



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**VAN İLİNDE TÜKETİLEN SIĞIR, KOYUN VE TAVUK
ETLERİNDEN TOKSİK AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ VE İNSAN SAĞLIĞI RİSKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gülümser ÇAĞLI
FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

VAN-2025

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAN İLİNDE TÜKETİLEN SIĞIR, KOYUN VE TAVUK
ETLERİNDEN TOKSİK AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ VE İNSAN SAĞLIĞI RİSKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gülümser ÇAĞLI
FARMAKOLOJİ-TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL 2024 10822 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

VAN-2025

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Gülümser ÇAĞLI tarafından hazırlanan “Van İlinde Tüketilen Sığır, Koyun ve Tavuk Etlerinden Toksik Ağır Metal Düzeylerinin Belirlenmesi ve İnsan Sağlığı Riskinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/05/2025

İmza

Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Dr. Öğr. Ü. Nur ALACABEY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

İmza

Dr. Öğr. Ü. Barış ÖTÜN

Bitlis Eren Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı

Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Van İlinde Tüketilen Sığır, Koyun ve Tavuk Etlerinden Toksik Ağır Metal Düzeylerinin Belirlenmesi ve İnsan Sağlığı Riskinin Değerlendirilmesi” başlıklı tezim; 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. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gülümser ÇAĞLI

Tarih: 05.05.2025

İmza:

TEŐEKKÖR

Bu tez çalıŐması sűresince deęerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandıęım, çalıŐmalarımın yűnlendirilmesinde ve devam etmesinde her tűrlű desteęini benden esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL'e, tezimin istatistiksel analizlerini yapan Sayın Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e, tez çalıŐmama maddi destek saęlayan VAN YYÜ Bilimsel AraŐtırma Projeleri BaŐkanlıęı'na, hayatımın her aŐamasında bana destek olan, sevgi ve ilgilerini benden esirgemeyen deęerli aileme sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.



ÖZET

Çağlı G, Van İlinde Tüketilen Sığır, Koyun ve Tavuk Etlerinden Toksik Ağır Metal Düzeylerinin Belirlenmesi ve İnsan Sağlığı Riskinin Değerlendirilmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2025. Bu çalışmanın amacı Van ilinde tüketilen sığır, koyun ve tavuk etlerinde toksik ağır metal düzeylerinin belirlenmesi ve insan sağlığı riskinin değerlendirilmesidir. Bu amaçla Van ilindeki kasap ve marketlerden 16 adet sığır, 16 adet koyun ve 16 adet tavuk eti numunesi olmak üzere toplam 48 adet et numunesi toplanmıştır. Et numunelerinde civa, kadmiyum, kurşun, arsenik, alüminyum gibi toksik ağır metallerin tayini mikro dalga parçalama sisteminde çözünürleştirilme işleminden sonra ICP-MS ile yapılmıştır. Analiz sonucunda incelenen tüm metaller et numunelerinin tamamında (%100) tespit edilmiş; en yüksek düzeyde bulunan metalin Al, en düşük düzeyde bulunan metalin ise Cd olduğu, en yüksek metal konsantrasyonunun sığır etinde bulunduğu saptanmıştır. Et numunelerine ait metal düzeyleri Ulusal ve Uluslararası standartlar ile karşılaştırıldığında Cd hariç tüm ağır metallerin konsantrasyonlarının belirlenen maksimum izin verilen limitleri üzerinde olduğu belirlenmiştir. Risk değerlendirilmesi yapıldığında ağır metallerle ait günlük alım miktarının <1 olduğu ve WHO ve JEFCA tarafından belirlenen geçici-tolere edilebilir en yüksek günlük alım ve geçici-tolere edilebilir haftalık alım düzeylerini aşmadıkları, ancak sığır eti ve koyun eti numunelerinde çocuklar için belirlenen toplam tehlike indeksinin >1 olması nedeniyle bu etlerin çocuklar tarafından tüketilmesinin bu kimyasallara aşırı maruz kalmaya neden olabileceği belirlenmiştir. Bu nedenle, Van ilinde sığır ve koyun eti tüketiminin özellikle çocuklar için önemli sağlık riskleri olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Van, Et, Ağır Metal, Risk Değerlendirme.

ABSTRACT

Cagli G, Determination of Toxic Heavy Metal Levels in Beef, Mutton and Chicken Meat Consumed in Van Province and Evaluation of Human Health Risk, Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Master's Thesis, Van, 2025. The aim of this study is to determine the toxic heavy metal levels in beef, smutton and chicken meat consumed in Van province and to evaluate the human health risk. For this purpose, a total of 48 meat samples, 16 beef, 16 mutton and 16 chicken meat samples, were collected from butchers and markets in Van province. Toxic heavy metals such as mercury, cadmium, lead, arsenic and aluminum were determined in meat samples ICP-MS device after solubilization in microwave digestion system. As a result of the analysis, all metals examined were detected in all meat samples (100%); the highest level of metal was Al, the lowest level was Cd, and the highest metal concentration was found in beef. When the metal levels of meat samples were compared with national and international standards, it was determined that the concentrations of all heavy metals except Cd were above the maximum permissible limits. When the risk assessment was made, it was determined that the daily intake amount of heavy metals was <1 and did not exceed the provisional-tolerable maximum daily intake and provisional-tolerable weekly intake levels determined by WHO and JEFCA, but since the total hazard index determined for children in beef and mutton samples was >1 , consumption of these meats by children could cause excessive exposure to these chemicals. Therefore, it was concluded that consumption of beef and mutton in Van province could pose significant health risks, especially for children.

Key Words: Van, Meat, Heavy Metal, Risk Assessment.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
Etik Beyan	II
Teşekkür	III
Özet	IV
Abstract.....	V
İçindekiler	VI
Simgeler ve Kısaltmalar	VIII
Şekiller Listesi.....	X
Tablolar Listesi	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağır Metaller	3
2.2. Toksik Ağır Metaller.....	5
2.2.1. Kurşun (Pb)	5
2.2.2. Civa (Hg).....	12
2.2.3. Arsenik (As)	16
2.2.4. Kadmiyum (Cd).....	21
2.2.5. Alüminyum (Al)	28
2.3. Sığır, Koyun ve Tavuk etlerinde Toksik Ağır Metallerin Analizi ile İlgili Daha Önce Yapılan Bazı Çalışmalar.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Gereçler	38
3.1.1. Sığır, koyun ve tavuk eti numuneleri.....	38
3.1.2. Kullanılan cihazlar	38
3.1.3. Sarf malzemeler	39
3.1.4. Kullanılan kimyasallar ve çözeltiler	39
3.2. Yöntem	39
3.2.1. Örneklerin çözünürleştirilmesi	39
3.2.2. Metal tayinleri	40
3.2.3. Ağır metallerin tahmini günlük alımı ve sağlık riski değerlendirmesi	43
3.2.4. İstatistiksel analiz.....	45
4. BULGULAR	46

5. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	84
EKLER	85
Ek 1. Tez Orjinallik Raporu	85



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAS	: Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi
Ag	: Gümüş
Al	: Alüminyum
As	: Arsenik
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
Cr	: Krom
Co	: Kobalt
Cu	: Bakır
DMAA	: Dimetilarsinik asit
EDI	: Günlük Alım Miktarı
EPA	: Çevre Koruma Ajansı
Fe	: Demir
GFAAS	: Grafit Fırın Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HClO₄	: Perklorik asit
Hg	: Civa
HI	: Toplam Tehlike indeksi
HNO₃	: Nitrik asit
ICP-MS	: İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi
ICP-OES	: İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Spektroskopisi
IAEA	: Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
JEFCA	: Gıda Katkı Maddeleri Ortak FAO/WHO Uzman Komitesi
kg	: Kilogram
L	: Litre
Manganez	: Mn
Magnezyum	: Mg
mg	: Miligram
ml	: Mililitre

MMA	: Monometil arsenik asit
Ni	: Nikel
NTP	: Ulusal Toksikoloji Programı
Pb	: Kurşun
pH	: Hidrojen iyon konsantrasyonunun eksi logaritması
PMTDI	: Geçici Tolere Edilebilir En Yüksek Günlük Alım
ppb	: Milyarda bir kısım
PWTDI	: Geçici Tolere Edilebilir Haftalık Alım
Sb	: Antimon
Se	: Selenyum
Sn	: Kalay
TGK	: Türk Gıda Kodeksi
TSE	: Türk Standartları Enstitüsü
UNEP	: Birleşmiş Milletler Çevre Programı
XFAS	: X-ray fluorescence spectrometer
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
XFAS	: X-ray Floresans Spektrometrisi
Zn	: Çinko
µg	: Mikrogram

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Ağır metallerden kaynaklı etkilerin hücre içi gösterimi	5
Şekil 2.	Pb'un toksikokinetiği.....	7
Şekil 3.	Hem sentezinin inhibisyon sıraları	9
Şekil 4.	Pb'un etkilediği sistemler ve organlar	10
Şekil 5.	Hg'nın maruziyet şeması	13
Şekil 6.	Bazı arsenik türlerinin isimleri, kimyasal formülleri ve yapıları.	17
Şekil 7.	Cd'un Ca, Zn, Fe ve Cu ile etkileşimi ve toksik etkileri	24
Şekil 8.	Cd'un hücre içi etkilerinin şematik gösterimi	25
Şekil 9.	Al'un dokularda birikimini ve toksisitesini etkileyen faktörler	30
Şekil 10.	Et numunelerinin muhafazası.....	38
Şekil 11.	ICP-MS cihazı	40
Şekil 12.	Pb, As, Cd, Hg ve Al için kalibrasyon eğrileri.....	42
Şekil 13.	Et numunelerinde düzeylerinin Al ($\mu\text{g}/\text{gr}$) grafiksel karşılaştırılması	46
Şekil 14.	Et numunelerinde tespit edilen Pb, As, Cd ve Hg düzeylerinin ($\mu\text{g}/\text{gr}$) grafiksel karşılaştırılması	47
Şekil 15.	Et numunelerinde tespit edilen toplam Pb, As, Cd ve Hg düzeylerinin ($\mu\text{g}/\text{gr}$) karşılaştırılması.....	47

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Al referans değerleri	31
Tablo 2.	Mikrodalga yakma sistemine ait çalışma parametreleri	40
Tablo 3.	ICP-MS için çalışma koşulları	41
Tablo 4.	THQ hesaplanmasında kullanılan parametreler	44
Tablo 5.	Metallerin referans dozu (RfD) ve kanser değerleri.....	45
Tablo 6.	Metallerin kanser eğim faktörü (CPSo) değerleri	45
Tablo 7.	Et numunelerinde tespit edilen ağır metal dőzeyleri ($\mu\text{g}/\text{gr}$) ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları	46
Tablo 8.	Özellikler arası korelasyon katsayıları	48
Tablo 9.	Ağır metallere ait gőnlők alım miktarı (EDI, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gőn}$)	49
Tablo 10.	Ağır metallere ait tehlike indeksi (THQ) ve toplam tehlike indeksi (HI)	50
Tablo 11.	Pb, As ve Cd'nin yetişkin ve ocuk sağlığı őszerindeki artan yaşam boyu kanser riskleri	51
Tablo 12.	Sığır etinde Pb, As, Cd, Hg ve Al ($\mu\text{g}/\text{g}$) dőzeyini tespit eden çalışmalarla yapılan karşılaştırma	58
Tablo 13.	Koyun etinde Pb, As, Cd, Hg ve Al dőzeyini ($\mu\text{g}/\text{g}$) tespit eden çalışmalarla yapılan karşılaştırma	59
Tablo 14.	Tavuk etinde Pb, As, Cd, Hg ve Al dőzeyini ($\mu\text{g}/\text{g}$) tespit eden çalışmalarla yapılan karşılaştırma	60

1. GİRİŞ

Et ve et ürünleri protein, mineraller, vitaminler ve iz elementler bakımından zengin olmalarından dolayı insan beslenmesinde önemli bir yer teşkil etmektedirler. Et, protein içeriğinin son derece yüksek ve karbonhidrat içeriğinin düşük olmasından dolayı glisemik indeksi düşük gıdalar grubundadır. Önemli bir besin maddesi olmasına rağmen etler ağır metaller başta olmak üzere bazı toksik madde kalıntıları içerebilmektedirler (Khalafalla ve ark., 2011). Ağır metallerle kirlenme, besin zincirindeki toksisiteleri, biyolojik birikimleri ve biyolojik büyümeleri nedeniyle ciddi bir tehdittir (Demirezen ve Uruç, 2006). Bu kirleticiler genellikle dokularda depolandıkları veya dahil edildikleri için doğrudan fizyolojik toksik etkilere sahiptirler (Bokori ve ark., 1996; Mariam ve ark., 2004).

