase and COX-2. *Toxicology*, 390, 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.08.004>
- Martínez-Castillo, M., García-Montalvo, E.A., Arellano-Mendoza, M.G., Sánchez-Peña, L.D.C., Soria Jasso, L.E., Izquierdo-Vega, J.A., Valenzuela, O.L. & Hernández-Zavala, A. (2021). Arsenic exposure and non-carcinogenic health effects. *Human & Experimental Toxicology*, 40(12S), S826-S850. <https://doi.org/10.1177/09603271211045955>

- Mason, H.J., Davison, A.G., Wright, A.L., Guthrie, C.J., Fayers, P.M., Venables, K.M., Smith, N.J., Chettle, D.R., Franklin, D.M., Scott, M.C., Holden, H., Gompertz, D. & Newman-Taylor, A.J. (1988). Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 45(12), 793-802. <https://doi.org/10.1136/oem.45.12.793>
- Mathews, V.V., Binu, P., Sauganth Paul, M.V., Abhilash, M., Manju, A. & Harikumar Nair, R. (2012). Hepatoprotective efficacy of curcumin against arsenic trioxide toxicity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, S706-S711.
- Matović, V., Buha, A., Bulat, Z. & Dukić-Ćosić, D. (2011). Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. *Arh Hig Rada Toksikol*, 62(1), <https://doi.org/10.2478/10004-1254-62-2011-2075>
- McKie, A.T., Barrow, D., Latunde-Dada, G.O., Rolfs, A., Sager, G., Mudaly, E., Mudaly, M., Richardson, C., Barlow, D., Bomford, A., Peters, T.J., Raja, K.B., Shirali, S., Hediger, M.A., Farzaneh, F. & Simpson, R.J. (2001). *Science*, 291(5509), 1755-1759. <https://doi.org/10.1126/science.1057206>
- Medda, N., De, S.K. & Maiti, S. (2021). Different mechanisms of arsenic related signaling in cellular proliferation, apoptosis and neo-plastic transformation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208(111752), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111752>
- Messner, B., Knoflach, M., Seubert, A., Ritsch, A., Pfaller, K., Henderson, B., Shen, Y.H., Zeller, I., Willeit, J., Laufer, G., Wick, G., Kiechl, S. & Bernhard, D. (2009). Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and in vivo relevance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(9), 1392-1398. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.190082>
- Messner, B. and Bernhard, D. (2010). Cadmium and cardiovascular diseases: cell biology, pathophysiology, and epidemiological relevance. *Biometals*, 23(5), 811-822. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9314-4>
- Mezynska, M. and Brzóska, M.M. (2018). Environmental exposure to cadmium-a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(4), 3211-3232. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0827-z>
- Mieiro, C.L., Bervoets, L., Joosen, S., Blust, R., Duarte, A.C., Pereira, M.E. & Pacheco, M. (2011). Metallothioneins failed to reflect mercury external levels of exposure and bioaccumulation in marine fish – Considerations on tissue and species specific responses. *Chemosphere*, 85(1), 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.05.034>
- Mikolajewicz, N. and Komarova, S.V. (2019). Meta-Analytic Methodology for Basic Research: A Practical Guide. *Frontiers in Physiology*, 10(203), 1-20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00203>
- Min, K.S., Ueda, H., Kihara, T. & Tanaka, K. (2008). Increased hepatic accumulation of ingested Cd is associated with upregulation of several intestinal transporters in mice fed diets deficient in essential metals. *Toxicological Sciences*, 106(1), 284-289. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn146>
- Min, K.S., Sano, E., Ueda, H., Sakazaki, F., Yamada, K., Takano, M. & Tanaka, K. (2015). Dietary Deficiency of Calcium and/or Iron, an Age-Related Risk Factor for Renal Accumulation of

- Cadmium in Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38(10), 1557-1563. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00341>
- Mishra, M., Nichols, L., Dave, A.A., Pittman, E.H., Cheek, J.P., Caroland, A.J.V, Lotwala, P., Drummond, J. & Bridges, C.C. (2022). Molecular Mechanisms of Cellular Injury and Role of Toxic Heavy Metals in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11105. <https://doi.org/10.3390/ijms231911105>
- Mitra, P., Sharma, S., Purohit, P. & Sharma, P. (2017). Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54(7-8), 506-528. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1408562>
- Mohammadi-Bardbori, A. and Rannug, A. (2014). Arsenic, cadmium, mercury and nickel stimulate cell growth via NADPH oxidase activation. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.034>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moon, M.K., Lee, I., Lee, A., Park, H., Kim, M.J., Kim, S., Cho, Y.H., Hong, S., Yoo, J., Cheon, G.J., Choi, K., Park, Y.J. & Park, J. (2022). Lead, mercury, and cadmium exposures are associated with obesity but not with diabetes mellitus: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Environmental Research*, 204, 111888. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111888>
- Moroni-González, D., Sarmiento-Ortega, V.E., Diaz, A., Brambila, E. & Treviño, S. (2023). Pancreas-Liver-Adipose Axis: Target of Environmental Cadmium Exposure Linked to Metabolic Diseases. *Toxics*, 11(3), <https://doi.org/10.3390/toxics11030223>
- Mousa, S.A. (2004). Expression of adhesion molecules during cadmium hepatotoxicity. *Life Sciences*, 75(1), 93-105. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.12.010>
- Mozaffarian, D., Shi, P., Morris, J.S., Spiegelman, D., Grandjean, P., Siscovick, D.S., Willett, W.C. & Rimm, E.B. (2011). Mercury exposure and risk of cardiovascular disease in two U.S. cohorts. *The New England Journal of Medicine*, 364(12), 1116-1125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006876>
- Muñoz M., Villar I. and García-Erce, J.A. (2009). An update on iron physiology. *World Journal of Gastroenterology*, 15(37), 4617-4626. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4617>
- Muzaffar, S., Khan, J., Srivastava, R., Gorbatyuk, M.S. & Athar, M. (2023). Mechanistic understanding of the toxic effects of arsenic and warfare arsenicals on human health and environment. *Cell Biology and Toxicology*, 39(1), 85-110. <https://doi.org/10.1007/s10565-022-09710-8>
- Nabil, A., Elshemy, M.M., Asem, M. & Gomaa, H.F. (2020). Effect of DPPD on Mercury Chloride-Induced Hepatorenal Toxicity in Rats. *Journal of Toxicology*, 2020, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/4127284>

- Nagajyoti, P.C., Lee, K.D. & Sreekanth, T.V.M. (2010). Heavy metals, occurrence and toxicity for plants: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 8, 199–216. <https://doi.org/10.1007/s10311-010-0297-8>
- Naija, A. and Yalçın, H.C. (2023). Evaluation of cadmium and mercury on cardiovascular and neurological systems: Effects on humans and fish. *Toxicology Reports*, 10, 498-508. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.04.009>
- Nakagawa, H., Nishijo, M., Morikawa, Y., Tabata, M., Senma, M., Kitagawa, Y., Kawano, S., Ishizaki, M., Sugita, N., Nishi, M., Kido, T. & Nogawa, K. (1993). Urinary beta 2-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area. *Archives of Environmental Health*, 48(6), 428-435. <https://doi.org/10.1080/00039896.1993.10545965>
- Naranmandura, H., Xu, S., Sawata, T., Hao, W.H., Liu, H., Bu, N., Ogra, Y., Lou, Y.J. & Suzuki, N. (2011). Mitochondria are the main target organelle for trivalent monomethylarsonous acid (MMA(III))-induced cytotoxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 24(7), 1094-1103. <https://doi.org/10.1021/tx200156k>
- Naranmandura, H., Xu, S., Koike, S., Pan, L.Q., Chen, B., Wang, Y.W., Rehman, K., Wu, B., Chen, Z. & Suzuki, N. (2012). The endoplasmic reticulum is a target organelle for trivalent dimethylarsinic acid (DMA(III))-induced cytotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 260(3), 241-249. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.02.017>
- Navarro-Moreno, L.G., Quintanar-Escorza, M.A., González, S., Mondragón, R., Cerbón-Solorzáno, J., Valdés, J. & Calderón-Salinas, J.V. (2009). Effects of lead intoxication on intercellular junctions and biochemical alterations of the renal proximal tubule cells. *Toxicology in Vitro*, 23(7), 1298-1304. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.07.020>
- Navas-Acien, A., Selvin, E., Sharrett, A.R., Calderon-Aranda, E., Silbergeld, E. & Guallar, E. (2004). Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation*, 109(25), 3196-3201. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130848.18636.B2>
- Navas-Acien, A., Tellez-Plaza, M., Guallar, E., Muntner, P., Silbergeld, E., Jaar, B. & Weaver, V. (2009). Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *American Journal of Epidemiology*, 170(9), 1156-1164. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp248>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9343-z>
- Niu, Q. (2018). Overview of the Relationship Between Aluminum Exposure and Human Health. *Neurotoxicity of aluminum* (ss. 1-31). Singapore: Springer.
- Niwa, A. and Suzuki, A. (1982). Effects of cadmium on the tension of isolated rat aorta (a possible mechanism for cadmium-induced hypertension). *The Journal of Toxicological Sciences*, 7(1), 51-60. <https://doi.org/10.2131/jts.7.51>
- Nogawa, K., Yamada, Y., Honda, R., Tsuritani, I., Kobayashi, E. & Ishizaki, M. (1984a). Copper and zinc levels in serum and urine of cadmium-exposed people with special reference to renal tubular damage. *Environmental Research*, 33(1), 29-38. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(84\)90005-7](https://doi.org/10.1016/0013-9351(84)90005-7)