Fiziksel özellik açısından yoğunluğu 5 g/cm^3 ten daha yüksek olan metallere ağır metal denir. Kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), krom (Cr), demir (Fe), kobalt (Co), bakır (Cu), nikel (Ni), civa (Hg) ve çinko (Zn) gibi altmıştan fazla metal bu grupta bulunmaktadır. Çimento üretimi, demir çelik sanayi, termik santraller, cam üretimi, çöp ve atık çamur yakma tesisleri, madencilik çalışmaları, gübre ve pestisitler, sanayi atıkları ve hidrokarbon yanma ürünleri ile çevreye yayılan ağır metaller çevre kirliliğine sebep olurlar. Ağır metallerin sebep olduğu çevre kirliliği de su, hava ve doğrudan toprak kirliliğine yol açar. Toprak kirliliği ise doğada giderilemeyen ve dönüşümü olmayan kirliliktir. Toprakta bitkilere geçen ağır metaller bitki dokularında birikir. Hayvanlar tarafından bu bitkilerin yenmesiyle besin zincirine giren ağır metaller dolaylı yoldan hayvanın etine ve sütüne geçerken, endüstriyel atık suların içme sularına karışması veya ağır metallerle kirlenmiş partiküllerin tozlaşması yoluyla da doğrudan hayvanlar ve insanlara geçmektedir. Ayrıca endüstriyel atıkların veya asit yağmurlarının toprağı ve bileşimde bulunan ağır metalleri çözmesi sonucunda çözünen ağır metaller ırmak, göl ve yeraltı sularına ulaşarak su kaynaklarına geçmektedir. Besin zincirine ulaşan ağır metaller de kimyasal veya biyolojik olarak atılamadıklarından vücutta birikebilmektedirler (Kahvecioğlu ve ark., 2003; Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

Doğada yaygın olarak bulunan bazı toksik ağır metaller, vücut doku ve sıvılarındaki seviyeleri normalin üzerine çıktığında biyokimyasal işlevlere zarar

verebilir ve yüksek konsantrasyonlarda ölümcül etkiler oluşturabilirler. Hg, Pb, Al, As ve Cd bu toksik metaller arasında yer alır. Özellikle Hg ve Pb gibi nörotoksik metaller, vücuda alındıklarında beyinde birikme eğilimindedirler. Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA)'nca 12 farklı ülkede değişik besinler üzerinde yapılan çalışmada, sağlık ve kontamine olma riski açısından üzerinde hassasiyetle durulması gereken elementlerin As, Cd, Pb ve Hg olduğu; antimon (Sb), Fe, Cu ve Zn'nun ise daha düşük öneme sahip elementler olduğu belirtilmiştir (Cortes ve ark., 1994; Tayar, 2010).

Van ili, Türkiye'nin doğu kesiminde yer alan ve hayvancılığın yaygın olarak yapıldığı bir bölgedir. Bu bölgede yetiştirilen sığır, koyun ve tavuklar, bölge halkı tarafından temel bir protein kaynağı olarak tüketilmektedir. Ancak, Van ilinde tarımsal faaliyetler, sanayi kaynaklı kirlilik ve çevresel faktörler, bu hayvanların maruz kalabileceği ağır metal kirliliğini artırabilir. Bu durum, bölge halkının tükettiği et ürünlerinde ağır metal birikimine yol açabilir ve bu birikim, uzun vadede halk sağlığı açısından ciddi riskler oluşturabilir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı; Van ilinde tüketilen sığır, koyun ve tavuk etlerinde toksik ağır metal düzeylerini belirlemek ve bu düzeylerin insan sağlığı üzerindeki potansiyel risklerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağır Metaller

Ağır metaller, genellikle yüksek atom ağırlığına ve yoğunluğa sahip elementler olarak tanımlanırlar. Bu metaller, doğada çeşitli formlarda bulunabilir ve hem doğal süreçlerle hem de insan faaliyetleri sonucunda çevreye salınabilirler. Ağır metallerin belirli bir kısmı, canlı organizmaların biyokimyasal süreçlerinde hayati rol oynarken, diğerleri toksik etkilere yol açabilirler (Bakar ve Baba, 2009; İstanbulluoğlu, 2011). Günümüzde, bu metallerin tanımlanmasında yoğunluk, atomik ağırlık, kimyasal özellikler ve toksisite gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmaktadır. Genelde, yoğunluğu 5 g/cm³'ten fazla olan metaller ağır metal olarak adlandırılır. Tıpta ise, atomik ağırlığa bakılmaksızın toksik özellik taşıyan tüm metaller bu kategoriye dahil edilir. Altmıştan fazla element ağır metal olarak kabul edilse de Hg, mangan (Mn), Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, As, kalay (Sn), Pb, gümüş (Ag) ve selenyum (Se) en bilinen örnekler arasındadır (Ağcasulu, 2007; Kahvecioğlu ve ark., 2009; Aslan ve ark., 2011).

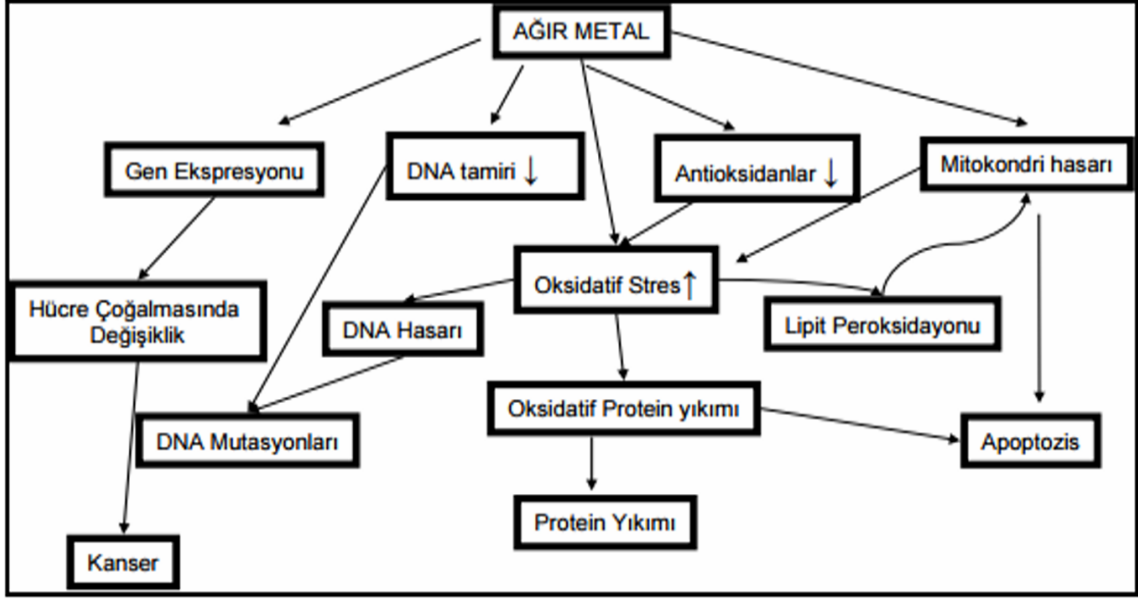
Ağır metaller, biyolojik etkilere göre iki ana gruba ayrılır: esansiyel (hayati) ve non-esansiyel (hayati olmayan). Esansiyel ağır metaller, genellikle enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak görev yapar ve organizmada belirli bir seviyede bulunmaları gerekir. Bu metaller, vitaminler ve hormonlar gibi önemli bileşenlerin yapısında yer alarak yaşamsal işlevleri desteklerler. Ancak, konsantrasyonları 1-10 ppm (milyon başına parça) aralığına ulaştığında toksik etki gösterebilirler; örnekler arasında Fe, Cu, Zn, Ni ve Se bulunmaktadır. Öte yandan, non-esansiyel ağır metaller Hg, As, Cd ve Pb oldukça düşük konsantrasyonlarda bile (örneğin, Hg ve Cd için 0,001-0,1 ppm) sağlık sorunlarına yol açabilirler (Jarup, 2003).

Ağır metaller, çeşitli doğal ve insan kaynaklı süreçlerle çevreye salınır. Doğal kaynaklar; Volkanik faaliyetler, orman yangınları, toprak erozyonu ve kayaçların ayrışması gibi doğal olaylardır. Bu olaylar, ağır metallerin toprakta, suda ve havada doğal olarak bulunmasına katkıda bulunur. İnsan kaynaklı faaliyetler ise endüstriyel faaliyetler (örneğin, madencilik, metal işleme, akü üretimi), tarım (örneğin, gübre ve pestisit kullanımı), fosil yakıtların yanması ve atık yönetimi gibi faaliyetlerdir. Bu

faaliyetler sonucunda ağır metaller gıdalara, içme suyuna ve havaya bulaşabilirler (Priya ve ark., 2023).

Ağır metaller, organizmaya ağız yoluyla, solunumla veya cilt aracılığıyla girebilir. Vücuda az miktarlarda bile alındıklarında, metabolizmanın yavaşça atma özelliği nedeniyle zamanla birikerek tehlikeli seviyelere ulaşabilirler. Alınma yolu, metallerin biriktikleri dokular üzerinde etkili olduğu gibi, toksik etkilerinin yoğunluğunu da belirler (Jianlong ve Can, 2006; Farooq ve ark., 2008).

Ağır metallerin vücut üzerindeki etkileri, sadece konsantrasyonlarına değil, aynı zamanda metal iyonunun yapısına, çözünürlüğüne, kimyasal formülüne, redoks potansiyeline, kompleks oluşturma yeteneğine, vücuda giriş şekline ve çevrede bulunma sıklığına da bağlıdır. Bu metallerin toksik etkileri genellikle hücrel metabolizma süreçlerindeki bozulmalardan kaynaklanır (Şekil 1). Bu bozulmalar, DNA hasarı, oksidatif stresin artışı nedeniyle proteinlerin parçalanması, mitokondri hasarı ve apoptozun tetiklenmesi gibi durumlarla ilişkilidir. Ayrıca, otoimmün hastalıklar (örneğin, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatizma), organik hastalıklar (örneğin, böbrek hastalığı, alerji, egzama, astım) ve nörolojik bozukluklar (örneğin, depresyon, migren, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı) gibi çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilirler. Bu sağlık sorunlarının birçoğu, kapsamlı tanı ve tedavi gerektiren kronik hastalıklar ve çoğu durumda tedavi seçenekleri sınırlı olup ölümlü sonuçlanabilir. En fazla toksik etkiye sahip ağır metaller arasında Hg, Pb, Cd ve As bulunmaktadır (Bakar ve Baba, 2009; İstanbulluoğlu, 2011).



Şekil 1. Ağır metallere kaynaklı etkilerin hücre içi gösterimi (İstanbuluoğlu, 2011).

2.2. Toksik Ağır Metaller

2.2.1. Kurşun (Pb)

Pb, toksik özellikleri nedeniyle vücutta işlevsiz kalan ve doğada az miktarda bulunmasına rağmen yaygın olarak bulunan bir ağır metaldir. Periyodik cetvelin 4A grubunun en metalik elementi olarak bilinir; atom numarası 82 ve atom ağırlığı 207,19 g/mol'dür. Yoğunluğu 11.34 g/cm³ olan bu metalin erime noktası 327.4 °C, kaynama noktası ise 1740 °C'dir. Pb'un dört izotopu bulunmakta olup, bunlar 208, 206, 207 ve 204 kütle numaralarına sahiptir. Doğada en yaygın olarak bulunan Pb bileşenleri arasında sülfür içeren galena (PbS), karbonat içeren serüsit (PbCO₃) ve sülfat içeren anglesit (PbSO₄) yer almaktadır (Dündar ve Aslan, 2005; Türkyılmaz, 2011).

a. Pb'un kaynakları

Pb'a maruz kalma hem çevresel hem de endüstriyel kaynaklardan gerçekleşmektedir. Pb, gıdalarda doğal olarak veya katkı maddesi şeklinde bulunabilir ve deniz ürünleri, et, su, tahıllar, meyve ve sebzeler aracılığıyla vücuda alınabilir (Gülçin ve ark., 2002; Piomelli, 2019).

Pb'nun doğada varlığı gösterilmesine rağmen, insan faaliyetlerinin çevredeki Pb içeriğinin artmasının ana nedeni olduğu bulunmuştur (Shahid ve ark., 2015). Pb, Pb

madenciliğinden, Pb bileşiklerini kullanan fabrikalardan, alaşımlardan, araç egzozlarından ve fosil yakıtların yakılmasından havaya salınır (Violante ve ark., 2010). Pb, yağmurla atmosferden uzaklaştırılır ve toprağa aktarılır veya yüzey suyuyla temas eder. Ayrıca Pb, sebze ve meyve yetiştiriciliği sırasında kullanılan bazı pestisitlerde de mevcuttur (Gall ve ark., 2015). Pb içeren atık ürünlerin bertarafı, köprülerden, binalardan ve endüstrilerden, hasarlı pillerden Pb bazlı boyaların çıkarılması, belediye çöplüklerinde Pb birikmesine neden olur. Pb, toprak parçacıklarıyla çok güçlü bir şekilde birleşir ve toprağın üst tabakasına tutunur (Gupta ve ark., 2008). Bu toprak parçacıkları yağmur suyuyla yıkıldığında, Pb su kütlelerine veya göllere girer. Böylece Pb havadan, sudan, topraktan hayvanlara ve bitkilere aktarılır ve bu döngü devam eder (Abadin ve ark., 2007).

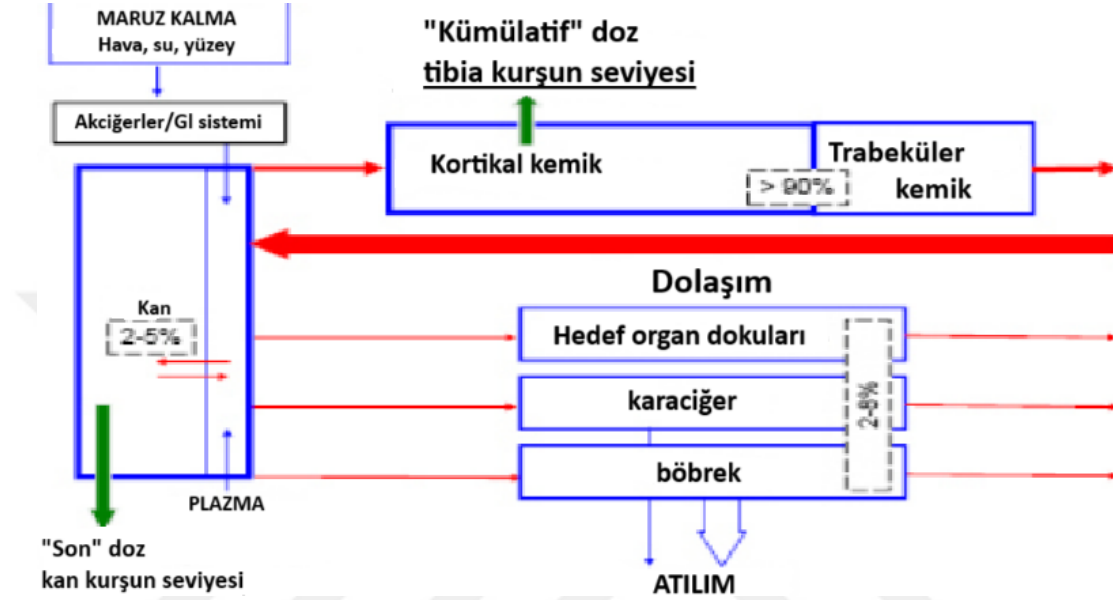
Pb maruziyetinin kaynakları genellikle yiyecek, su, toprak, toz, hava vb.'dir. DSÖ, çocukların Pb'a maruziyetinin günlük yollarının hava (%1) < içme suyu (%6) < toprak ve toz (%45) < yiyecek (%47) olarak sıralamıştır (Zhang ve ark., 2012). Farklı Pb'a maruziyet kaynaklarından gelen diyet ve diyet dışı Pb alımlarının özellikleri, farklı ülkelerdeki popülasyonların kan Pb seviyelerini belirler. ABD'de Pb'lu boya, pil ve endüstriyel kirlilik Pb'a maruziyetin ana kaynaklarıdır. Avustralya'da maruziyet kaynakları arasında ithal Pb'lu oyuncaklar, geleneksel ilaçlar, ev tozu ve boyalar bulunur. Çin için Pb kaynakları arasında geleneksel ilaçlar, elektronik atık ve endüstriyel emisyonlar bulunur (Obeng-Gyasi, 2019).

Tarım ürünleri, besin yoluyla alınan Pb'nin ana kaynağıdır. Tarım ürünlerindeki Pb birikimi, (i) topraktaki Pb'nin aktivasyonu, (ii) kök tarafından topraktan bitkiye Pb'nin emilimi ve (iii) Pb'nin kökten gövdeye taşınması dahil olmak üzere üç süreci izler (Verbruggen ve ark., 2009; Uzu ve ark., 2010; Chang ve ark., 2022).

Diyet dışı mesleki olmayan Pb alımı toprak, ev tozu, boya, çay yaprağı ve ilaç dahil olmak üzere çeşitli Pb maruziyet kaynaklarını içerir (Peng ve ark., 2010; Liu ve Huang, 2016; Shen ve ark., 2018). Endüstriyel faaliyetler ise esas olarak mesleki maruziyet için diyet dışı kan Pb birikimine katkıda bulunur (Zhao ve ark., 2018).

b. Pb'un toksikokinetiği

Pb'un toksikokinetiği, yani emilimi, dağılımı, metabolizması, atılımı ve maruziyetin yaygın biyobelirteçleriyle ilişkisi Şekil 2'de şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 2. Pb'un toksikokinetiği (National Research Council, 2013)

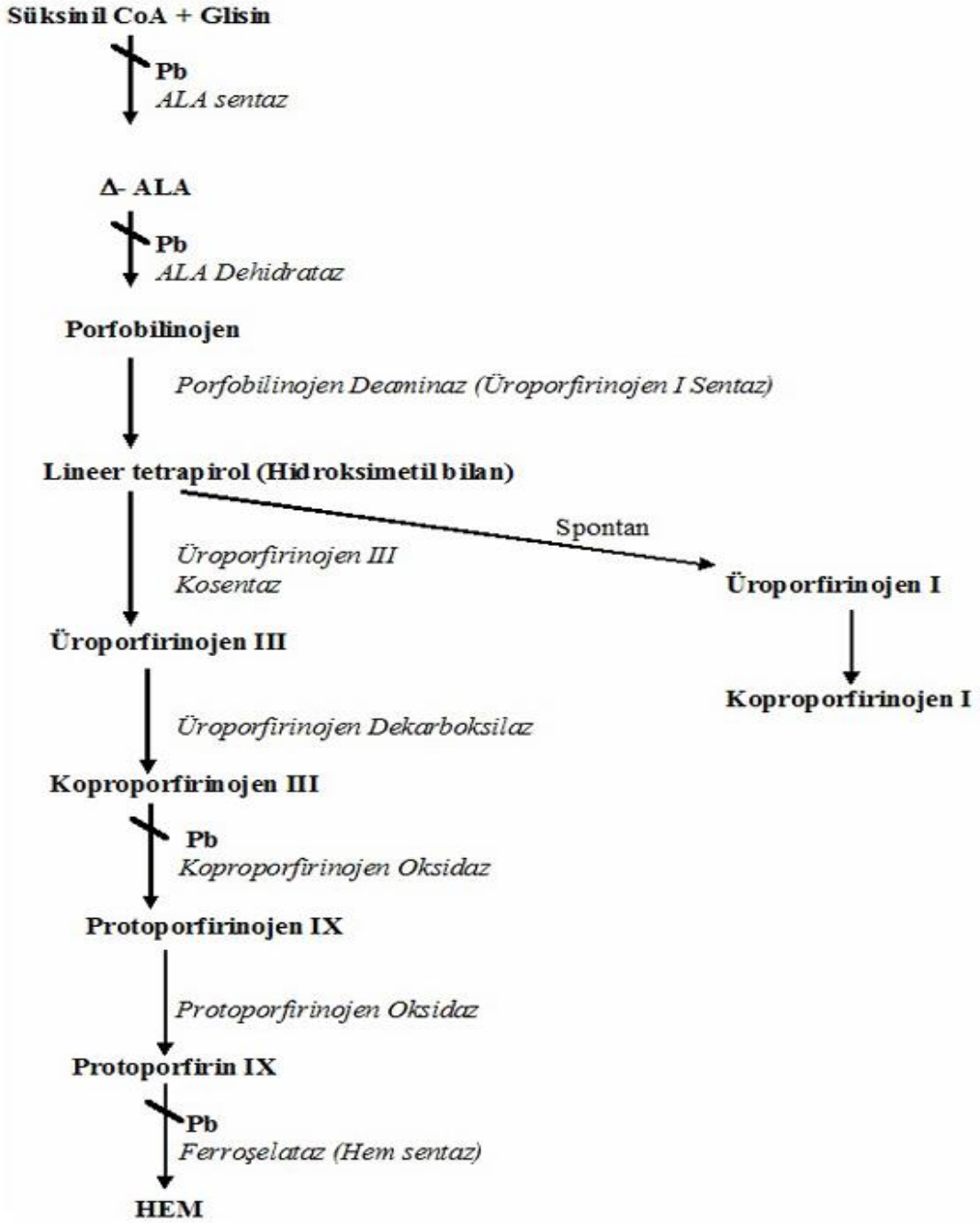
Pb'un ana emilim yolları gastrointestinal ve solunum sistemleridir. Erişkinler de ağız yoluyla alınan Pb'un %10'u emilirken, bu oran çocuklarda %40'a kadar çıkabilmektedir. Ayrıca, Pb deri yoluyla da emilim gösterebilir. Gastrointestinal veya pulmoner emilimden sonra Pb, hedef organlara ulaşmadan önce dolaşımdaki Pb'un büyük çoğunluğunun (%95'ten fazlası) eritrosit proteinlerine bağlandığı ve geri kalanının plazma ile ilişkili olduğu kan dolaşımına girer (Barltrop ve Smith 1972; Bergdahl ve ark., 1997). Pb vücutta yaygın olarak dağılarak merkezi ve periferik sinir, kardiyovasküler, renal, üreme, kas-iskelet sistemi, hematopoietik ve diğer organ sistemlerindeki bölgelere ulaşabilir (Hu ve ark. 2007; EPA 2012; NTP 2012). Pb, çok çeşitli yapısal ve işlevsel proteinlerdeki sülfidril ve karboksil gruplarına bağlanır (Rabinowitz ve ark., 1973) ve böylece yapılarını veya işlevlerini değiştirir. Pb'un ayrıca kalsiyumu (Ca) antagonize edebilir ve böylece normal metabolik işlevlerini değiştirebilir (Rabinowitz, 1991). Ca'ü taklit etme yeteneği kemikte Pb depolanmasına katkıda bulunur (Rabinowitz ve ark., 1976). Ayrıca, Pb'un çeşitli proteinlere nonspesifik olarak bağlanması ve Ca yollarındaki rolü, sayısız sağlık etkisini büyük

ölçüde açıklar. Pb öncelikle idrarla atılır; bu yol, kalsiyum disodyum etilen diamin tetraasetik asit (genellikle CaNa_2EDTA olarak adlandırılır) gibi intravenöz şelatlayıcı ajanlar ve 2,3-dimerkaptosüksinik asit (genellikle DMSA olarak adlandırılır) gibi oral şelatlayıcı ajanlar ile güçlendirilebilir (Graziano ve ark., 1985). Emilen Pb'un çok daha küçük bir kısmı dışkı, ter, anne sütü, seminal sıvı ve saçla atılır.

Bir dizi faktör Pb'un toksikokinetiğini etkileyebilir. Beslenme (Fe, Zn ve Ca durumu ve takviyesi dahil) Pb'un gastrointestinal emilimini ve dağılımını etkileyen önemli faktörlerdendir. Ca açısından düşük ve laktoz veya yağ açısından yüksek diyetlerin Pb birikimini artırdığı bildirilmiştir (Goyer, 1995). Çalışmalar, Fe eksikliği olan çocukların gastrointestinal Pb emiliminin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Barton ve ark., 1978). Pb toksikokinetiğinde cinsiyet farklılıkları da bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, kan kurşun düzeylerinin coğrafi bölgelere göre değiştiğini, erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu ve sigara içenlerde sigara içmeyenlerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Friberg ve Vahter, 1983).