- Nogawa, K., Kobayashi, E., Yamada, Y., Honda, R., Kido, T., Tsuritani, I. & Ishizaki, M. (1984b). Parathyroid hormone concentration in the serum of people with cadmium-induced renal damage. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 54(3), 187-193. <https://doi.org/10.1007/BF00379048>
- Nogawa, K. and Kido, T. (1993). Biological monitoring of cadmium exposure in itai-itai disease epidemiology. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65(1 Suppl), S43-S46. <https://doi.org/10.1007/BF00381306>
- Nordberg, G.F. (2009). Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.015>
- Normand, S.L. (1999). Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statistics in Medicine*, 18(3), 321-359.
- Nour-Eldein, N.H., Hassanin, E.A. & El-Sayed, W.M. (2018). Mitigation of Acute Aluminum Toxicity by Sodium Selenite and N-Acetylcysteine in Adult Male Rats. *Biological Trace Element Research*, 183(1), 128-137. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1126-8>
- Nurchi, V.M., Djordjevic, A.B., Crisponi, G., Alexander, J., Bjørklund, G. & Aaseth, J. (2020). Arsenic Toxicity: Molecular Targets and Therapeutic Agents. *Biomolecules*, 10(2), 235. <https://doi.org/10.3390/biom10020235>
- Obafemi, T.O. (2022). Gallic and Hesperidin Ameliorate Electrolyte Imbalances in AlCl₃-Induced Nephrotoxicity in Wistar Rats. *Biochemistry Research International*, 2022, 6151684. <https://doi.org/10.1155/2022/6151684>
- Odewumi, C.O., Buggs, R., Badisa, V.L., Latinwo, L.M., Badisa, R.B., Ikediobi, C.O., Darling-Reed, S.F. & Owens, M.A. (2011). Mitigative action of monoisoamyl-2,3-dimercaptosuccinate (MiADMS) against cadmium-induced damage in cultured rat normal liver cells. *Toxicology in Vitro*, 25(8), 1733-1739. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.08.013>
- Oldereid, N.B., Thomassen, Y., Attramadal, A., Olaisen, B. & Purvis, K. (1993). Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *Journal of Reproduction and Fertility*, 99(2), 421-425. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0990421>
- Orisakwe, O.E., Nwachukwu, E., Osadolor, H.B., Afonne, O.J. & Okocha, C.E. (2007). Liver and kidney function tests amongst paint factory workers in Nkpor, Nigeria. *Toxicology and Industrial Health*, 23(3), 161-165. <https://doi.org/10.1177/0748233707081908>
- Orr, S.E. and Bridges, C.C. (2017). Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 1039. <https://doi.org/10.3390/ijms18051039>
- Othman, M.S., Fareid, M.A., Abdel Hameed, R.S. & Abdel Moneim, A.E. (2020). The Protective Effects of Melatonin on Aluminum-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 7375136. <https://doi.org/10.1155/2020/7375136>
- Ott, M., Gogvadze, V., Orrenius, S. & Zhivotovsky, B. (2007). Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis*, 12(5), 913-922. <https://doi.org/10.1007/s10495-007-0756-2>

- Özbolat, G. ve Tuli, A. (2016). Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Archives Medical Review Journal*, 25(4), 502-521. <https://doi.org/10.17827/aktd.253562>
- Pachauri, V., Dubey, M., Yadav, A., Kushwaha, P. & Flora, S.J. (2012). Monensin potentiates lead chelation efficacy of MiADMSA in rat brain post chronic lead exposure. *Food and Chemical Toxicology*, 50(12), 4449-4460. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.059>
- Pallet, N., Chauvet, S., Chassé, J.F., Vincent, M., Avillach, P., Levi, C., Meas-Yedid, V., Olivo-Marin, J.C., Nga-Matsogo, D., Beaune, P., Thervet, E. & Karras, A. (2014). Urinary retinol binding protein is a marker of the extent of interstitial kidney fibrosis. *PLoS One*, 9(1), e84708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084708>
- Palmeira, C.M. and Madeira, V.M.C. (1997). Mercuric chloride toxicity in rat liver mitochondria and isolated hepatocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 3(3), 229-235. [https://doi.org/10.1016/S1382-6689\(97\)00018-5](https://doi.org/10.1016/S1382-6689(97)00018-5)
- Park, J.D., Cherrington, N.J. & Klaassen, C.D. (2002). Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. *Toxicological Sciences*, 68(2), 288-294. <https://doi.org/10.1093/toxsci/68.2.288>
- Park, E., Kim, J., Kim, B. & Park, E.Y. (2021). Association between environmental exposure to cadmium and risk of suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Chemosphere*, 266, 128947. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128947>
- Paschal, D.C., Burt, V., Caudill, S.P., Gunter, E.W., Pirkle, J.L., Sampson, E.J., Miller, D.T., Jackson, R.J. (2000). Exposure of the U.S. population aged 6 years and older to cadmium: 1988-1994. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38(3), 377-383. <https://doi.org/10.1007/s002449910050>
- Peana, M., Pelucelli, A., Chasapis, C.T., Perlepes, S.P., Bekiari, V., Medici, S. & Zoroddu, M.A. (2023). Biological Effects of Human Exposure to Environmental Cadmium. *Biomolecules*, 13(1), 36. <https://doi.org/10.3390/biom13010036>
- Perrelli, M., Wu, R., Liu, D.J., Lucchini, R.G., Del Bosque-Plata, L., Vergare, M.J., Akhter, M.P., Ott, J. & Gagnoli, C. (2022). Heavy metals as risk factors for human diseases - a Bayesian network approach. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(24), 9275-9310. https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30681
- Piomelli, S. (2002). Childhood lead poisoning. *Pediatric Clinics of North America*, 49(6), 1285-1304. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(02\)00097-4](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(02)00097-4)
- Pizzino, G., Irrera, N., Bitto, A., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Aliquò, F., Minutoli, L., De Ponte, C., D'andrea, P., Squadrito, F. & Altavilla, D. (2017). Cadmium-Induced Oxidative Stress Impairs Glycemic Control in Adolescents. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 6341671. <https://doi.org/10.1155/2017/6341671>
- Poliandri, A.H., Machiavelli, L.I., Quinteros, A.F., Cabilla, J.P. & Duvilanski, B.H. (2006). Nitric oxide protects the mitochondria of anterior pituitary cells and prevents cadmium-induced cell death by reducing oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine*, 40(4), 679-688. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.021>

- Pollack, A.Z., Sjaarda, L., Ahrens, K.A., Mumford, S.L., Browne, R.W., Wactawski-Wende, J. & Schisterman, E.F. (2014). Association of cadmium, lead and mercury with paraoxonase 1 activity in women. *PLoS One*, 9(3), e92152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092152>
- Ponce-Canchihuamán, J.C., Pérez-Méndez, O., Hernández-Muñoz, R., Torres-Durán, P.V. & Juárez-Oropeza, M.A. (2010). Protective effects of *Spirulina maxima* on hyperlipidemia and oxidative-stress induced by lead acetate in the liver and kidney. *Lipids in Health and Disease*, 9,35. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-35>
- Poręba, R., Gać, P., Poręba, M. & Andrzejak, R. (2011). Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 31(2), 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2010.12.002>
- Pourahmad, J., O'Brien, P.J., Jokar, F. & Daraei, B. (2003). Carcinogenic metal induced sites of reactive oxygen species formation in hepatocytes. *Toxicology in Vitro*, 17(5), 803-810. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(03\)00123-1](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(03)00123-1)
- Pourahmad, J., Rabiei, M., Jokar, F. & O'brien, P.J. (2005). A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for chromate and arsenite. *Toxicology*, 206(3), 449-460. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.08.002>
- Pratish, A., Kumar, A. & Hu, Z. (2018). Adverse effect of heavy metals (As, Pb, Hg, and Cr) on health and their bioremediation strategies: a review. *International Microbiology*, 21(3), 97-106. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0012-3>
- Prokopowicz, A., Sobczak, A., Szula-Chraplewska, M., Zaciera, M., Kurek, J. & Szołtysek-Bołdys, I. (2017). Effect of occupational exposure to lead on new risk factors for cardiovascular diseases. *Occupational and Environmental Medicine*, 74(5), 366-373. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103996>
- Prozialeck, W.C. (2000). Evidence That E-Cadherin May Be a Target for Cadmium Toxicity in Epithelial Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 164(3), 231-249. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8905>
- Prozialeck, W.C., Edwards, J.R. & Woods, J.M. (2006). The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sciences*, 79(16), 1493-1506. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.05.007>
- Prozialeck, W.C., Vaidya, V.S., Liu, J., Waalkes, M.P., Edwards, J.R., Lamar, P.C., Bernard, A.M., Dumont, X. & Bonventre, J.V. (2007). Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney International*, 72(8), 985-993. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002467>
- Prozialeck, W.C. and Edwards, J.R. (2010). Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. *Biometals*, 23, 793–809. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9288-2>
- Prozialeck, W.C. and Edwards, J.R. (2012) Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 343(1), 2-12. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.166769>

- Qian, Y., Castranova, V. & Shi, X. (2003). New perspectives in arsenic-induced cell signal transduction. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 96(2), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(03\)00235-6](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(03)00235-6)
- Raeeszadeh, M., Moradi, M., Ayar, P. & Akbari, A. (2021). The Antioxidant Effect of Medicago sativa L. (Alfalfa) Ethanolic Extract against Mercury Chloride (HgCl₂) Toxicity in Rat Liver and Kidney: An In Vitro and In Vivo Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2021/8388002>
- Rahaman, M.S., Rahman, M.M., Mise, N., Sikder, M.T., Ichihara, G., Uddin, M.K., Kurasaki, M. & Ichihara, S. (2021). Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management. *Environmental Pollution*, 289, 117940. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117940>
- Rahimzadeh, M.R., Rahimzadeh, M.R., Kazemi, S., Amiri, R.J., Pirzadeh, M. & Moghadamnia, A.A. (2022). Aluminum Poisoning with Emphasis on Its Mechanism and Treatment of Intoxication. *Emergency Medicine International*, 2022, 1480553. <https://doi.org/10.1155/2022/1480553>
- Rahman, Z. and Singh, V.P. (2019). The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. *Environmental Monitoring and Assessment*, 191(7), 419. <https://doi.org/10.1007/s10661-019-7528-7>
- Rajak, C., Singh, N. & Parashar, P. (2020). Metal toxicity and natural antidotes: prevention is better than cure. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(35), 43582-43598. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10783-3>
- Rajakumar, S., Abhishek, A., Selvam, G.S. & Nachiappan, V. (2020). Effect of cadmium on essential metals and their impact on lipid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Stress and Chaperones*, 25(1), 19-33. <https://doi.org/10.1007/s12192-019-01058-z>
- Rana, M.N., Tangpong, J. & Rahman, M.M. (2018). Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic- induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicology Reports*, 5, 704-713. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.05.012>
- Rana, A., Samtiya, M., Dhewa, T., Mishra, V. & Aluko, R.E. (2022). Health benefits of polyphenols: A concise review. *Journal of Food Biochemistry*, 46(10), e14264. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14264>
- Rani, A., Kumar, A., Lal, A. & Pant, M. (2014). Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. *International Journal of Environmental Health Research*, 24(4), 378-399. <https://doi.org/10.1080/09603123.2013.835032>
- Rastogi, S.K. (2008). Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 12(3), 103–106. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.44689>
- Reeves, P.G. and Chaney, R.L. (2004). Marginal nutritional status of zinc, iron, and calcium increases cadmium retention in the duodenum and other organs of rats fed rice-based diets. *Environmental Research*, 96(3), 311-322. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.02.013>