c. Pb'un etki mekanizması

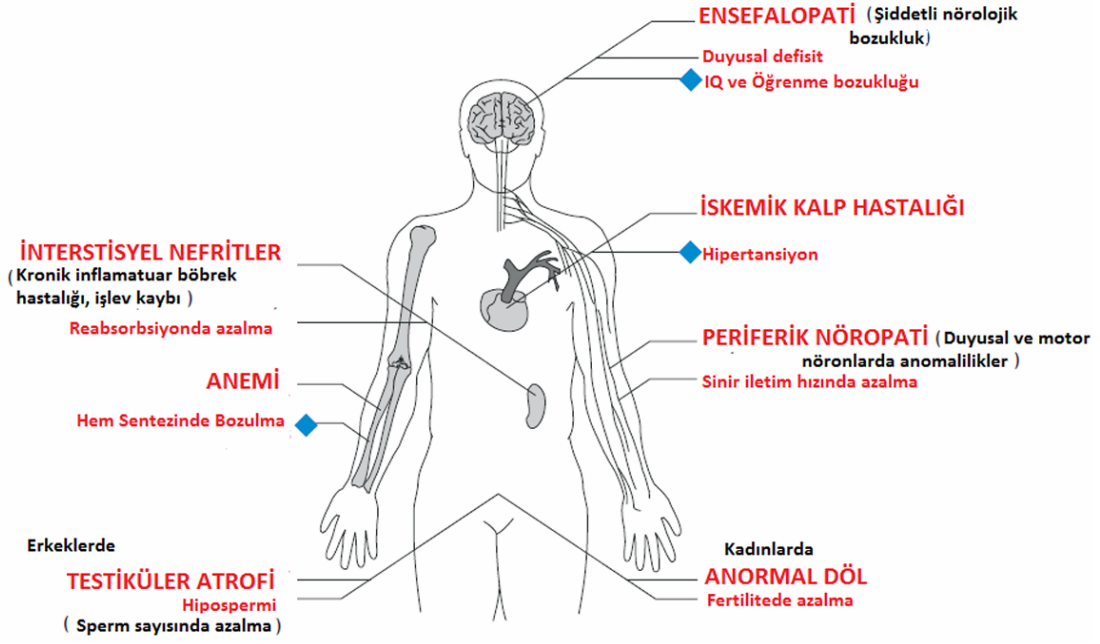
Pb, presinaptik reseptörlerde Ca ile rekabet ederek asetilkolin salınımını etkiler ve sinir dokusunda mitokondrial solunumu bozma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, Sülfidril gruplarla yüksek bağlanma kapasitesine sahip olan Pb, enzim ve proteinlerin aktivitesini inhibe eder (Şekil 3). Pb pirimidin 5'-nükleotidaz aktivitesini etkileyerek eritrositlerde pirimidin nükleotidlerinin artmasına yol açar ve bu durum anemiye neden olur. Pb, hem biyosentezinde rol oynayan iki ana enzimi de inhibe eder: δ -aminolevulinik asit dehidrataz ve ferroşelataz. Kanda Pb seviyeleri 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'yi aştığında, δ -aminolevulinik asit dehidrataz aktivitesinin %50 oranında inhibe olduğu gözlemlenir. Pb, ayrıca Na^+/K^+ -ATPaz pompasını bozarak eritrositlerin ömrünü kısaltır (Fujita ve ark., 2002; Özbolat ve Tuli, 2016).



Şekil 3. Hem sentezinin inhibisyon sıraları (Çaylak, 2010).

d. Pb'un toksisitesi

Pb, çevrede hem organik hem de inorganik formlarda bulunabilmektedir. İnorganik Pb genellikle atmosferde partikül formunda bulunurken, organik Pb daha uçucu bir yapıya sahiptir ve sıkça gıda maddeleri ile içme suyuna karışabilir. Bu nedenle, organik Pb'un canlı organizmalar üzerinde inorganik Pb'a göre daha fazla olumsuz etkisi olabilir (Gülçin ve ark., 2002; Piomelli, 2002).



Şekil 4. Pb'un etkilediği sistemler ve organlar (Özbolat ve Tuli, 2016).

Pb, insan sağlığını ciddi şekilde tehdit eden ağır metallere biridir. Sinir sistemi üzerinde nörotoksik etkilere sahiptir. Bununla birlikte, Pb hematolojik sistem, kardiyovasküler sistem ve böbrekler üzerinde de olumsuz etkilere neden olabilir (Şekil 4). Pb toksisitesinin etkileri hem yetişkinlerde hem de çocuklarda sinir sistemi üzerinde belirgin bir şekilde ortaya çıkar (Malkoç, 2015). Nörotoksisite, tüm vücudun Pb toksik ajanlarına maruz kalması ve nörofizyolojik fonksiyondaki dengesizlik anlamına gelir. Bu tür maruziyetlerin neden olduğu iki ana semptom vardır; bunlar psikiyatrik bozukluklar ve nörobilişsel semptomlardır. Başlıca, Pb gelişmekte olan beyin olmak üzere CNS'yi etkiler. Bu nedenle, çocuklar yetişkinlerden daha fazla nörotoksik etkiden muzdariptir ve Pb toksisitesi açısından daha büyük risk altındadırlar (Rehman ve ark., 2018). Beyinde etkili bir reseptör olan N-metil-D-aspartat, beyin organizasyonunda meydana gelen beyin plastisite olgunlaşmasında rol oynar; Pb bu reseptörü bloke eder ve yeni öğrenilen bilginin uzun vadeli güçlendirilmesinin ve depolanmasının kesintiye uğramasına neden olur (Sanders ve ark., 2009). Pb, beyin zindeliğinde önemli bir rol oynayan ve hastalıkta düzenli olarak tehlikeye giren kan beyin bariyerindeki endotel hücrelerini kolayca geçer. Özellikle çocuklarda, Pb maruziyeti, bilişsel gelişim sorunlarına, öğrenme güçlüklerine ve davranışsal bozukluklara yol açabilir. Çocukların kan Pb konsantrasyonunun $>10 \mu\text{g/dL}$ olması toksisite için daha yüksek bir risk teşkil eder. (Brunton, 2014).

Pb hipertansiyona neden olabilir ve kan damarlarını etkileyebilir. Pb'la tıkanmış kan damarları ani kalp krizi ve ölüme yol açabilir (Debnath ve ark., 2019). Artan kan Pb seviyeleri, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışla önemli ölçüde ilişkilidir (Akil ve ark., 2011). Kronik ve akut her iki Pb zehirlenmesi türü de kalp fonksiyon bozukluğuna ve damar hasarına neden olabilir (Flora ve ark., 2012). Son zamanlarda araştırmacılar düşük kan Pb konsantrasyonu ve kardiyovasküler toksisite arasında ilginç bir ilişki bulmuşlardır ve son zamanlarda bazı çalışmalar düşük Pb seviyelerinin yüksek tansiyonla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (Kim ve ark., 2015).

İnsan vücudunda yüksek miktarda Pb maruziyeti hemolitik anemiye neden olur. Pb'un %99'undan fazlası plazma yerine kırmızı kan hücrelerinde dağılır. Pb, ferroşelataz, aminolevulinik asit sentaz ve ALAD aktivitesini bloke ederek anemiye neden olur. Pb ayrıca hem senteziyle ilgili enzimleri de inhibe eder. Hem, merkezde Fe iyonu tutan bir porfirin halkasından oluşan hemoglobindeki oksijen taşıyan bir kısımdır (Baker ve Greer, 2010; Kim ve ark., 2015).

Pb böbrekleri etkilediğinde, tıp uzmanları buna " Pb'la ilişkili nefrotoksisite" adını verir. Pb böbrek yoluyla atıldığı için nefrotoksisiteye neden olur. Böbrek tübüllerinde Pb proksimal tübül hücreler tarafından emilir ve spesifik Pb bağlayıcı proteinlere bağlanır (Debnath ve ark., 2019). Bu Pb bağlayıcı proteinler proksimal tübül hücrelerin hücreler arası kapanımlarını üretir (Kwon ve ark., 2015). Dolayısıyla Pb, böbrekler üzerinde belirgin işlevsel hasara yol açar ve bu etki, genellikle kronik böbrek yetmezliği yaşayan bireylerde daha belirgindir. Kanda Pb seviyesi yetişkinde 100 µg/ml ve çocukta 80 µg/ml ulaştığında, hayati böbrek hasarları gözlemlenmiştir (Civelek, 2001; Yılmaz, 2025).

Pb toksisitesi hem erkek hem de dişi üreme sistemlerini etkiler. Gebelik sırasında plasentayı geçerek erken doğum, rahim içi ölümler ve düşük doğum ağırlığına neden olur. Farklı bir *in vivo* çalışma, Pb'a sürekli maruz kalmanın adet, yumurtlama ve foliküler büyümenin inhibisyonuna, vajinal açıklığın gecikmesine ve yerleşen yumurta sıklığında azalmaya neden olabileceğini kanıtlamaktadır (Vigeh ve ark., 2011). Genellikle, >40 µg/dl'lik kan Pb seviyesi insan üreme organlarına daha fazla zarar verir, bazen <10 µg/dl seviyelerinde bile Pb tehlikeli olabilir (Nakade ve ark., 2015). Erkeklerde Pb'a bağlı olarak hiperspermi, teratospermi ve hipogonadizm gelişebilir.

Testisler ve sperm üzerinde toksik değişimi, genellikle kanda Pb düzeyi 40-50 µg/dl olduğunda ortaya çıkar (Civelek, 2001; Yılmaz, 2025).

Pb, kemik mineral metabolizmasını değiştirdiği için osteoporoz gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Pb maruziyeti nedeniyle insanlarda ve deney hayvanlarında osteopeni, osteoporoz ve kemik kırılганlığında artışla birlikte osteomalazi gözlemlenmiştir (Bhardwaj ve Rai, 2016).

Anne kanından plasentaya ve fetüse geçiş yapabilen Pb, kemiklerde birikir ve bu durum annenin maruziyeti sonrasında bile fetüsün Pb'dan etkilenmesine neden olabilir. Bu maruziyet, embriyonik organ gelişimi ve bilişsel gelişim üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (Civelek, 2001; Yılmaz, 2025).

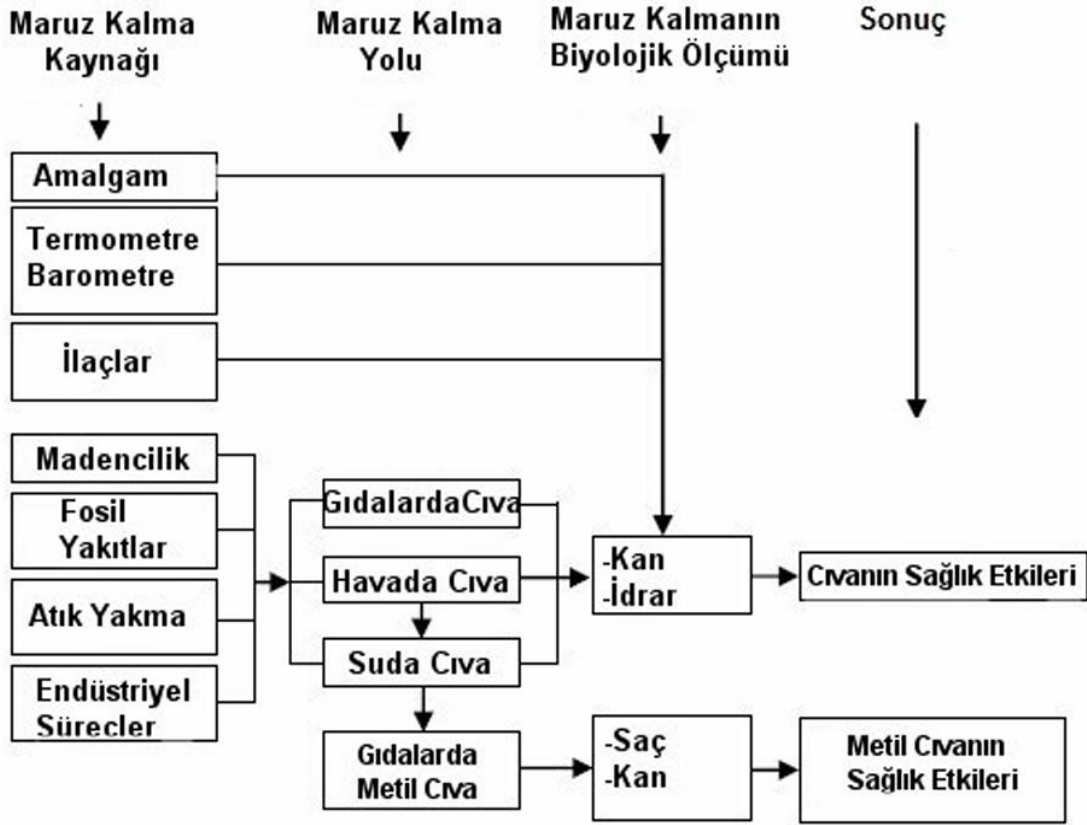
2.2.2. Civa (Hg)

Hg, Latince "sıvı gümüş" anlamına gelen "hydragyros" teriminden türetilmiş bir element olup, periyodik cetvelde 2B grubunda yer alır. Atom numarası 80 ve atom ağırlığı 200,59 g/mol'dür. Donma noktası -38,84 °C, kaynama noktası ise 356,95 °C'dir. Oda sıcaklığında sıvı halde bulunan tek metal olan Hg, karakteristik gümüş beyazı rengeyle tanınır, yoğunluğu 13,546 g/cm³tür ve suda çözünmez; ayrıca suyun 13,55 katı, havanın ise yedi katı yoğunluktadır (Clarkson ve ark., 2003; Akcan ve Dursun, 2008; Kahvecioğlu ve ark., 2009).

a. Hg'nın kaynakları

Yeryüzündeki çatlaklardan ve okyanuslardan gaz halinde atmosfere salınan Hg, endüstriyel atıklar aracılığıyla da atmosfere karışarak toprak ve su kaynaklarına dağılmaktadır (Bilişli, 2015). Geçmişte termometrelerde, kontrol cihazlarında, boya sanayisinde, kâğıt üretiminde, tarım ilaçlarında ve elektrikli aletlerde kullanılmıştır; ancak günümüzde bu uygulamalar kısıtlanmıştır. Modern endüstriyel uygulamalarda Hg, plastik üretiminde katalizör, çeşitli ölçüm ve kontrol cihazlarında (barometreler, termometreler), elektrik ve çimento endüstrilerinde, madencilikte, selüloz üretiminde, boya ve kâğıt sanayisinde, ayrıca diş tedavilerinde dolgu malzemesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak, bu yaygın kullanım çevresel kirliliğe yol açmakta ve Hg insan sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden olmaktadır. İnsanlar, balık

tüketimi (metil Hg) veya amalgam dolgu gibi çeşitli yollarla Hg maruziyeti yaşamaktadır (Şekil 5) (Tiritoğlu ve ark., 1992; Clarkson ve ark., 2003; WHO, 2008).