- Refsvik, T. and Norseth, T. (1975). Methyl mercuric compounds in rat bile. *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, 36(1), 67-78. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1975.tb00772.x>
- Refsvik, T. (1978). Excretion of methyl mercury in rat bile: the effect of diethylmaleate, cyclohexene oxide and acrylamide. *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, 42(2), 135-141. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1978.tb02181.x>
- Renu, K., Mukherjee, A.G., Wanjari, U.R., Vinayagam, S., Veeraraghavan, V.P., Vellingiri, B., George, A., Lagoa, R., Sattu, K., Dey, A. & Gopalakrishnan, A.V. (2022). Misuse of Cardiac Lipid upon Exposure to Toxic Trace Elements-A Focused Review. *Molecules*, 27(17), 5657. <https://doi.org/10.3390/molecules27175657>
- Revis, N.W., Zinsmeister, A.R. & Bull, R. (1981). Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(10), 6494-6498. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.10.6494>
- Riihimäki, V. and Aitio, A. (2012). Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective. *Critical Reviews in Toxicology*, 42(10), 827-853. <https://doi.org/10.3109/10408444.2012.725027>
- Rikans, L.E. and Yamano, T. (2000). Mechanisms of Cadmium-Mediated Acute Hepatotoxicity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 14(2), 110-117. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0461\(2000\)14:2<110::aid-jbt7>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0461(2000)14:2<110::aid-jbt7>3.0.co;2-j)
- Rinaldi, M., Micali, A., Marini, H., Adamo, E.B., Puzzolo, D., Pisani, A., Trichilo, V., Altavilla, D., Squadrito, F. & Minutoli, L. (2017). Cadmium, Organ Toxicity and Therapeutic Approaches: A Review on Brain, Kidney and Testis Damage. *Current Medicinal Chemistry*, 24(35), 3879-3893. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170801101448>
- Rogalska, J., Brzóska, M.M., Roszczenko, A. & Moniuszko-Jakoniuk, J. (2009). Enhanced zinc consumption prevents cadmium-induced alterations in lipid metabolism in male rats. *Chemico-Biological Interactions*, 177(2), 142-152. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.09.011>
- Roggenbeck, B.A., Banerjee, M & Leslie, E.M. (2016). Cellular arsenic transport pathways in mammals. *Journal of Environmental Sciences*, 49, 38-58. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2016.10.001>
- Ronchetti, R., Zuurbier, M., Jesenak, M., Koppe, J.G., Ahmed, U.F., Ceccatelli, S. & Villa, M.P. (2006). Children's health and mercury exposure. *Acta Paediatrica*, 95(453), 36-44. <https://doi.org/10.1080/08035250600886157>
- Rosales-Cruz, P., Domínguez-Pérez, M., Reyes-Zárate, E., Bello-Monroy, O., Enríquez-Cortina, C., Miranda-Labra, R., Bucio, L., Gómez-Quiroz, L.E., Rojas-Del Castillo, E., Gutiérrez-Ruiz, M.C. & Souza-Arroyo, V. (2018). Cadmium exposure exacerbates hyperlipidemia in cholesterol-overloaded hepatocytes via autophagy dysregulation. *Toxicology*, 398-399, 41-51. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.02.007>
- Roshan, V.D., Assali, M., Moghaddam, A.H., Hosseinzadeh, M. & Myers, J. (2011). Exercise training and antioxidants: effects on rat heart tissue exposed to lead acetate. *International Journal of Toxicology*, 30(2), 190-196. <https://doi.org/10.1177/1091581810392809>

- Rosner, A.L. (2012). Evidence-based medicine: revisiting the pyramid of priorities. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*, 16(1), 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2011.05.003>
- Ryu, D.Y., Lee, S.J., Park, D.W., Choi, B.S., Klaassen, C.D. & Park, J.D. (2004). Dietary iron regulates intestinal cadmium absorption through iron transporters in rats. *Toxicology Letters*, 152(1), 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.03.015>
- Sabolić, I., Breljak, D., Skarica, M. & Herak-Kramberger, C.M. (2010). Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals*, 23(5), 897-926. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9351-z>
- Sajjad, S., Malik, H., Saeed, L., Hashim, I., Farooq, U. & Manzoor, F. (2019). Synergistic potential of propolis and vitamin e against sub-acute toxicity of AlCl₃ in albino mice: in vivo study. *Physiological Research*, 68(1), 67-74. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933863>
- Sakurai, M., Suwazono, Y., Nishijo, M., Nogawa, K., Watanabe, Y., Ishizaki, M., Morikawa, Y., Kido, T. & Nakagawa, H. (2021). Relationship between urinary β 2-microglobulin concentration and mortality in a cadmium-polluted area in Japan: A 35-year follow-up study. *Journal of Applied Toxicology*, 41(2), 224-232. <https://doi.org/10.1002/jat.4038>
- Salama, S.A., Arab, H.H., Hassan, M.H., Al Robaian, M.M. & Maghrabi, I.A. (2019). Cadmium-induced hepatocellular injury: Modulatory effects of γ -glutamyl cysteine on the biomarkers of inflammation, DNA damage, and apoptotic cell death. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 52, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.12.003>
- Salcedo-Bellido, I., Gómez-Peña, C., Pérez-Carrascosa, F.M., Vrhovnik, P., Mustieles, V., Echeverría, R., Fiket, Ž., Pérez-Díaz, C., Barrios-Rodríguez, R., Jiménez-Moleón, J.J. & Arrebola, J.P. (2021). Adipose tissue cadmium concentrations as a potential risk factor for insulin resistance and future type 2 diabetes mellitus in GraMo adult cohort. *Science of The Total Environment*, 780, 146359. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146359>
- Salehi, B., Mishra, A.P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P.V.T., Martins, N. & Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*, 6(3), 91. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>
- Sall, M.L., Diaw, A.K.D., Gningue-Sall, D., Efremova Aaron, S. & Aaron, J.J. (2020). Toxic heavy metals: impact on the environment and human health, and treatment with conducting organic polymers, a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(24), 29927-29942. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09354-3>
- Sanajou, S., Şahin, G. & Baydar, T. (2021). Aluminium in cosmetics and personal care products. *Journal of Applied Toxicology*, 41(11), 1704-1718. <https://doi.org/10.1002/jat.4228>
- Sanjeev, S., Bidanchi, R.M., Murthy, M.K., Gurusubramanian, G. & Roy, V.K. (2019). Influence of ferulic acid consumption in ameliorating the cadmium-induced liver and renal oxidative damage in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(20), 20631-20653. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05420-7>
- Sanyal, T., Bhattacharjee, P., Paul, S. & Bhattacharjee, P. (2020). Recent Advances in Arsenic Research: Significance of Differential Susceptibility and Sustainable Strategies for Mitigation. *Frontiers in Public Health*, 8, 464. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00464>

- Sargazi, M., Roberts, N.B. & Shenkin, A. (2001). In-vitro studies of aluminium-induced toxicity on kidney proximal tubular cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 87(1-2), 37-43. [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(01\)00312-9](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(01)00312-9)
- Sargazi, M., Shenkin, A. & Roberts, N.B. (2006). Aluminium-induced injury to kidney proximal tubular cells: Effects on markers of oxidative damage. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19(4), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2005.11.002>
- Sarihi, S., Niknam, M., Mahjour, S., Hosseini-Bensenjan, M., Moazzen, F., Soltanabadi, S. & Akbari, H. (2021). Toxic heavy metal concentrations in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *EXCLI Journal*, 20, 1571-1584. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3484>
- Satarug, S., Garrett, S.H., Sens, M.A. & Sens, D.A. (2010). Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 118(2), 182-190. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901234>
- Satarug, S. (2012). Long-term exposure to cadmium in food and cigarette smoke, liver effects and hepatocellular carcinoma. *Current Drug Metabolism*, 13(3), 257-271. <https://doi.org/10.2174/138920012799320446>
- Satarug, S. (2018). Dietary Cadmium Intake and Its Effects on Kidneys. *Toxics*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.3390/toxics6010015>
- Satarug, S., Vesey, D.A., Ruangyuttikarn, W., Nishijo, M., Gobe, G.C. & Phelps, K.R. (2019a). The Source and Pathophysiologic Significance of Excreted Cadmium. *Toxics*, 7(4), 55. <https://doi.org/10.3390/toxics7040055>
- Satarug, S., Boonprasert, K., Gobe, G.C., Ruenweerayut, R., Johnson, D.W., Na-Bangchang, K. & Vesey, D.A. (2019b). Chronic exposure to cadmium is associated with a marked reduction in glomerular filtration rate. *Toxics*, 12(4), 468-475. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy113>
- Satarug, S., Gobe, G.C., Vesey, D.A. & Phelps, K.R. (2020). Cadmium and Lead Exposure, Nephrotoxicity, and Mortality. *Toxics*, 8(4), 86. <https://doi.org/10.3390/toxics8040086>
- Satarug, S., Vesey, D.A. & Gobe, G.C. (2022a). Mitigation of Cadmium Toxicity through Modulation of the Frontline Cellular Stress Response. *Stresses*, 2(3), 355-372. <https://doi.org/10.3390/stresses2030025>
- Satarug, S., Gobe, G.C. & Vesey DA. (2022b). Multiple Targets of Toxicity in Environmental Exposure to Low-Dose Cadmium. *Toxics*, 10(8), 472. <https://doi.org/10.3390/toxics10080472>
- Satarug, S., Vesey, D.A., Khamphaya, T., Pouyfung, P., Gobe, G.C. & Yimthiang, S. (2023). Estimation of the Cadmium Nephrotoxicity Threshold from Loss of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria. *Toxics*, 11(9), 755. <https://doi.org/10.3390/toxics11090755>
- Schaefer, H.R., Dennis, S. & Fitzpatrick, S. (2020). Cadmium: Mitigation strategies to reduce dietary exposure. *Journal of Food Science*, 85(2), 260-267. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14997>
- Schneider, S.N., Liu, Z., Wang, B., Miller, M.L., Afton, S.E., Soleimani, M. & Nebert, D.W. (2014). Oral cadmium in mice carrying 5 versus 2 copies of the Slc39a8 gene: comparison of uptake,

- distribution, metal content, and toxicity. *International Journal of Toxicology*, 33(1), 14-20. <https://doi.org/10.1177/1091581813513530>
- Schramm, A., Matusik, P., Osmenda, G. & Guzik, T.J. (2012). Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascular Pharmacology*, 56(5-6), 216-231. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2012.02.012>
- Schwalfenberg, G.K. (2021). N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *Nutrition & Metabolism*, 2021, 9949453. <https://doi.org/10.1155/2021/9949453>
- Schwartz, J., Landrigan, P.J., Baker, E.L. Jr, Orenstein, W.A. & von Lindern, I.H. (1990). Lead-induced anemia: dose-response relationships and evidence for a threshold. *American Journal of Public Health*, 80(2), 165-168. <https://doi.org/10.2105/ajph.80.2.165>
- Sears, M.E. (2013). Chelation: harnessing and enhancing heavy metal detoxification--a review. *ScientificWorldJournal*, 2013, 219840. <https://doi.org/10.1155/2013/219840>
- Sethi, P., Jyoti, A., Hussain, E. & Sharma, D. (2009). Curcumin attenuates aluminium-induced functional neurotoxicity in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 93(1), 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.04.005>
- Shah, A., Jones, M.P. & Holtmann, G.J. (2020). Basics of meta-analysis. *Indian Journal of Gastroenterology*, 39(5), 503-513. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01107-x>
- Sharma, D.R., Sunkaria, A., Wani, W.Y., Sharma, R.K., Verma, D., Priyanka, K., Bal, A. & Gill, K.D. (2015). Quercetin protects against aluminium induced oxidative stress and promotes mitochondrial biogenesis via activation of the PGC-1 α signaling pathway. *Neurotoxicology*, 51, 116-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.10.002>
- Shi, H., Shi, X. & Liu, K.J. (2004). Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 255(1-2), 67-78. <https://doi.org/10.1023/b:mcbi.0000007262.26044.e8>
- Shi, Z., Taylor, A.W., Riley, M., Byles, J., Liu, J. & Noakes, M. (2018). Association between dietary patterns, cadmium intake and chronic kidney disease among adults. *Clinical Nutrition*, 37(1), 276-284. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.025>
- Shiek, S.S., Sajai, S.T. & Dsouza, H.S. (2023). Arsenic-induced toxicity and the ameliorative role of antioxidants and natural compounds. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 37(3), e23281. <https://doi.org/10.1002/jbt.23281>
- Shin, Y.J., Kim, J.J., Kim, Y.J., Kim, W.H., Park, E.Y., Kim, I.Y., Shin, H.S., Kim, K.S., Lee, E.K., Chung, K.H., Lee, B.M. & Kim, H.S. (2015). Protective Effects of Quercetin Against HgCl₂-Induced Nephrotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *Journal of Medicinal Food*, 18(5), 524-534. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3242>
- Shinkai, Y. and Kaji, T. (2012). Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(11), 1885-1891. <https://doi.org/10.1248/bpb.b212018>

- Simões, M.R., Ribeiro Júnior, R.F., Vescovi, M.V., de Jesus, H.C., Padilha, A.S., Stefanon, I., Vassallo, D.V., Salaices, M. & Fioresi, M. (2011). Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the renin-angiotensin system. *PLoS One*, 6(4), e18730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018730>
- Simons, T.J. and Pocock, G. (1987). Lead enters bovine adrenal medullary cells through calcium channels. *Journal of Neurochemistry*, 48(2), 383-389. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb04105.x>
- Singh, N., Kumar, A., Gupta, V.K. & Sharma, B. (2018). Biochemical and Molecular Bases of Lead-Induced Toxicity in Mammalian Systems and Possible Mitigations. *Chemical Research in Toxicology*, 31(10), 1009-1021. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00193>
- Sinicropi, M.S., Amantea, D., Caruso, A. & Saturnino, C. (2010). Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. *Archives of Toxicology*, 84(7), 501-520. <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0544-6>
- Sirot, V., Samieri, C., Volatier, J.L. & Leblanc, J.C. (2008). Cadmium dietary intake and biomarker data in French high seafood consumers. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18(4), 400-409. <https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500615>
- Sivaprasad, R., Nagaraj, M. & Varalakshmi, P. (2004). Combined efficacies of lipoic acid and 2,3-dimercaptosuccinic acid against lead-induced lipid peroxidation in rat liver. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(1), 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2003.09.001>
- Skoczynska, A. and Martynowicz, H. (2005). The impact of subchronic cadmium poisoning on the vascular effect of nitric oxide in rats. *Human & Experimental Toxicology*, 24(7), 353-361. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht536oa>
- Skröder, H., Hawkesworth, S., Kippler, M., El Arifeen, S., Wagatsuma, Y., Moore, S.E. & Vahter, M. (2015). Kidney function and blood pressure in preschool-aged children exposed to cadmium and arsenic- potential alleviation by selenium. *Environmental Research*, 140, 205-213. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.03.038>
- Smereczński, N.M. and Brzóška, M.M. (2023). Current Levels of Environmental Exposure to Cadmium in Industrialized Countries as a Risk Factor for Kidney Damage in the General Population: A Comprehensive Review of Available Data. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8413. <https://doi.org/10.3390/ijms24098413>
- Solenkova, N.V., Newman, J.D., Berger, J.S., Thurston, G., Hochman, J.S. & Lamas, G.A. (2014). Metal pollutants and cardiovascular disease: Mechanisms and consequences of exposure. *American Heart Journal*, 168(6), 812-822. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.007>
- Soodvilai, S., Nantavishit, J. & Muanprasat, C. (2011). Renal organic cation transporters mediated cadmium-induced nephrotoxicity. *Toxicology Letters*, 204(1), 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.04.005>
- Souza, V., Escobar, Mdel, C., Bucio, L., Hernández, E., Gómez-Quiroz, L.E. & Gutiérrez Ruiz, M.C. (2009). NADPH oxidase and ERK1/2 are involved in cadmium induced-STAT3 activation in HepG2 cells. *Toxicology Letters*, 187(3), 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.02.021>

- Souza-Arroyo, V., Fabián, J.J., Bucio-Ortiz, L., Miranda-Labra, R.U., Gomez-Quiroz, L.E. & Gutiérrez-Ruiz, M.C. (2022). The mechanism of the cadmium-induced toxicity and cellular response in the liver. *Toxicology*, 480, 153339. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153339>
- Soveri, I., Berg, U.B., Björk, J., Elinder, C.G., Grubb, A., Mejare, I., Sterner, G., Bäck, S.E. & SBU GFR Review Group. (2014). Measuring GFR: a systematic review. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(3), 411-424. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.010>
- Spiller, H.A. (2017). Rethinking mercury: the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity. *Clinical Toxicology*, 56(5), 313-326. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1400555>
- Spiteller, G. (1998). Linoleic acid peroxidation—the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein—and its relationship to chronic diseases. *Chemistry and Physics of Lipids*, 95(2), 105-162. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(98\)00091-7](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(98)00091-7)
- Stockwell, B.R. (2022). Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications. *Cell*, 185(14), 2401-2421. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003>
- Sudo, J., Hayashi, T., Terui, J., Soyama, M., Fukata, M. & Kakuno, K. (1994). Kinetics of Cd²⁺ in plasma, liver and kidneys after single intravenous injection of Cd-metallothionein-II. *European Journal of Pharmacology*, 270(2-3), 229-235. [https://doi.org/10.1016/0926-6917\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0926-6917(94)90067-1)
- Suljević, D., Islamagić, E., Čorbić, A., Fočak, M. & Filipić, F. (2020). Chronic cadmium exposure in Japanese quails perturbs serum biochemical parameters and enzyme activity. *Drug and Chemical Toxicology*, 43(1), 37-42. <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1614024>
- Sun, T.L., Liu, Z., Qi, Z.J., Huang, Y.P., Gao, X.Q. & Zhang, Y.Y. (2016). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates arsenic-induced cardiotoxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 93, 102-110. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.004>
- Sun, H., Wang, N., Chen, C., Nie, X., Han, B., Li, Q., Zhu, C., Chen, Y., Xia, F., Chen, Y., Zhai, H., Jiang, B., Hu, B. & Lu, Y. (2017). Cadmium exposure and its association with serum uric acid and hyperuricemia. *Scientific Reports*, 7(1), 550. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00661-3>
- Sun, J., Chen, Y., Wang, T., Ali, W., Ma, Y., Yuan, Y., Gu, J., Bian, J., Liu, Z. & Zou, H. (2023). Cadmium promotes nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting intercellular mitochondrial transfer. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 28(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00498-x>
- Suwazono, Y., Kido, T., Nakagawa, H., Nishijo, M., Honda, R., Kobayashi, E., Dochi, M. & Nogawa, K. (2009). Biological half-life of cadmium in the urine of inhabitants after cessation of cadmium exposure. *Biomarkers*, 14(2), 77-81. <https://doi.org/10.1080/13547500902730698>
- Szlacheta, Z., Wąsik, M., Machoń-Grecka, A., Kasperczyk, A., Dobrakowski, M., Bellanti, F., Szlacheta, P. & Kasperczyk, S. (2020). Potential Antioxidant Activity of Calcium and Selected Oxidative Stress Markers in Lead- and Cadmium-Exposed Workers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 8035631. <https://doi.org/10.1155/2020/8035631>
- Tang, D., Chen, X., Kang, R. & Kroemer, G. (2021). Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Research*, 31(2), 107-125. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00441-1>