Şekil 5. Hg'nin maruziyet şeması (WHO, 2008).

b. Hg'nin toksikokinetiği

Hg'nin emilimi kimyasal şekline bağlıdır. Metalik Hg'ya solunumla maruz kalındığında akciğerlerden yüksek oranda emilirken (yaklaşık %80), oral yolla alındığında sindirim kanalından çok az emilir. Dolaşıma geçen Hg, diğer dokulara hızla dağılır ama daha çok böbreklerde birikir. Metalik Hg vücutta aylarca kalabilir ve yağda çözünürlüğü fazla olduğundan kan-beyin engeli ile plasenta engelini kolayca geçer. Beyine geçen metalik Hg, hidrojen peroksit-katalaz yolağıyla kolayca yükseltgenerek inorganik divalan Hg'ya dönüştürülür ve uzun süre burada tutulur. İnorganik divalan katyon daha sonra metalik Hg'ya indirgenebilir. Emilen Hg'nın büyük çoğunluğu idrar ve feçesle atılır; bir kısmı sütle ve çok az bir kısmı da solunum havasıyla vücuttan uzaklaştırılır. İnorganik Hg bileşikleri (kamel, süblime gibi), oral yolla alındığında sindirim kanalından %10-40 oranında emilirler ve başlıca böbrekler olmak üzere farklı

organlara dağılırlar. Karaciğer, beyin ve serumda düşük düzeylerde bulunurlar. Başlıca idrar ve fecesle, düşük düzeylerde de sütle atılırlar. Metil Hg gibi organik Hg bileşikleri de sindirim kanalından kolayca (%90-95) emilirler, bütün yaşamsal önem taşıyan organlara dağılırlar ve yarı ömürleri uzundur (yaklaşık 70 gün). Kan dolaşımındaki metil Hg başlıca hemoglobinin tiyol grubuna bağlı olarak eritrositlerde taşınır ve oradan yavaşça diğer dokulara dağılır. Metil Hg ile metalik Hg'nin dağılımı birbirine benzer. İkisi de beyin ile fötüse organik Hg bileşiklerinden daha fazla geçerler ve buralarda inorganik divalan Hg'ya dönüştürülürler. Organik Hg bileşikleri de inorganik halde aylar süren bir dönemde fecesle atılırlar. Bazı organik Hg bileşikleri ayrıca idrar ve sütle de atılabilirler (Filazi, 2021).

c. Hg'nin etki mekanizması

Hg başlıca etkisini vücutta proteinli yapıların tiyol gruplarına bağlanıp onları engelleyerek birçok dokuda dejenerasyon ve nekroza yol açarak gösterir. Oksidatif stres, mitokondri hasarı, hem metabolizmasında bozulma, glutatyonun tüketilmesi, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış ve protein sentezi, DNA replikasyonu, DNA polimeraz etkinliği, kalsiyum dengesi, sinapslarda uyarı geçişi ve immun yanıtlarda hasara yol açar. Özellikle Hg'ya sinir sistemi çok duyarlıdır, ama gelişmekte olan merkezi sinir sistemini daha çok etkiler. Metalik Hg yüksek dozlarda beyinde kalıcı hasara yol açar, inorganik Hg kan-beyin engelini kolayca geçemediğinden beyinde fazla hasara yol açmaz, ama organik Hg'nin oldukça güçlü bir sinir zehiri olduğu bildirilmiştir (Clarkson ve Magos, 2006; Farina ve ark., 2011; Orr ve ark., 2019; Filazi, 2021). Ayrıca, Hg gen ekspresyonunu etkileyebilir, metabolizmayı bozabilir ve/veya Notch, Nrf2, p38 mitogenle aktive edilen protein kinazın (MAPK) fosforilasyonu ve aktive B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisi (NF-κB) dahil olmak üzere sinyal iletimini bozabilir; bunlar *in vitro* ve *in vivo* hücre bölünmesi, farklılaşması, çoğalması ve ölümü için önemlidir; bu etkiler gelişim üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir ve fizyolojik işlevleri devre dışı bırakabilir (Culbreth ve ark., 2017; Prince ve Rand, 2018; Kang ve ark., 2024).

d. Hg'nın toksisitesi

Hg'nın toksik etkileri, kimyasal formuna bağılı olarak değişir. Hg, metalik (elementel), inorganik ve organik olmak üzere üç farklı formda bulunur. Hg, klor, sülfür ve oksijenle tepkimeye girerek inorganik Hg bileşikleri oluşturur. Bu bileşenler, genellikle Hg tuzları olarak adlandırılır ve doğada iki ana formda, merkürik (divalan) ve merküröz (monovalan) şeklinde bulunur. Merkürik Hg, suda daha yüksek çözünürlük gösterdiği ve yüksek toksisiteye sahip olduğu için en bilinen inorganik Hg formudur. Aynı zamanda oldukça korozif olup, ciddi gastrointestinal hasarlara yol açabilir. İnorganik Hg bileşenleri, epitel hücreleri, kan hücreleri ve plazma proteinleri ile etkileşime girerek organlarda, salgı bezlerinde ve merkezi sinir sisteminde birikim yapabilir. Düşük lipid çözünürlükleri nedeniyle plasenta ve kan-beyin bariyerini geçememekle birlikte, yine de nörolojik hasara neden olabilirler. Hg klorürün akut ölümcül dozu yaklaşık 1-4 gram arasında olduğu kabul edilmektedir (Erkekoğlu ve Kadioğlu, 2013; Park ve Zheng, 2012). Hg'nın, organik Hg bileşenleri arasında ise metil, etil ve fenil Hg bulunur; bu bileşiklerin emilim ve salınım oranları, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile dokulardaki dağılım ve birikim şekilleri farklılık gösterir. Organik Hg bileşenleri, gastrointestinal sistemden hızla emilir ve vücutta geniş bir dağılım sergilerler. Bu bileşikler özellikle serebral korteks, beyin, periferik sinirler ve böbreklerde birikim yaparak duysal bozukluklara yol açabilir (Önal, 1995). Doğada en yaygın organik Hg bileşiği metil Hg'dır ve bu, inorganik civanın metillenmesi yoluyla hem biyolojik hem de kimyasal dönüşüm süreçlerinde oluşur. Metil Hg, hücre zarlarını geçme yeteneğine sahip olup canlı dokularda birikir, yağda birikme eğilimindedir ve nörotoksik özellikler taşır. Lipitte düşük çözünürlüğe sahip olmasına rağmen, proteinlerle güçlü sülfhidril bağları kurarak biyolojik dokularda birikim yapar ve toksik etkiler oluşturur. Ayrıca teratojenik özellikler gösterir; plasentayı geçebilir ve anne sütünü etkileyebilir (Clarkson, 1994; Harada, 1995; Akcan ve Dursun, 2008). Metalik Hg, bileşik oluşturmamış bir element olarak sıvı halde bulunur ve oda sıcaklığında toksik buharlar yayabilir. Bu buhar, lipitte çözünebilir monoatomik bir yapıya sahiptir ve organizmada %80 oranında birikim yapar. Metalik Hg vücuda alındığında kana geçerek beyin de dahil olmak üzere tüm dokulara ulaşır ve beyinde birikir. Hg buharının akciğerlerden hızla emilmesi, merkezi sinir sistemine yayılmasına neden olur ve bu durum aşırı sinirlilik, unutkanlık, güçsüzlük, görme bozuklukları ve titremeler gibi

belirtilere yol açabilir. Daha ileri aşamalarda ise böbrek yetmezliği, periferal nöropati ve karaciğer işlev bozuklukları gözlemlenebilir. Hg ile doğrudan temas, ciddi zehirlenmelere neden olabilir (Akcan ve Dursun, 2008; Özbolat ve Tuli, 2016; Yavuz, 2020).

Yüksek dozlarda Hg, sinir sistemi, cilt, solunum ve kardiyovasküler sistemde işlev bozukluklarına yol açabilir. Öldürücü doz (LD50: Lethal Dose) 10-60 mg/kg olarak belirlenmiştir. Nörotoksik özellikleriyle bilinen Hg, beyin ve sinir sistemi üzerinde ciddi hasarlara neden olabilir. Hamilelik döneminde Hg'ya maruz kalan kadınların bebeklerinde doğum kusurları ve gelişimsel gecikmeler görülme riski artar. Hg, yüksek miktarlarda böbrek hasarı, sinir sistemi tahribatı, hamilelikte düşük riski ve bebeklerde anormalliklere neden olabilir. Ayrıca, kronik maruziyet dış eti iltihapları, titreme ve psikolojik sorunlara yol açabilir. Günlük tolere edilebilir Hg dozu 0,0016 mg/kg olarak belirlenmiştir (WHO, 2007; Özbolat ve Tuli, 2010; Caner ve ark., 2020).

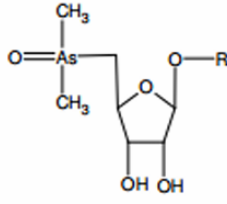
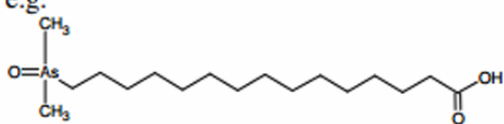
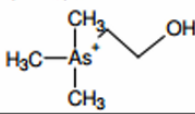
2.2.3. Arsenik (As)

As, periyodik cetvelin 5A (azot grubu) grubunda bulunan hem metal hem de ametal özellikleri taşıyan bir elementtir. Atom numarası 33 ve atom ağırlığı 74.91 g/mol olan As, 614 °C erime noktası ve 820 °C kaynama noktasıyla bir yarı metal olarak sınıflandırılmaktadır (Maciel ve ark., 2003).

a. As'in kaynakları

As bileşenleri iki ana kategoriye ayrılır: inorganik ve organik As'ler. İnorganik As'ler, karbon bağı içermeyen türlerdir ve arsenat ile arsenit bu gruba dahildir (Şekil 6). Organik As'ler ise karbon bağları içeren bileşiklerdir; bunlar arasında metillenmiş türler olan monometil arsenik asit (MMA) ve dimetil arsinik asit (DMA) bulunmaktadır. İnorganik As türleri, genellikle organik As türlerinden daha toksiktir; çünkü organik As vücutta daha kolay atılır. Arsenobetain ve arsenokolin gibi büyük moleküllü As bileşenleri ise toksik etki göstermez. Arsenit, arsenattan 60 kat, inorganik As ise organik As türlerinden 100 kat daha toksiktir (Graeme ve Pollack, 1998; Barra ve ark., 2000; Mandal ve Suzuki, 2002). Organik As genellikle gıdalarda, inorganik As ise yer altı

sularında daha yaygın olup, bu birikim doğal ve insan kaynaklı kontaminasyonlardan kaynaklanabilir (Baastrup ve ark., 2007).

Arsenik Türü	Kısaltma	Kimyasal Yapı
Arsenit	As(III)	$As(O^-)_3$
Arsenat	As(V)	$AsO(O^-)_3$
Arsenobetain	AB	$(CH_3)_3As^+CH_2COO^-$
Arsenoşeker		
Arsenolipit		<p>e.g.</p> 
Trimetilarseno proponat	TMAP	$(CH_3)_3As^+CH_2CH_2COO^-$
Metilarsenat	MA	$CH_3AsO(O^-)_2$
Metilarsenit	MA(III)	$CH_3As(O^-)_2$
Dimetilarsenat	DMA	$(CH_3)_2AsO(O^-)$
Dimetilarsenit	DMA(III)	$(CH_3)_2AsO^-$
Trimetilarsin oksit	TMAO	$(CH_3)_3AsO$
Tetrametil arsonyum iyonu	TETRA	$(CH_3)_4As^+$
Arsenokolin	AC	

Şekil 6. Bazı As türlerinin isimleri, kimyasal formülleri ve yapıları (Özbolet ve Tuli, 2010; Petersdottir, 2010).