- Tang, Y., Wang, H., Wang, Q. & Wang, X. (2023). Amelioration of cadmium cytotoxicity to human cells by nutrient cation contents and the building of a biotic ligand model. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 253, 114690. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114690>
- Tangahu, B.V., Sheikh Abdullah, S.R., Basri, H., Idris, M., Anuar, N. & Mukhlisin, M. (2011). A Review on Heavy Metals (As, Pb, and Hg) Uptake by Plants through Phytoremediation. *International Journal of Chemical Engineering*, 2011, 939161. <https://doi.org/10.1155/2011/939161>
- Tassi, C., Abbritti, G., Mancuso, F., Morucci, P., Feligioni, L. & Muzi, G. (2000). Activity and isoenzyme profile of N-acetyl- β -d-glucosaminidase in urine from workers exposed to cadmium. *Clinica Chimica Acta*, 299(1), 55-64. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(00\)00276-X](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(00)00276-X)
- Tawfik, G.M., Dila, K.A.S., Mohamed, M.Y.F., Tam, D.N.H., Kien, N.D., Ahmed, A.M. & Huy, N.T. (2019). A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Tropical Medicine and Health*, 47(46), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s41182-019-0165-6>
- Tchounwou, P.B., Ayensu, W.K., Ninashvili, N. & Sutton, D. (2003). Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environmental Toxicology*, 18(3), 149-175. <https://doi.org/10.1002/tox.10116>
- Tchounwou, P.B., Yedjou, C.G., Patlolla, A.K. & Sutton, D.J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *Clinical and environmental toxicologist* (ss. 133-164). Basel: Springer.
- Tchounwou, P.B., Yedjou, C.G., Udensi, U.K., Pacurari, M., Stevens, J.J., Patlolla, A.K., Noubissi, F. & Kumar, S. (2019). State of the science review of the health effects of inorganic arsenic: Perspectives for future research. *Environmental Toxicology*, 34(2), 188-202. <https://doi.org/10.1002/tox.22673>
- Thomas, D.J. and Smith, J.C. (1982). Effects of coadministered low-molecular-weight thiol compounds on short-term distribution of methyl mercury in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 62(1), 104-110. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(82\)90106-5](https://doi.org/10.1016/0041-008X(82)90106-5)
- Tietz, T., Lenzner, A., Kolbaum, A.E., Zellmer, S., Riebeling, C., Gürtler, R., Jung, C., Kappenstein, O., Tentschert, J., Giubudagian, 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>
- Tinkov, A.A., Skalny, A.V., Domingo, J.L., Samarghandian, S., Kirichuk, A.A. & Aschner, M. (2024). A review of the epidemiological and laboratory evidence of the role of aluminum exposure in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Environmental Research*, 242, 117740. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117740>
- Tokumoto, M., Lee, J.Y., Fujiwara, Y. & Satoh, M. (2023). Long-Term Exposure to Cadmium Causes Hepatic Iron Deficiency through the Suppression of Iron-Transport-Related Gene Expression in the Proximal Duodenum. *Toxics*, 11(7), 641. <https://doi.org/10.3390/toxics11070641>
- Tong, S., von Schirnding, Y.E. & Prapamontol, T. (2000). Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*, 78(9), 1068-1077.

- Tsai, H.J., Wu, P.Y., Huang, J.C. & Chen, S.C. (2021). Environmental Pollution and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Medical Sciences*, 18(5), 1121-1129. <https://doi.org/10.7150/ijms.51594>
- Tsai, K.F., Hsu, P.C., Lee, C.T., Kung, C.T., Chang, Y.C., Fu, L.M., Ou, Y.C., Lan, K.C., Yen, T.H. & Lee, W.C. (2022). Association between Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-Measured Kidney Injury Markers and Urinary Cadmium Levels in Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 156. <https://doi.org/10.3390/jcm11010156>
- Tseng, C.H., Huang, Y.K., Huang, Y.L., Chung, C.J., Yang, M.H., Chen, C.J. & Hsueh, Y.M. (2005). Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 206(3), 299-308. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.022>
- Trzcinka-Ochocka, M., Jakubowski, M., Razniewska, G., Halatek, T. & Gazewski, A. (2004). The effects of environmental cadmium exposure on kidney function: the possible influence of age. *Environmental Research*, 95(2), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.10.003>
- Türkez, H., Yousef, M.I. & Geyikoglu, F. (2010). Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10), 2741-2746. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.06.049>
- Wallin, M., Sallsten, G., Lundh, T. & Barregard, L. (2014). Low-level cadmium exposure and effects on kidney function. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(12), 848-854. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102279>
- Wan, X.M., Chen, J., Wang, M., Zheng, C. & Zhou, X.L. (2021). Puerarin attenuates cadmium-induced hepatic lipid metabolism disorder by inhibiting oxidative stress and inflammation in mice. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 222, 111521. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111521>
- Wang, W., Clarkson, T.W. & Ballatori, N. (2000). γ -Glutamyl Transpeptidase and l-Cysteine Regulate Methylmercury Uptake by HepG2 Cells, a Human Hepatoma Cell Line. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 168(1), 72-78. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.9018>
- Wang, Y., Fang, J., Leonard, S.S. & Rao, K.M. (2004). Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces Reactive Oxygen Species. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(11), 1434-1443. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.03.010>
- Wang, Y., Zalups, R.K. & Barfuss, D.W. (2010). Potential mechanisms involved in the absorptive transport of cadmium in isolated perfused rabbit renal proximal tubules. *Toxicology Letters*, 193(1), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.12.007>
- Wang, L., Kou, M.C., Weng, C.Y., Hu, L.W., Wang, Y.J. & Wu, M.J. (2012). Arsenic modulates heme oxygenase-1, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells: roles of ROS, NF- κ B, and MAPK pathways. *Archives of Toxicology*, 86(6), 879-896. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0845-z>
- Wang, H., Wang, Z.K., Jiao, P., Zhou, X.P., Yang, D.B., Wang, Z.Y. & Wang, L. (2015). Redistribution of subcellular calcium and its effect on apoptosis in primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead. *Toxicology*, 333, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.04.015>

- Wang, Y., Zhao, H., Shao, Y., Liu, J., Li, J. & Xing, M. (2017a). Copper or/and arsenic induce oxidative stress-cascaded, nuclear factor kappa B-dependent inflammation and immune imbalance, triggering heat shock response in the kidney of chicken. *Oncotarget*, 8(58), 98103-98116. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21463>
- Wang, X.K., Shi, M., Hao, P.F., Zheng, W.T. & Cao, F.B. (2017b). Alleviation of cadmium toxicity by potassium supplementation involves various physiological and biochemical features in *Nicotiana tabacum* L. *Acta Physiologiae Plantarum*, 39, 132. <https://doi.org/10.1007/s11738-017-2424-7>
- Wang, Y., Ji, X., Dai, S., Liu, H., Yan, D., Zhou, Y., Gu, J. & Shi, H. (2018). Cadmium induced redistribution of cholesterol by upregulating ABCA1 and downregulating OSBP. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 189, 199-207. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.09.016>
- Wang, Z., Sun, Y., Yao, W., Ba, Q. & Wang, H. (2021a). Effects of Cadmium Exposure on the Immune System and Immunoregulation. *Frontiers in Immunology*, 12, 695484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695484>
- Wang, M., Chen, Z., Song, W., Hong, D., Huang, L. & Li, Y. (2021b). A review on Cadmium Exposure in the Population and Intervention Strategies Against Cadmium Toxicity. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 106(1), 65-74. <https://doi.org/10.1007/s00128-020-03088-1>
- Wang, X.M., Zhang, X.R., Li, Z.H., Zhong, W.F., Yang, P. & Mao, C. (2021c). A brief introduction of meta-analyses in clinical practice and research. *The Journal of Gene Medicine*, 23(5), e3312. <https://doi.org/10.1002/jgm.3312>
- Wang, J., Yang, J., Liu, K., Qu, W., Wang, K., Zhao, Y., Zhou, Y., Liu, X., Zhang, L. & Gu, X. (2023a). Quercetin protects cadmium-induced renal injuries in mice by inhibiting cell pyroptosis. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1319857. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1319857>
- Wang, Y., Wu, J., Zhang, M., OuYang, H., Li, M., Jia, D., Wang, R., Zhou, W., Liu, H., Hu, Y., Yao, Y., Liu, Y. & Ji, Y. (2023b). Cadmium exposure during puberty damages testicular development and spermatogenesis via ferroptosis caused by intracellular iron overload and oxidative stress in mice. *Environmental Pollution*, 325, 121434. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121434>
- Weinhouse, C., Ortiz, E.J., Berky, A.J., Bullins, P., Hare-Grogg, J., Rogers, L., Morales, A.M., Hsu-Kim, H. & Pan, W.K. (2017). Hair Mercury Level is Associated with Anemia and Micronutrient Status in Children Living Near Artisanal and Small-Scale Gold Mining in the Peruvian Amazon. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(6), 1886-1897. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0269>
- Whanger, P.D. (1979). Cadmium effects in rats on tissue iron, selenium, and blood pressure; blood and hair cadmium in some oregon residents. *Environmental Health Perspectives*, 28, 115-121. <https://doi.org/10.1289/ehp.7928115>
- Wills, M.R. and Savory, J. (1983). Aluminium poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. *Lancet*, 2(8340), 29-34. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)90014-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90014-4)
- Winiarska-Mieczan, A. (2018). Protective effect of tea against lead and cadmium-induced oxidative stress-a review. *Biometals*, 31(6), 909-926. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0153-z>

- Winski, S.L. and Carter, D.E. (1998). Arsenate toxicity in human erythrocytes: characterization of morphologic changes and determination of the mechanism of damage. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 53(5), 345-355. <https://doi.org/10.1080/009841098159213>
- Win-Thu, M., Myint-Thein, O., Win-Shwe, T.T. & Mar, O. (2021). Environmental cadmium exposure induces kidney tubular and glomerular dysfunction in the Myanmar adults. *The Journal of Toxicological Sciences*, 46(7), 319-328. <https://doi.org/10.2131/jts.46.319>
- Witkowska, D., Słowik, J. & Chilicka, K (2021). Heavy Metals and Human Health: Possible Exposure Pathways and the Competition for Protein Binding Sites. *Molecules*, 26(19), 6060. <https://doi.org/10.3390/molecules26196060>
- Wongmekiat, O., Peerapanyasut, W. & Kobroob, A. (2018). Catechin supplementation prevents kidney damage in rats repeatedly exposed to cadmium through mitochondrial protection. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391(4), 385-394. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1468-6>
- Wu, F., Jasmine, F., Kibriya, M.G., Liu, M., Cheng, X., Parvez, F., Paul-Brutus, R., Paul, R.R., Sarwar, G., Ahmed, A., Jiang, J., Islam, T., Slavkovich, V., Rundek, T., Demmer, R.T., Desvarieux, M., Ahsan, H. & Chen, Y. (2014). Interaction between arsenic exposure from drinking water and genetic susceptibility in carotid intima-media thickness in Bangladesh. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 276(3), 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.02.014>
- Wu, Z., Zhang, L., Xia, T., Jia, X. & Wang, S. (2020). Heavy metal pollution and human health risk assessment at mercury smelting sites in Wanshan district of Guizhou Province, China. *RSC Advances*, 10(39), 23066-23079. <https://doi.org/10.1039/d0ra01004a>
- Wu, Y., Wu, Q., Pan, R., Yi, W., Li, Y., Jin, X., Liang, Y., Mei, L., Yan, S., Sun, X., Qin, W., Song, J., Cheng, J. & Su, H. (2023). Phenotypic aging mediates the association between blood cadmium and depression: a population-based study. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(15), 44304-44315. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-25418-6>
- Xie, J. and Shaikh, Z.A. (2006). Cadmium-induced apoptosis in rat kidney epithelial cells involves decrease in nuclear factor-kappa B activity. *Toxicological Sciences*, 91(1), 299-308. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj131>
- Xiong, Z., Yang, F., Xu, T., Yang, Y., Wang, F., Zhou, G., Wang, Q., Guo, X., Xing, C., Bai, H., Chen, J., Wu, Y., Yang, S. & Cao, H. (2022). Selenium alleviates cadmium-induced aging via mitochondrial quality control in the livers of sheep. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 232, 111818. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111818>
- Xu, L., Zhang, W., Liu, X., Zhang, C., Wang, P. & Zhao, X. (2018). Circulatory Levels of Toxic Metals (Aluminum, Cadmium, Mercury, Lead) in Patients with Alzheimer's Disease: A Quantitative Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(1), 361-372. <https://doi.org/10.3233/JAD-170811>
- Xu, G., Gu, Y., Yan, N., Li, Y., Sun, L. & Li, B. (2021). Curcumin functions as an anti-inflammatory and antioxidant agent on arsenic-induced hepatic and kidney injury by inhibiting MAPKs/NF- κ B and activating Nrf2 pathways. *Environmental Toxicology*, 36(11), 2161-2173. <https://doi.org/10.1002/tox.23330>

- Xu, Z., Weng, Z., Liang, J., Liu, Q., Zhang, X., Xu, J., Xu, C. & Gu, A. (2022). Association between urinary cadmium concentrations and liver function in adolescents. *Environmental Science and Pollution Research International*, 29(26), 39768-39776, <https://doi.org/10.1007/s11356-022-18950-4>
- Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC). <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/> Erişim Tarihi 15.12.2023.
- Valentini, J., Schmitt, G.C., Grotto, D., Santa Maria, L.D., Boeira, S.P., Piva, S.J., Brucker, N., Bohrer, D., Pomblum, V.J., Emanuelli, T. & Garcia, S.C. (2007). Human erythrocyte delta-aminolevulinate dehydratase activity and oxidative stress in hemodialysis patients. *Clinical Biochemistry*, 40(9-10), 591-594. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.02.007>
- Valko, M., Morris, H. & Cronin, M.T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12(10), 1161-1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
- Valko, M., Jomova, K., Rhodes, C.J., Kuča, K. & Musilek, K. (2016). Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*, 90(1), 1-37. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1579-5>
- 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, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.003>
- Varga, B., Zsolnai, B., Paksy, K., Náray, M. & Ungváry, G. (1993). Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reproductive Toxicology*, 7(3), 225-228. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(93\)90228-y](https://doi.org/10.1016/0890-6238(93)90228-y)
- Vassallo, D.V., Simões, M.R., Giuberti, K., Azevedo, B.F., Ribeiro Junior, R.F., Salaices, M. & Stefanon, I. (2019). Effects of Chronic Exposure to Mercury on Angiotensin-Converting Enzyme Activity and Oxidative Stress in Normotensive and Hypertensive Rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 112(4), 374-380. <https://doi.org/10.5935/abc.20180271>
- Vaziri, N.D. and Ding, Y. (2001). Effect of lead on nitric oxide synthase expression in coronary endothelial cells: role of superoxide. *Hypertension*, 37(2), 223-226. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.223>
- Vaziri, N.D. and Sica, D.A. (2004). Lead-induced hypertension: role of oxidative stress. *Current Hypertension Reports*, 6(4), 314-320. <https://doi.org/10.1007/s11906-004-0027-3>
- Vaziri, N.D. (2008). Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(2), H454-H465. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2008>
- Vij, A.G. (2009). Hemopoietic, hemostatic and mutagenic effects of lead and possible prevention by zinc and vitamin C. *Al Ameen Journal of Medical Sciences*, 2, 27-36.
- Virtanen, J.K., Rissanen, T.H., Voutilainen, S. & Tuomainen, T.P. (2007). Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(2), 75-85. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.05.001>

- Yamano, T., DeCicco, L.A. & Rikans, L.E. (2000). Attenuation of Cadmium-Induced Liver Injury in Senescent Male Fischer 344 Rats: Role of Kupffer Cells and Inflammatory Cytokines. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 162(1), 68-75. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8833>
- Yan, L.J. and Allen, D.C. (2021). Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. *Biomolecules*, 11(11), 1575. <https://doi.org/10.3390/biom11111575>
- Yang, H. and Shu, Y. (2015). Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 1484-1494. <https://doi.org/10.3390/ijms16011484>
- Yasuda, M., Miwa, A. & Kitagawa, M. (1995). Morphometric studies of renal lesions in Itai-itai disease: chronic cadmium nephropathy. *Nephron*, 69(1), 14-19. <https://doi.org/10.1159/000188354>
- Yedjou, C.G., Waters, D. & Tchounwou, P.B. (2008). N-Acetyl-cysteine Protection Against Lead-Induced Oxidative Stress and Genotoxicity in Human Liver Carcinoma (HepG2) Cells. *Metal Ions in Biological Systems*, 10, 419-424.
- Yedjou, C.G., Tchounwou, C.K., Haile, S., Edwards, F. & Tchounwou, P.B. (2010). N-acetyl-cysteine protects against DNA damage associated with lead toxicity in HepG2 cells. *Ethnicity & Disease*, 20(1 Suppl 1), S1-101-103.
- Yerli, C., Çakmakçı, T., Şahin, Ü. & Tüfenkçi, Ş. (2020). Ağır Metallerin Toprak, Bitki, Su ve İnsan Sağlığına Etkileri. *Turkish Journal of Nature and Science*, 9, 103-114. <https://doi.org/10.46810/tdfd.718449>
- Yoopan, N., Watcharasit, P., Wongsawatkul, O., Piyachaturawat, P. & Satayavivad, J. (2008). Attenuation of eNOS expression in cadmium-induced hypertensive rats. *Toxicology Letters*, 176(2), 157-161. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.11.002>
- Yu, M., Xue, J., Li, Y., Zhang, W., Ma, D., Liu, L. & Zhang, Z. (2013). Resveratrol protects against arsenic trioxide-induced nephrotoxicity by facilitating arsenic metabolism and decreasing oxidative stress. *Archives of Toxicology*, 87(6), 1025-1035. <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1026-4>
- Yuan, B., Klein, M.H., Contiguglia, R.S., Mishell, J.L., Seligman, P.A., Miller, N.L., Molitoris, B.A., Alfrey, A.C. & Shapiro, J.I. (1989). The role of aluminum in the pathogenesis of anemia in an outpatient hemodialysis population. *Renal Failure*, 11(2-3), 91-96. <https://doi.org/10.3109/08860228909066949>
- Yuan, Y. and Hunt, R.H. (2009). Systematic reviews: the good, the bad, and the ugly. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(5), 1086-1092. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.118>
- Yuan, Y., Ma, S., Qi, Y., Wei, X., Cai, H., Dong, L., Lu, Y., Zhang, Y. & Guo, Q. (2016). Quercetin inhibited cadmium-induced autophagy in the mouse kidney via inhibition of oxidative stress. *Journal of Toxicologic Pathology*, 29(4), 247-252. <https://doi.org/10.1293/tox.2016-0026>
- Zakaria, M.M.H., Hajipour, B., Estakhri, R. & Saleh, B.M. (2017). Anti-oxidative effect of resveratrol on aluminum induced toxicity in rat cerebral tissue. *Bratislavské Lekárske Listy*, 118(5), 269-272. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_053

- Zalups, R.K. and Minor, K.H. (1995). Luminal and basolateral mechanisms involved in the renal tubular uptake of inorganic mercury. *Journal of Toxicology and Environmental Health: Current Issues*, 46(1), 73-100. <https://doi.org/10.1080/15287399509532019>
- Zavala-Guevara, I.P., Ortega-Romero, M.S., Narváez-Morales, J., Jacobo-Estrada, T.L., Lee, W.K., Arreola-Mendoza, L., Thévenod, F. & Barbier, O.C. (2021). Increased Endocytosis of Cadmium-Metallothionein through the 24p3 Receptor in an In Vivo Model with Reduced Proximal Tubular Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7262. <https://doi.org/10.3390/ijms22147262>
- Zeng, A., Li, S., Zhou, Y. & Sun, D. (2022). Association Between Low-Level Blood Cadmium Exposure and Hyperuricemia in the American General Population: a Cross-sectional Study. *Biological Trace Element Research*, 200(2), 560-567. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02700-7>
- Zhang, Q., Cao, Z., Sun, X., Zuang, C., Huang, W. & Li, Y. (2016). Aluminum Trichloride Induces Hypertension and Disturbs the Function of Erythrocyte Membrane in Male Rats. *Biological Trace Element Research*, 171(1), 116-123. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0504-3>
- Zhang, Q., Zhang, C., Ge, J., Lv, M.W., Talukder, M., Guo, K., Li, Y.H. & Li, J.L. (2020a). Ameliorative effects of resveratrol against cadmium-induced nephrotoxicity via modulating nuclear xenobiotic receptor response and PINK1/Parkin-mediated Mitophagy. *Food & Function*, 11(2), 1856-1868. <https://doi.org/10.1039/c9fo02287b>
- Zhang, C., Ge, J., Lv, M., Zhang, Q., Talukder, M. & Li, J.L. (2020b). Selenium prevent cadmium-induced hepatotoxicity through modulation of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins and attenuation of endoplasmic reticulum stress. *Environmental Pollution*, 260, 113873. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113873>
- Zhang, L., Yang, F., Li, Y., Cao, H., Huang, A., Zhuang, Y., Zhang, C., Hu, G., Mao, Y., Luo, J. & Xing, C. (2021). The protection of selenium against cadmium-induced mitophagy via modulating nuclear xenobiotic receptors response and oxidative stress in the liver of rabbits. *Environmental Pollution*, 285, 117301. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117301>
- Zhang, T., Yan, W., Liu, C., Duan, W., Duan, Y., Li, Y., Yu, Q., Sun, Y., Tian, J., Zhou, J., Xia, Z., Wang, G. & Xu, S. (2023). Cadmium exposure promotes ferroptosis by upregulating Heat Shock Protein 70 in vascular endothelial damage of zebrafish. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 263, 115241. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115241>
- Zheng, J., Qiu, G., Zhou, Y., Ma, K. & Cui, S. (2023). Hepatoprotective Effects of Taurine Against Cadmium-Induced Liver Injury in Female Mice. *Biological Trace Element Research*, 201(3), 1368-1376. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03252-0>
- Zhou, R., Xu, Y., Shen, J., Han, L., Chen, X., Feng, X. & Kuang, X. (2016). Urinary KIM-1: a novel biomarker for evaluation of occupational exposure to lead. *Scientific Reports*, 6, 38930. <https://doi.org/10.1038/srep38930>
- Zhou, L., He, M., Li, X., Lin, E., Wang, Y., Wei, H. & Wei, X. (2022). Molecular Mechanism of Aluminum-Induced Oxidative Damage and Apoptosis in Rat Cardiomyocytes. *Biological Trace Element Research*, 200(1), 308-317. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02646-w>