As, çevredeki en zehirli metallere biri olarak bilinir ve insanların As toksisitesine maruz kalması çoğunlukla içme suyunun kirlenmesi ile gerçekleşir; bu kirlilik genellikle madencilik, eritme veya tarımsal kaynaklardan kaynaklanmaktadır (Ratnaik, 2003). Toprak, tarım ilaçları, fosforlu gübreler, kaynak suları ve deniz ürünleri, arsenik kontaminasyonunun başlıca kaynaklarıdır. As, tarihsel olarak ilaç sanayisi, ahşap koruma, zirai kimyasallar, pigment üretimi, deri koruma, zehirli yem üretimi, madencilik, metalürji ve cam yapımı gibi birçok alanda kullanılmıştır. 1970'lere kadar çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılan As, inorganik formuyla lösemi, sedef hastalığı ve kronik bronşiyal astım tedavisinde kullanılmıştır. Organik As ise antibiyotiklerde ve farklı hastalıkların tedavisinde yer almıştır. Elemental As, kurşun ve bakır alaşımlarında, katalizörlerde, patlayıcılarda, boyalarda, sabunlarda, seramiklerde,

elektrofotografide ve teknelerde çürüme önleyici amaçlarla kullanılmıştır (Flanagan ve ark., 2012). As, kömürle çalışan enerji santralleri, yanma olayları ve volkanik patlamalar gibi yüksek sıcaklık süreçleriyle atmosfere salınır ve endüstriyel atıklar ile atmosferik çökeltme yoluyla suya karışabilir. Topraktaki As, doğal oluşumlar veya insan kaynaklı salımlarla Fe, Al ve magnezyum oksitleriyle çözünmeyen bileşikler oluşturur; bu formdaki As genellikle hareketsizdir (Baysal, 2004).

As en yüksek yoğunlukta denizlerde bulunmaktadır. Deniz ürünleri ile birlikte, bitki köklerinin toprakla doğrudan teması da kontaminasyon riskini artırmaktadır. Birçok gıda maddesinde As oranı genellikle 20 ila 140 µg/kg arasında değişirken, deniz ürünlerinde bu oran daha yüksek olabilmektedir (EPA, 2014). Meyve ve sebzelerdeki As seviyeleri genellikle kabul edilebilir sınırlar içinde kalmaktadır (Türközü ve Şanlıer, 2012). Endüstriyel atıklar, şehir atıkları ve madencilik faaliyetleri hava kirliliğine yol açarak As partiküllerinin solunum yoluyla insanlara geçmesine neden olabilir (Teyin ve Nizamlioğlu, 2020). Tarımda kullanılan As içeren bazı böcek ilaçlarının son yıllarda yasaklanmasına rağmen, illegal kullanımı gıda maddelerinin As ile kirlenmesi açısından hala önemli bir sorun teşkil etmektedir. As maruziyeti nedeniyle kontamine olmuş sütte etkilenen bebeklerde karaciğer büyümesi, anemi, ciltte kahverengi pigmentasyon, tırnaklarda çizgiler ve anormal elektrokardiyogram bulguları gözlemlenmiştir. Yetişkinlerde ise deri ve akciğer kanseri, kas güçsüzlüğü ve duyuşsal kayıplar gibi sağlık sorunları tespit edilmiştir (Çağlarırnak ve Hepçimen, 2010).

b. As'in toksikokinetiği

As, vücuda gastrointestinal sistem, solunum yolu ve parenteral yollarla girebilir. İnorganik As, gastrointestinal sistemde yüksek bir emilim hızı gösterir ve en fazla emilim ince bağırsakta gerçekleşir. Solunum yoluyla alınan As, %80 oranında sistemik emilim sağlar. Cilt yoluyla emilim ise genellikle daha düşük düzeylerde gerçekleşir. Vücuda alındığında As, başlıca karaciğer, akciğer, böbrek ve kalpte depolanır. Daha sonra bu organlardan hızla temizlenmesine rağmen, keratine olan yüksek afinitesi nedeniyle keratin açısından zengin dokularda (saç, tırnak, deri) birikir. As, tırnak, saç ve ciltte birikmeye başlamadan önce iki ila dört hafta geçer ve bu süre zarfında keratin sülfidril gruplarıyla bağlanır. Tırnaklar günlük yaklaşık 0.12 mm büyüdüğü için, tek bir

doz As maruziyetinden 100 gün sonra bile tırnaklarda arsenik kalıntıları tespit edilebilir (Howard, 2001; Tseng ve ark., 2005).

c. As'in etki mekanizması

As, vücuttaki çeşitli biyomolekülleri hedef alarak değişik biyolojik etkiler yaratır. Toksisitesinin temel mekanizması, tiyol grubu içeren enzimlerin bloke edilmesidir. As'in yüksek reaktif trivalan formları, DNA onarım ve antioksidan enzimlerinin sülfidril gruplarına bağlanarak bu enzimlerin inhibisyonuna neden olur. Düşük dozlarda bile As, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumunu tetikleyerek oksidatif DNA hasarına ve lipid peroksidasyonuna yol açabilir. Ayrıca, arsenik lipoik asit ile birleşerek pirüvik asit metabolizmasını inhibe eder. Araştırmalar, As'in endokrin bozukluklara, hücre döngüsü değişikliklerine, epigenetik etkilere ve gen transkripsiyonuna etki edebileceğini göstermektedir. As ayrıca iyodin, selenyum ve fosforun antagonistidir. Ağız yoluyla alınan 1 mg As bile toksik belirtilere yol açabilir; toksik doz aralığı 10-50 mg arasında değişirken, öldürücü doz (LD50) 60-200 mg'dır (Dousova ve ark., 2003; Aliyev, 2011).

d. As'in toksisitesi

As, toksik ve kanserojen bir elementtir. Ancak sağlık üzerindeki etkileri, As'in alım miktarına (doz), alım yoluna (solunum, oral veya dermal) ve maruz kalma sıklığına bağlı olarak değişir. As maruziyeti genellikle yutma ve solunum yoluyla gerçekleşirken, dermal ve parenteral maruziyet de mümkündür. As'in sağlık üzerindeki olumsuz etkileri, kimyasal yapısı, doz ve maruziyet süresine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Howard, 2001; Tseng ve ark., 2005; Özbolat ve Tuli, 2010). As, karaciğer, böbrekler, kardiyovasküler sistem, periferik ve merkezi sinir sistemleri üzerinde toksik etkiler oluşturabilir. As ölümcül akut zehirlenmelere yol açabilir ve uzun süreli maruziyet sonucunda kardiyovasküler hastalıklar, gelişim anomalileri, nörolojik bozukluklar, diyabet, işitme kaybı, hematolojik bozukluklar, çeşitli kanser türlerine, deri hastalıkları ve kronik öksürük gibi sağlık sorunlarına neden olabilir (Tchounwou ve ark., 2004; Bastrup ve ark., 2007). Akut As zehirlenmesinde, As genellikle karaciğer ve böbreklerde yoğunlaşarak beyne dağılır. Belirtiler arasında bulantı, kusma ve ishal yer alır; ayrıca böbrek ve karaciğer hasarı, deri pigmentasyonunda artış, görme bozuklukları

ve kas felçleri gibi sorunlar da ortaya çıkabilir. Hem akut hem de kronik zehirlenme durumlarında mide yoluyla alınan As ölümcül sonuçlar doğurabilir. Günlük tolere edilebilir As dozu 0,015 mg/kg olarak belirlenmiştir (Bakar ve Baba, 2009). Kronik zehirlenme belirtileri genellikle 2-8 hafta içinde ortaya çıkar. Tipik semptomlar arasında deri ve tırnak değişiklikleri, hiperkeratoz, hiperpigmentasyon, dermatit ve nöropatiler yer alır. Uzun süreli ve yüksek düzeyde As maruziyeti, kangren (blackfoot), beyin ve kalp dışında diğer vücut bölgelerinde damar hastalıkları (peripheral vascular disorder) ve cilt kanseri gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (Howard, 2001; Tseng ve ark., 2005).

İnorganik As, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC, 2012) ve Ulusal Toksikoloji Programı (NTP, 2014) tarafından insanlarda kanserojen olarak sınıflandırılmıştır. Günümüzde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, oral yolla As maruziyetinin kanser yapıcı etkilerine dair ek kanıtlar sunmaktadır. Bu araştırmalar, oral As maruziyetinin mesane, ürotelyum, gastrointestinal sistem, böbrek, karaciğer, gırtlak, yutak, akciğer, pankreas ve deri kanserlerine yol açabileceğini göstermektedir. 1958-1970 yılları arasında Şili'deki içme sularında yüksek As seviyeleri (yaklaşık 870 µg/L) incelenmiş ve 30-49 yaş aralığındaki bireylerde yüksek kanser vakaları gözlemlenmiştir. Özellikle akciğer, mesane, gırtlak, yutak, böbrek ve karaciğer kanserlerinde belirgin bir artış görülmüştür. Methylarsonous asid (MMA (III)), organik As metabolitlerinden biri olarak, gebelik dönemindeki CD1 farelerine maruz bırakıldığında yavrularda kanser gelişimi gözlemlenmiştir. Erkek yavrularda hepatoselüler karsinom, adrenal adenoma ve akciğer adenokarsinomu artışları, dişi yavrularda ise adrenal kortikal adenoma ve rahim epitel tümörlerinde artış tespit edilmiştir (FDA, 2016). Metal işleme sektörü çalışanları (Tacoma, Washington; Magma, Utah; Anaconda, Montana; Ronnskar, İsveç; Saganoseki-Machii, Japonya) üzerinde yapılan incelemeler, mesleki As maruziyetinin akciğer kanseri riskini belirgin şekilde artırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca, pestisit üretim işçilerinin akciğer kanseri ölümleri, diğer popülasyonlara göre daha yüksek bulunmuş, pestisit üretim tesisleri yakınında yaşayan bireylerde de akciğer kanseri riskinin arttığı belirlenmiştir (USEPA, 1995). Dimetilsinik asit (DMAA), As'in çevrede en sık rastlanan formlarından biridir. DMAA'nın erkek farelerde mesane tümörlerine (Li ve ark., 1998), akciğer tümörlerine (Yamanaka ve ark., 1996) ve karaciğer tümörlerine (Johansen ve ark., 1984) neden

olduğu gözlemlenmiştir. Farelerin karaciğer epitel hücrelerinde yapılan araştırmalar, As maruziyetinin DNA hipometilasyonuna, DNA metiltransferaz aktivitesinin azalmasına ve proto-onkogen c-myc aktivitesinin artmasına yol açtığını göstermiştir. Bu durum, As'in karsinojenik etkiler gösterdiğine dair kanıt sunmaktadır (Abernathy ve ark., 1999). Galyum arsenitin fareler üzerindeki etkileri incelendiğinde, suyla karıştırılarak oral yolla verilen galyum arsenitin dozuna bağlı olarak bronşal tümörlerin olduğu, yüksek dozlarda lösemi vakalarının görüldüğü ve akciğer alveolar epitelinde hiperplazi meydana geldiği tespit edilmiştir (WHO, 2000).

2.2.4. Kadmiyum (Cd)

Zn ve Hg arasında bulunan Grup 12 (IIB) elementi olan Cd, bozuk, altıgen ve sıkı paketlenmiş kristal yapıya sahip yumuşak ve gümüş beyazı bir metaldir. Cd en sık Zn cevherlerinde, Zn içeren kurşun cevherlerinde veya genellikle Zn minerali sfaleritte izomorfik bir safsızlık oluşturduğu karmaşık bakır-kurşun-çinko cevherlerinde bulunur. Bu nedenle Cd neredeyse her zaman Zn, Pb ve Cu cevherlerinin işlenmesiyle yan ürün olarak elde edilir. Neredeyse tüm bileşiklerindeki oksidasyon durumu +2'dir, ancak Cd'un +1 oksidasyon durumunda bulunduğu birkaç bileşik bildirilmiştir. Cd'un kütleleri 106 ila 116 arasında değişen sekiz doğal izotopu vardır. Havada ısıtıldığında, Cd metali kahverengi renkli bir Cd oksit dumanı oluşturur. Cd ayrıca halojenler, selenyum, kükürt, fosfor ve tellür ile kararlı bileşikler oluşturmak için kolayca reaksiyona girer (Morrow, 2020).

a. Cd'un kaynakları

Dünya kabuğu, genellikle Cu, Zn ve Pb cevherleriyle kombinasyon halinde bulunan Cd kaynakları açasından zengindir (Cheng ve ark., 2014), ancak büyük miktarlarda yaygınlığı, elektrokaplama, madencilik, plastiklerin stabilize edilmesi, alaşım, çimento, pigment, pil üretimi, fosil yakıt yakımı, yüksek fosfatlı gübreler ve kanalizasyon çamuru (Yazdankhah ve ark., 2010; Liu ve ark., 2013) gibi antropojenik faaliyetlerden kaynaklanmaktadır. Birleşmiş Milletler Çevre Programı'nın (UNEP) bir raporuna göre, çevreye salınan yıllık Cd 150 ila 2600 ton arasındadır (UNEP, 2006). Kayaların aşınması, volkanik püskürme, rüzgâr tozu, deniz aerosolü, orman yangını ve erozyon dahil olmak üzere bazı doğal süreçler, çevresel Cd kirliliğine katkıda bulunan

başlıca faktörlerdir (Liu ve ark., 2013; Liu ve ark., 2015; Morrow, 2000). Gümüş-beyaz renkte ve yumuşak bir element olan Cd, boyalarda sarı ve kırmızı pigment olarak kullanılırken, çelik, demir, bakır ve çinko kaplama işlemlerinde de korozyona karşı koruma sağlamak için yaygın şekilde kullanılır. Cd bileşenleri genellikle toksik olup, bıçakla çizilebilecek kadar yumuşaktır; tel ve levha haline getirilebilir ve kaynak yapılabilir. Cd sülfat, tıpta hafif antiseptik olarak, Cd bromür ve Cd iyodür ise fotoğrafçılıkta gümüş iyodür oluşumunu sağlamak için kullanılır. Saf Cd, nükleer reaktörlerde kontrol çubuklarının yapımında gereklidir (Caner ve ark., 2020).

Genellikle, Cd ve bileşikleri hidrofilik yapıdadırlar ve bu nedenle besin zincirine kolayca girerler. İnsanların Cd maruziyeti beslenme, sigara içme, madencilik ve pil üretimi vb. gibi bazı mesleki uygulamalar yoluyla olur. Cd, Cd ile kirlenmiş alanlarda yaşayan insanlarda solunum yoluyla insan vücuduna girerken, bu tür alanlardan uzakta yaşayanlar onu öncelikle beslenme ve sigara yoluyla alır (Jarup ve Åkesson, 2009; Kawada, 2015). Dahası, yüksek miktarda Cd, elektrokaplama, plastik stabilizasyonu, alaşım ve pigment oluşumu, çimento, fosil yakıt yakma, belediye ve kanalizasyon çamuru yakma ve yüksek fosfatlı gübreler gibi endüstriler tarafından salınan Cd ile kirlenmiş suyla sulandığında buğday, pirinç, patates ve sebzeler gibi ürünlerde birikir (Satarug ve ark., 2011; Kusznierevicz ve ark., 2012; Khan ve ark., 2022).

Tütün bitkileri yapraklarında yüksek konsantrasyonlarda Cd biriktirme eğilimindedir, bu nedenle çığneme ve sigara içme, meslek sahibi olmayan kişilerde Cd alımına yol açar. Bir sigara yaklaşık 1–2 µg Cd içerir ve bunun %40–60'ı sigara içme sırasında akciğerler tarafından emilir ve kan dolaşımına girer. Sigara içen bir kişi, sigara içmeyen bir kişiye kıyasla günde 1–3 µg Cd emebildiği için sigara içenlerde Cd'a bağlı daha yüksek sağlık riskleri söz konusudur (Ahmed ve ark., 2015; Amariei ve ark., 2016).

b. Cd'un toksikokinetiği

İnsanlar ve hayvanlar Cd'a daha çok oral yolla maruz kalırlar. Ancak, sindirim sonrası gastrointestinal Cd emilimi %3-5 iken, inhalasyon yoluyla Cd emilimi %10-50'dir. Yetişkinlerde Cd'un gastrointestinal emilimi yaklaşık %5'tir. Emilim temel olarak iki değerlikli metal dönüştürücü (DTM1) tarafından aktif alım yoluyla ince

bağırsakta gerçekleşir (Satarug ve ark., 2010). Oral yolla alınan Cd'un emilimini etkileyen önemli faktörler cinsiyet ve diyet içeriğidir. Hayvan deneylerinde, dişilerin erkeklerden daha fazla diyet Cd emdiği bulunmuştur. Ca, Mn ve Zn gibi eser elementlerin ve minerallerin diyet seviyeleri Cd emilim oranını etkileyebilir. Lif içeriği gibi diyet faktörleri de gastrointestinal sistemden Cd emilim oranını etkileyebilir (Bishak ve ark., 2015).

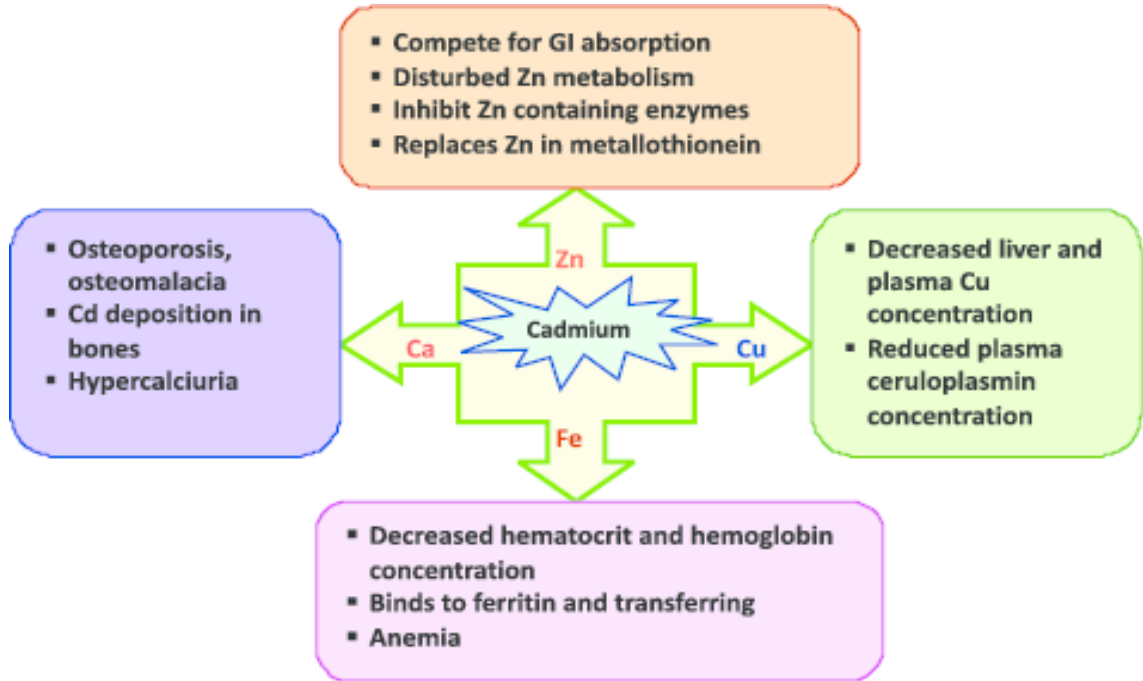
Emilen Cd öncelikle böbrek korteksi ve karaciğerde birikir. Ancak, pankreas, tiroid, safra kesesi ve testislerde de yüksek konsantrasyonlarda Cd bulunabilir (Bishak ve ark., 2015). Plasenta Cd'a karşı etkili bir bariyerdir. Cd yaşla birlikte birikir, hatta yaklaşık 50 yaşında maksimum Cd seviyesine ulaşılır; 50 yaşındaki bir kişinin toplam vücut Cd yükü 5 ila 40 mg arasında değişir. Vücut yükünün yaklaşık yarısı böbreklerde ve karaciğerde bulunur (Osman ve ark., 2000; Flora ve Pachauri, 2010). Cd'un detoksifikasyonunda metallothionein önemli rol oynar. Karaciğerde bulunan metallothionein miktarı emilen Cd'la bağlanmaya yetmediğinde Cd'un toksik etkileri ortaya çıkar (El-Hengary ve ark., 2023). Metallothioneine bağlanma, Cd'un kısmen hücrelere alınmasını ve safrada tutulmasını sağlayarak atılımını azalttığı için yarı ömrünün uzamasına (insanlarda yaklaşık 20-30 yıl) neden olur (Filazi, 2021).

Akciğerlerden Cd emilimi, sigara içenler ve mesleki olarak maruz kalanlar için önemli bir maruziyet yoludur. Akciğerlerden Cd emiliminin %10-50 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Solunan Cd'un emilimini etkileyen bir dizi faktör vardır; bunlar arasında parçacık boyutu, birikim, mukosilyer ve alveolar ekstrakt, kimyasal türler ve çözünürlük bulunur. İnsanlarda Cd'un solunum yoluyla emilimine ilişkin veriler çoğunlukla sigara içenler ve içmeyenler arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilmiştir. Organ Cd yüküne dayanarak, sigara dumanı yoluyla solunan Cd'un yaklaşık %50'sinin emildiği hesaplanmıştır (Satarug ve ark., 2010).

Cd için atılımın ana yolu idrardır, insanlarda günlük ortalama Cd atılım miktarı yaklaşık 2-3 µg'dır. İdrardaki Cd miktarı vücuttaki metal miktarının bir göstergesi olarak kabul edilir. Ancak Cd, kısmen glutation, sistein veya metallothionein ile konjuge edilmiş halde dışkı ile de atılır. Cd'un vücuttan günlük atılımı (esas olarak böbrekler yoluyla) diyetle tüketilen bu elementin miktarının %0,01'ini geçmez (Sarkar ve ark., 2013).

c. Cd'un etki mekanizması

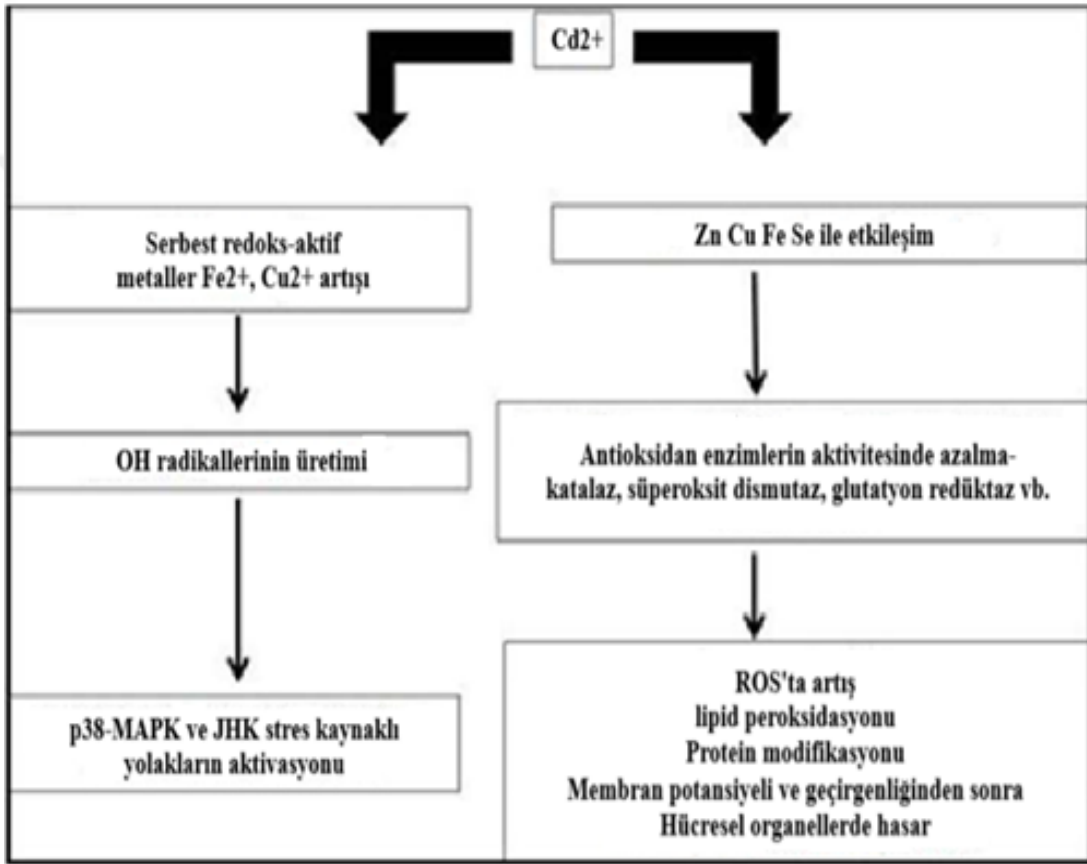
İki değerlikli bir katyon olan Cd, Zn, Fe, magnezyum (Mg), manganez (Mn), Ca ve Se ile etkileşime girebilir ve böylece metabolizmayı bozabilir, bu da birçok organda morfolojik ve işlevsel değişikliklere neden olur (Genchi ve ark., 2020). Özellikle Cd ile Fe, Cu ve Zn arasında önemli bir etkileşim vardır. Dolayısıyla Zn, Cd iyonları tarafından indüklenen hücre apoptozunu engelleyici özelliğe sahiptir (Moulis, 2010) (Şekil 7).