- Zhu, F., Fan, W., Wang, X., Qu, L. & Yao, S. (2011). Health risk assessment of eight heavy metals in nine varieties of edible vegetable oils consumed in China. *Food and Chemical Toxicology*, 49(12), 3081-3085. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.09.019>
- Zou, K.H., Fielding, J.R. & Ondategui-Parra, S. (2004). What Is Evidence-Based Medicine? Critical Thinking Skills Symposium. *Academic Radiology*, 11(2), 127-133. [https://doi.org/10.1016/S1076-6332\(03\)00650-0](https://doi.org/10.1016/S1076-6332(03)00650-0)
- Zwolak, I. (2021). Epigallocatechin Gallate for Management of Heavy Metal-Induced Oxidative Stress: Mechanisms of Action, Efficacy, and Concerns. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4027. <https://doi.org/10.3390/ijms22084027>



EKLER

EK 1. “Hastalıklarda kadmiyum grubu” için gerçekleştirilen meta-analize dahil edilen literatürler”

- Afridi, H.I., Chanihoon, G.Q., Kazi, T.G., Talpur, F.N., Baig, J.A. & Channa GM. (2021). Elemental Concentration in the Biological Samples of Pakistani Male Breast Cancer Patients. *Clinical Laboratory*, 67(9), 1-11. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.201223>
- Ajayi, O.O., Charles-Davies, M.A & Arinola, O.G. (2012). Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion. *African Health Sciences*, 12(2), 153-159. <https://doi.org/10.4314/ahs.v12i2.12>
- Ari, E., Kaya, Y., Demir, H., Aşıcıoğlu, E. & Keskin, S. (2011). The Correlation of Serum Trace Elements and Heavy Metals with Carotid Artery Atherosclerosis in Maintenance Hemodialysis Patients. *Biological Trace Element Research*, 144(1-3), 351-359. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9103-0>
- Asker, S., Asker, M., Yeltekin, A.C., Aslan, M., Ozbay, B., Demir, H. & Turan, H. (2018). Serum levels of trace minerals and heavy metals in severe COPD patients with and without pulmonary hypertension. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 1803-1808. <https://doi.org/10.2147/COPD.S164431>
- Aslan, A., Karapinar, H.C., Kilicel, F., Boyacıoğlu, T., Pekin, C., Toprak, Ş.S., Cihan, M. & Yilmaz, B.S. (2023). Trace element levels in serum and gastric mucosa in patients with Helicobacter pylori positive and negative gastritis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 75 (127108), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127108>
- Cebi, A., Kaya, Y., Gungor, H., Demir, H., Yoruk, I.H., Soylemez, N., Gunes, Y. & Tuncer, M. (2011). Trace elements, heavy metals and vitamin levels in patients with coronary artery disease. *International Journal of Medical Sciences*, 8(6), 456-460. <https://doi.org/10.7150/ijms.8.456>
- Cemek, M., Büyükokuroğlu, M.E., Büyükben, A., Aymelek, F., Yilmaz, F., Doğan, M., Sanli, F., Uner, A. & Yildirim, D. (2010). Bio-Element Status in Children With Acute Rheumatic Fever: Before Treatment and After Clinical Improvement. *Pediatric Cardiology*, 31(7), 1002-1007. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9752-3>
- Chang, W.H., Lee, C.C., Yen, Y.H. & Chen, H.L. (2018). Oxidative damage in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer co-exposed to phthalates and to trace elements. *Environment International*, 121, 1179-1184. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.034>
- Demir, C., Demir, H., Esen, R., Schitogullari, A., Atmaca, M. & Alay, M. (2011). Altered serum levels of elements in acute leukemia cases in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(12), 3471-3474.
- Ding, X., Jiang, M., Jing, H., Sheng, W., Wang, X., Han, J. & Wang, L. (2014). Analysis of serum levels of 15 trace elements in breast cancer patients in Shandong, China. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(10), 7930-7935. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3970-9>
- El Husseiny, N.M., Said, E.S., El Shahat Mohamed, N. & Othman, A.I. (2011). Impact of Trace Element Changes on Dehydroepiandrosterone Sulfate in Healthy and Diabetic States among Middle-Age and Elderly Egyptians. *Biological Trace Element Research*, 143(3), 1451-1460. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9012-2>

- Feustel, A. and Wennrich, R. (1986). Zinc and cadmium plasma and erythrocyte levels in prostatic carcinoma, BPH, urological malignancies, and inflammations. *The Prostate*, 8(1), 75-79. <https://doi.org/10.1002/pros.2990080109>
- Forte, G., Alimonti, A., Pino, A., Stanzione, P., Brescianini, S., Brusa, L., Sancesario, G., Violante, N. & Bocca, B. (2005). Metals and oxidative stress in patients with Parkinson's disease. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 41(2), 189-195.
- Ganiyu, A.O. & Mabel, C.D. (2008). The Serum Levels of Trace Metals in Nigerian Males with Different PSA Values. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 15(2), 39-42.
- Gezh, S.A.S., Aycan, A., Demir, H. & Bozlina, C. (2018). Determination of trace element levels in patients with burst fractures. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 24(3), 244-248. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2017.08839>
- Gonullu, H., Gonullu, E., Karadas, S., Arslan, M., Kalemci, O., Aycan, A., Sayin, R. & Demir, H. (2015). *Journal of the Pakistan Medical Association*, 65(7), 694-697.
- González-Domínguez, R., García-Barrera, T. & Gómez-Ariza, J.L. (2014). Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. *Metallomics*, 6(2), 292-300. <https://doi.org/10.1039/c3mt00301a>
- Gürbüz-Urvasızoğlu, G., Ataol, M. & Özgeriş, F.B. (2022). Trace elements released from dental implants with periimplantitis: a cohort study. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, 191(5), 2305-2310. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03020-y>
- Halevy, S., Giryas, H., Friger, M., Grossman, N., Karpas, Z., Sarov, B. & Sukenik, S. (2001). The role of trace elements in psoriatic patients undergoing balneotherapy with Dead Sea bath salt. *The Israel Medical Association Journal*, 3(11), 828-832.
- Hasan, N.A. (2009). Effects of trace elements on albumin and lipoprotein glycation in diabetic retinopathy. *Saudi Medical Journal*, 30(10), 1263-1271.
- Hu, A., Li, L., Hu, C., Zhang, D., Wang, C., Jiang, Y., Zhang, M., Liang, C., Chen, W., Bo, Q. & Zhao, Q. (2018). Serum Concentrations of 15 Elements Among Helicobacter Pylori-Infected Residents from Lujiang County with High Gastric Cancer Risk in Eastern China. *Biological Trace Element Research*, 186(1), 21-30. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1283-4>
- Kajal, S., Quadri, J.A., Verma, P., Thota, R., Sikka, K., Pandey, S., Thakar, A. & Verma, H. (2022). Estimation of Serum Levels of Heavy Metals in Patients with Chronic Invasive Fungal Rhinosinusitis Before the COVID-19 Era: A Pilot Study. *Turkish Archives Of Otorhinolaryngology*, 60(1), 29-35. <https://doi.org/10.4274/tao.2022.2021-11-12>
- Karadas, S., Sayin, R., Aslan, M., Gonullu, H., Katı, C., Dursun, R., Duran, L., Gonullu, E. & Demir, H. (2014). Serum Levels of Trace Elements and Heavy Metals in Patients with Acute Hemorrhagic Stroke. *The Journal of Membrane Biology*, 247(2), 175-180. <https://doi.org/10.1007/s00232-013-9621-0>
- Kaya, Y., Ari, E., Demir, H., Gecit, I., Beytur, A. & Kaspar, C. (2012). Serum cadmium levels are independently associated with endothelial function in hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*, 44(5), 1487-1492. <https://doi.org/10.1007/s11255-011-0055-2>

- Kelishadi, R., Askarieh, A., Motlagh, M.E., Tajadini, M., Heshmat, R., Ardalan, G., Fallahi, S. & Poursafa, P. (2013). Association of blood cadmium level with cardiometabolic risk factors and liver enzymes in a nationally representative sample of adolescents: the CASPIAN-III study. *Journal of Environmental and Public Health*, 2013(142856). <https://doi.org/10.1155/2013/142856>
- Khadim, R.M. and Al-Fartusie, F.S. (2023). Evaluation of some trace elements and antioxidants in sera of patients with rheumatoid arthritis: a case–control study. *Clinical Rheumatology*, 42(1), 55-65. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06324-7>
- Kolachi, N.F., Kazi, T.G., Afridi, H.I., Kazi, N.G. & Khan, S. (2012). Investigation of essential trace and toxic elements in biological samples (blood, serum and scalp hair) of liver cirrhotic/cancer female patients before and after mineral supplementation. *Clinical Nutrition*, 31(6), 967-973. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.04.015>
- Kolusari, A., Kurdoglu, M., Yildizhan, R., Adali, E., Edirne, T., Cebi, A., Demir, H. & Yoruk, I.H. (2008). Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *The Journal of International Medical Research*, 36(6), 1335 – 1341. <https://doi.org/10.1177/147323000803600622>
- Lavanya, R.D., Reddy, B.S., Abdul Sattar, S. & Rao, A.D.P. (2021). Trace element imbalances in blood serum of Alzheimer's disease patients. *Spectroscopy Letters*, 54(6), 458-471. <https://doi.org/10.1080/00387010.2021.1941124>
- Li, Z., Liu, Y., Li, X., Ju, W., Wu, G., Yang, X., Fu, X. & Gao, X. (2017). Association of Elements with Schizophrenia and Intervention of Selenium Supplements. *Biological Trace Element Research*, 183(1), 16-21. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1105-0>
- Lin, T., Liu, T., Lin, Y., Yan, L., Chen, Z. & Wang, J. (2017). Comparative study on serum levels of macro and trace elements in schizophrenia based on supervised learning methods. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 43, 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.010>
- Lin, C.H., Hsu, Y.T., Yen, C.C., Chen, H.H., Tseng, C.J., Lo, Y.K. & Chan, J.Y.H. (2018). Association between heavy metal levels and acute ischemic stroke. *Journal of Biomedical Science*, 25(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0446-0>
- Mahmood, M.H.R., Qayyum, M.A., Yaseen, F., Farooq, T., Farooq, Z., Yaseen, M., Irfan, A., Muddassir, K., Zafar, M.N., Qamar, M.T., Abbasi, A.M. & Liu, H.Y. (2021). Multivariate Investigation of Toxic and Essential Metals in the Serum from Various Types and Stages of Colorectal Cancer Patients. *Biological Trace Element Research*, 200(1), 31-48. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02632-2>
- Nassef, Y.E., Shady, M.A., Mansour, M. & Hamed, M.A.A. (2014). Trace elements, heavy metals and vitamins in Egyptian school children with iron deficiency anemia. *Journal of Pediatric Biochemistry*, 4, 171–179. <https://doi.org/10.3233/JPB-140123>
- Nyström-Rosander, C., Lindh, U., Friman, G., Lindqvist, O., Thelin, S. & Ilbäck, N.G. (2004). Trace element changes in sclerotic heart valves from patients are expressed in their blood. *BioMetals*, 17(2), 121-128. <https://doi.org/10.1023/b:biom.0000018374.99902.bc>
- Nyström-Rosander, C., Frisk, P., Edvinsson, M., Hjelm, E., Thelin, S., Friman, G. & Ilbäck, N.G. (2009). Thoracic aortic aneurysm patients with Chlamydia pneumoniae infection showed a shift in trace element levels in serum and diseased aortic tissue. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23(2), 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.01.002>

- Olaniyi, J.A. and Arinola, O.G. (2007). Essential trace elements and antioxidant status in relation to severity of HIV in Nigerian patients. *Medical Principles and Practice*, 16(6), 420-425. <https://doi.org/10.1159/000107745>
- Prystupa, A., Błażewicz, A., Kiciński, P., Sak, J.J., Niedziałek, J. & Załuska, W. (2016). Serum Concentrations of Selected Heavy Metals in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis from the Lublin Region in Eastern Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(6), 582. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060582>
- Qayyum, M.A., Farooq, Z., Yaseen, M., Mahmood, M.H., Irfan, A., Zafar, M.N., Khawaja, M., Naeem, K. & Kisa, D. (2019). Statistical Assessment of Toxic and Essential Metals in the Serum of Female Patients with Lung Carcinoma from Pakistan. *Biological Trace Element Research*, 197(2), 367-383. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01998-8>
- Ristori, G., Brescianini, S., Pino, A., Visconti, A., Vittori, D., Coarelli, G., Cotichini, R., Bocca, B., Forte, G., Pozzilli, C., Pestalozza, I., Stazi, M.A., Alimonti, A. & Salvetti, M. (2011). Serum elements and oxidative status in clinically isolated syndromes: imbalance and predictivity. *Neurology*, 76(6), 549-555. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820af7de>
- Sarangi, S.C., Tripathi, M., Kakkar, A.K. & Gupta, Y.K. (2014). Effect of antiepileptic therapy on trace elements status in Indian population in a tertiary care hospital from northern India: A cross sectional study. *Epilepsy Research*, 108(5), 917-927. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.01.014>
- Sharda, B., Bhandari, B. & Bhandari, L.M. (1982). Study of copper, zinc, magnesium and cadmium in ICC patients, parents and siblings. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 76(6), 747-750. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(82\)90097-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(82)90097-9)
- Stanley, P.C. and Wakwe V.C. (2002). Toxic trace metals in the mentally ill patients. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 9(4), 199-204.
- Swadi, A., Majid, A.Y., Daraji, S.D.F. & Mahmood, H.G. (2020). Role of NMP22 and major trace element in diagnosis of bladder cancer. *Annals of Tropical Medicine & Public Health*, 23(16), SP231605. <https://doi.org/10.36295/ASRO.2020.231605>
- Tang, Y.R., Zhang, S.Q., Xiong, Y., Zhao, Y., Fu, H., Zhang, H.P. & Xiong, K.M. (2003). Studies of five microelement contents in human serum, hair, and fingernails correlated with aged hypertension and coronary heart disease. *Biological Trace Element Research*, 92(2), 97-103. <https://doi.org/10.1385/BTER:92:2:97>
- Tascilar, M.E., Ozgen, I.T., Abaci, A., Serdar, M. & Aykut, O. (2011). Trace Elements in Obese Turkish Children. *Biological Trace Element Research*, 143(1), 188-195. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8878-8>
- Turan, B., Delilbaşı, E., Dalay, N., Sert, S., Afrasyap, L. & Sayal, A. (1992). Serum selenium and glutathione-peroxidase activities and their interaction with toxic metals in dialysis and renal transplantation patients. *Biological Trace Element Research*, 33, 95-102. <https://doi.org/10.1007/BF02783997>
- Turan, K., Arslan, A., Uçkan, K., Demir, H. & Demir, C. (2019). Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion. *Journal of the Chinese Medical Association*, 82(7), 554-557. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000077>
- Türkdoğan, M.K., Karapinar, H.S. & Kilicel, F. (2022). Serum trace element levels of gastrointestinal cancer patients in an endemic upper gastrointestinal cancer region. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 72, 126978. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126978>

- Visconti, A., Cotichini, R., Cannoni, S., Bocca, B., Forte, G., Ghazaryan, A., Santucci, S., D'Ippolito, C., Stazi, M.A., Salvetti, M., Alimonti, A. & Ristori, G. (2005). Concentration of elements in serum of patients affected by multiple sclerosis with first demyelinating episode: a six-month longitudinal follow-up study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 41(2), 217-222.
- Wang, L., Yu, H., Yang, G., Zhang, Y., Wang, W., Su, T., Ma, W., Yang, F., Chen, L., He, L., Ma, Y. & Zhang, Y. (2015). Correlation between bone mineral density and serum trace element contents of elderly males in Beijing urban area. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), 19250-19257.
- Yetisgin, F., Bilici, M. & Esen, R. (2021). Evaluation of Serum Levels of Trace Elements in Myeloproliferative Neoplasms: A Case-Control Study. *Eastern Journal of Medicine*, 26(2), 344-350. <https://doi.org/10.5505/ejm.2021.58751>
- Zhang, Z., Zhao, S., Wu, H., Qin, W., Zhang, T., Wang, Y., Tang, Y., Qi, S., Cao, Y. & Gao, X. (2022). Cross-sectional study: Relationship between serum trace elements and hypertension. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 69, 126893. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126893>

EK 2. “Kadmiyum maruziyet grubu” için gerçekleştirilen meta-analize dahil edilen literatürler

- Afridi, H.I., Chanihoon, G.Q., Kazi, T.G., Talpur, F.N., Baig, J.A. & Channa GM. (2021). Elemental Concentration in the Biological Samples of Pakistani Male Breast Cancer Patients. *Clinical Laboratory*, 67(9), 1-11. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.201223>
- Ajeel, M.A., Ajeel, A.A., Nejres, A.M. & Salih, R.A. (2021). Assessment of Heavy Metals and Related Impacts on Antioxidants and Physiological Parameters in Oil Refinery Workers in Iraq. *Journal of Health and Pollution*, 11(31), 210907. <https://doi.org/10.5696/2156-9614-11.31.210907>
- Atasoy, N. and Kanat, Y. (2011). Determination of the Amount of Certain Heavy Metal Ions and Some Specific Liver Enzymes and Levels of Testosterone Hormone in the Blood Sera of Heavy Asphalt Workers and Rural Community in Van, Turkey. *Research Journal of Medical Sciences*, 5(2), 73-79.
- Bernhard, D., Rossmann, A., Henderson, B., Kind, M., Seubert, A. & Wick, G. (2006). Increased serum cadmium and strontium levels in young smokers: effects on arterial endothelial cell gene transcription. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, :833-838. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000205616.70614.e5>
- Ibrahim, K.S., Beshir, S., Shahy, E.M. & Shaheen, W. (2016). Effect of Occupational Cadmium Exposure on Parathyroid Gland. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(2), 302-306. <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2016.042>
- Junaid, M., Malik, R.N. & Pei, D.S. (2017). Health hazards of child labor in the leather products and surgical instrument manufacturing industries of Sialkot, Pakistan. *Environmental Pollution*, 226, 198-211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.026>
- Lai, C.H., Chou, C.C., Chuang, H.C., Lin, G.J., Pan, CH. & Chen, W.L. (2020). Receptor for advanced glycation end products in relation to exposure to metal fumes and polycyclic aromatic hydrocarbon in shipyard welders. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 202, 110920. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110920>
- Richard, E.E., Augusta Chinyere, N.A., Jeremaiah, O.S., Opara, U.C., Henrieta, E.M. & Ifunanya, E.D. (2016). Cement Dust Exposure and Perturbations in Some Elements and Lung and Liver Functions of Cement Factory Workers. *Journal of Toxicology*, 2016, 6104719. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6104719>
- Satarug, S., Ujjin, P., Vanavanitkun, Y., Nishijo, M., Baker, J.R. & Moore, M.R. (2004). Effects of cigarette smoking and exposure to cadmium and lead on phenotypic variability of hepatic CYP2A6 and renal function biomarkers in men. *Toxicology*, 204(2-3), 161–173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2004.06.022>
- Taha, M.M., Mahdy-Abdallah, H., Shahy, E.M., Ibrahim, K.S. & Elserougy, S. (2018). Impact of occupational cadmium exposure on bone in sewage workers. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 24(3-4), 101–108. <https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1518745>
- Taha, M.M., Shahy, E.M., Mahdy-Abdallah, H., Ibrahim, K.S. & El Tahlawy, E.M. (2020). Evaluation of the effect of serum cystatin-C and ACE I/D and ACE G2350A polymorphisms on kidney function among hypertensive sewage workers. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(2), 1619-1626. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10579-5>
- Verma, S., Kadyan, P. S., Singh, D., Singh, I., & Yadav, S. (2015). Evaluation of serum metal profile in relation to biri smoking using ICP-MS. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 95(14), 1385–1394. <https://doi.org/10.1080/03067319.2015.1100725>

Wang, D., Du, X. & Zheng, W. (2008). Alteration of saliva and serum concentrations of manganese, copper, zinc, cadmium and lead among career welders. *Toxicology Letters*, 176, 40–47.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.10.003>



ÖZGEÇMİŞ