Şekil 7. Cd'un Ca, Zn, Fe ve Cu ile etkileşimi ve toksik etkileri (Flora ve ark., 2008).

Cd, hücrelerde bulunan sülfidril gruplarında, disülfürde, karboksilde, imidazolde veya birkaç amino bileşiğinde bulunan kükürt, oksijen ve hidrojen atomlarıyla kovalent ve iyonik bağlar oluşturur ve homeostazlarının önemli ölçüde bozulmasına neden olur (Bridges ve Zalups, 2005). Cd, sinyal dönüşümünün her aşamasında hücre sinyallemesine müdahale edebilir ve reseptörler, ikinci haberciler ve transkripsiyon faktörleri üzerinde etki gösterebilir (Sarkar ve ark., 2013). Hücre düzeyinde Cd, (1) hücre çoğalmasını indükleyerek, (2) düzenli apoptotik mekanizmaları engelleyip apoptozis direncine yol açarak ve (3) DNA'nın kendini yenileme mekanizmalarını engelleyerek dolaylı olarak DNA'yı oksidatif hasara uğratmaktadır (Filazi, 2021).

Cd'un başlıca hedef organeli mitokondridir. Cd, Ca kanalları aracılığıyla mitokondriye girer ve tiyol gruplarına bağlanarak zarı bulanan proteinlerde konformasyonel değişikliklere neden olur, bu nedenle oksidatif fosforilasyonu engeller ve zar geçirgenliğini değiştirir, sonuçta zar potansiyelinde azalmaya, hücre ATP seviyelerinde düşüşe, kalsiyum, sodyum, potasyum homeostazında bozulmalara ve nihayetinde sitokromların, Fe (II) iyonlarının sızmasına neden olur. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin aşırı üretilmesine yol açar (Cuypers ve ark., 2010) (Şekil 8).



Şekil 8. Cd'un hücre içi etkilerinin şematik gösterimi (Sarkar ve ark., 2013).

d. Cd'un toksisitesi

Cd, vücutta çok düşük konsantrasyonlarda bile insanlar için büyük bir sağlık riski oluşturur ve vücudun Cd maruziyetine yanıt verme kapasitesi sınırlıdır, çünkü metal daha az toksik türlere metabolik bozunmaya uğrayamaz ve zayıf bir şekilde atılır (Waalkes, 2003). Hayvanlarda Cd toksisitesinin hedef organları arasında karaciğer, böbrek, akciğerler, testisler, prostat, kalp, iskelet sistemi, sinir sistemi ve bağışıklık sistemi bulunur. Ancak, insanların Cd'a uzun süre maruz kalması Cd'un vücutta

birikmesine ve esas olarak akciğerleri ve böbrekleri etkileyen hastalıklara yol açar (IARC, 2012). Akut Cd zehirlenmesinin belirtileri genellikle 24 saat sonra ortaya çıkar: nefes darlığı, genel halsizlik, ateş. Ayrıca Cd akciğer ödemi, zatürre ve ciddi vakalarda solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilir (Järup ve ark., 1998).

Yüksek doz Cd'a uzun süreli maruz kalma, Itai-itai hastalığına neden olur. Bu hastalık esas olarak kadınları etkiler ve şiddetli şekilde bozulmuş tübüler ve glomerüler fonksiyon ve çoklu kemik kırıklarına neden olan genel osteomalazi ve osteoporoz ile karakterizedir (Inaba ve ark., 2005). Hücrelerdeki Cd Ca, Mg, Fe, Zn ve Cu'nun metabolizmasına müdahale ettiğinden demineralizasyona, osteomalaziye ve osteoporoza yol açar. Cd'un kemiklerden Ca iyonları ile rekabetçi bir şekilde yer değiştirmesi, kemiklerin yapılarını zayıflatır ve bu da özellikle menopoz dönemindeki kadınlarda kırıklara neden olur. Cd, böbrekte metabolizmadan sorumlu olan ve 25(OH)D3'ü 1,25(OH)2D3'e dönüştüren enzim olan 1-hidroksikolekalsiferol hidroksilazın aktivitesini engeller; bu, D3 vitamininin aktif formudur. Bağırsaktaki varlığı, Ca iyonlarının emilimi için gereklidir (Chertok ve ark., 1981).

Cd inhalasyonu solunum stresine neden olur ve solunum yollarına zarar verir. Lampe ve ark. (2008), 1994 ve 2002 yılları arasında bir ile üç akciğer fonksiyon testinden geçen 96 erkekte oluşan örnek grubu kullanarak Cd'a maruz kalmanın akciğer fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkilerini incelemiş ve sigara içenlerde idrarda Cd düzeyinin artmasıyla ilişkili olarak 1 saniyedeki zorunlu ekspiratuar hacimde azalma (akciğer fonksiyonunun bir yansıması) tespit etmişlerdir.

Periodontal hastalığı olan 11.412 katılımcının yer aldığı bir çalışmada, idrar Cd'unda 3 kat artışın (0,18'e karşı 0,63 µg/g kreatinin) periodontal hastalık için %54 daha yüksek bir yaygınlık oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Arora ve ark., 2009).

Birçok çalışmada, düşük doz Cd maruziyetiyle periferik arter hastalığı riskinin artması arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir (Navas-Acien ve ark., 2005). Deneysel çalışmalar, özellikle endotel hücreleri olmak üzere çeşitli organların damar yapısının Cd'un toksik etkilerine karşı özel bir duyarlılığı olduğunu göstermiştir. Cd, aterosklerotik plak oluşumunu destekleyen endotel hasarının ve vasküler düz kas hücrelerinin işlev ve yapısının bozulmasına neden olur (Houtman, 1993). Sigara

içenlerde kanda Cd miktarının arttığını ve ateroskleroz, özellikle periferik vasküler hastalık oluşumunun sigara içmeyenlere kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir (Navas-Acien ve ark., 2004).

Cd midede hidroklorik asitle reaksiyona girer ve Cd klorür oluşur, bu da gastrointestinal sistemin akut iltihabına neden olur (Waisberg ve ark., 2005).

Cd üreme fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Testiste Cd'un toksik etkilerinin mekanizmaları arasında vasküler endotel hasarı, Leydig ve Sertoli hücreleri hasarı, hücreler arası bağlantılarda hasar, oksidatif stresin indüklenmesi, bozulmuş antioksidan savunma mekanizmaları ve inflamatuvar yanıtın şiddeti yer alır ve bu da testosteron sentezinin inhibisyonu ve spermatogenez bozukluğu gibi morfolojik ve işlevsel değişikliklere neden olur. Cd, ayrıca prostat fonksiyonuna müdahale ederek hormonal aktivitesini, salgılanmasını değiştirir ve erkeklerde doğurganlığı bozar (Goyer, 2004). Cd, kadınlarda adet döngüsü ve üreme hormonlarında bozukluklara, ergenlik ve ilk adet gecikmesine, gebelik kaybına, erken doğuma ve düşük doğum ağırlığına neden olur (Thompson ve Bannigan, 2008). Cd farklı hormonal sinyal yollarıyla etkileşime girebilir. Bu nedenle Cd, östrojen reseptörü α 'ya bağlanabilen ve MAPK sinyal yolları boyunca sinyal iletimini etkileyebilen bir endokrin bozucu olarak kabul edilir (Fatima ve ark., 2019).

Cd'a özellikle kronik maruz kalma, bağışıklık sisteminin işlev bozukluğuna yol açar. Çünkü Cd'un hedef hücreleri arasında T hücreleri, makrofajlar, B hücreleri ve NK (doğal katil) hücreler de bulunur. Cd'un doğrudan immünotoksitesinin hem hücre aracılı hem de humoral bağışıklık tepkilerinin bir modifikasyonu olduğunu gösterilmiştir (Krocova ve ark., 2000; Marth ve ark., 2000).

1993 yılında, IARC Cd ve Cd bileşenlerini 1. sınıf insan karsinojenleri olarak değerlendirmiştir (IARC, 1993). Ayrıca, IARC Cd'un akciğer kanserine yol açabileceğini ve prostat ile böbrek kanserlerine de katkıda bulunabileceğini bildirmiştir (IARC, 1993; Straif ve ark., 2009). Cd ve bileşenlerinin insan karsinojenleri olduğu, epidemiyolojik ve mekanistik araştırmalarla kanıtlanmıştır (EPA, 2016). Cd'un karsinojenik potansiyeli, gen aktivasyonundaki anormallikler, apoptozun baskılanması ve DNA onarımının engellenmesi gibi faktörlere dayanmaktadır (Waalkes, 2003).

Cd'un karsinogenik etkileri üzerine yapılan ilk araştırmalardan biri, Amerika'daki Cd işleme işçileri arasında akciğer kanseri riskini incelenmesidir. 1940-1969 yılları arasında en az 6 ay boyunca bu sektörde çalışan 602 beyaz erkek 1978 yılına kadar izlenmiştir. 1960 sonrasında işe alınan 261 işçinin verileri, akciğer kanseri riskinin yalnızca As ve sigara ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Ancak, diğer karsinogenlerle (sigara ve As) olan etkileşimlerin net bir şekilde belirlenemediği ortaya çıkmıştır (Thun ve ark., 1985). Fareler üzerinde yapılan araştırmalarda, Cd'un c-myc ve c-jun gibi proto-onkogenlerin aktivasyonunu artırdığı tespit edilmiştir (Abshire ve ark., 1996). Başka bir çalışmada ise, Cd oksit tozu ve dumanına maruz kalan dişi farelerde akciğer tümörü oluşumunda belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Heinrich, 1992). Farelerde gerçekteştirilen deneylerde, yüksek dozda Cd maruziyeti testislerde bozulmalara ve tümör gelişimine yol açmıştır (Waalkes ve ark., 1989). Prostat kanseri genellikle çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilir ve Cd'un bu hastalığı nasıl etkilediğini araştıran in vitro çalışmalar, Cd'un insan prostat epitel hücrelerini karsinogenik şekilde dönüştürebileceğini göstermiştir (Waalkes, 2003). Üç ayrı epidemiyolojik çalışmadan elde edilen verilere göre, Cd'a mesleki maruziyetin renal kanser riski ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve risk oranlarının 1.2 ile 5.0 arasında değiştiği bildirilmiştir (Il'yasova ve Schwartz, 2005). Ayrıca, 1984-2013 yılları arasında derlenen veriler, Cd'un mesane kanseri riskini artırabileceğini ve ürotelyal hücrelerde potansiyel bir toksik etken olabileceğini ortaya koymuştur (Feki-Tounsi ve Hamza-Chaffai, 2014).

2.2.5. Alüminyum (Al)

Periyodik sistemin 3A grubunda yer alan Al'un atom numarası 13'tür. Yerkabuğunun yaklaşık 8'ini oluşturan son derece önemli bir metaldir (Bakar ve Baba, 2009). Yumuşak ve hafif, amfoter ve aktif olması, yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, ömrünün uzunluğu, dış etkenlere (korozyon vb.) ve değişik iklim şartlarına karşı dayanıklılığı, kolay şekillendirilebilmesi, düşük bakım maliyetleri, renklendirilebilmesi ve teknolojik açıdan ürün çeşitliliği Al'un alternatif özellikleridir. Bu nedenle Al; yeni teknolojilerin de etkisiyle kullanımı giderek artan bir ürün olarak 21. yüzyıl metali olarak görölmektedir (Akman ve ark., 2011).

a. Al'un kaynakları

Al, yerkabuğunun yaklaşık %8'ini oluşturan önemli bir metal olup genellikle kompleks Al silikatlar halinde bulunur. Al'un her yerde bulunması nedeniyle, Al'a maruz kalmanın birçok kaynağı vardır. Havadaki Al maruziyeti, toprak ve kayalardan gelen toz veya araç emisyonlarından, sigara dumanından, kömür yakımından, metal rafinerilerinden ve diğer endüstriyel faaliyetlerden kaynaklanan partikül maddeler dahil olmak üzere insan yapımı kaynaklar yoluyla doğal olarak meydana gelir. Al, genellikle kayalardan çözüldüğü için suda doğal olarak bulunur ve konsantrasyonları mevsimsel olarak değişik, en yüksek seviyeler genellikle ilkbaharda gözlemlenir (Exley, 2003). Toksikiteye yol açan en önemli Al maruziyetleri, Al içeren fosfat bağlayıcılardan (Al hidroksit gibi), tamponlu aspirinden ve Al ile kirlenmiş diyalizattan kaynaklanır. Al toksisitesi bir zamanlar diyaliz hastaları arasında yaygındı ve kirlenmiş diyalizattan Al maruziyetinin neden olduğu ensefalopatiyi tanımlamak için "diyaliz bunaması" teriminin ortaya çıkmasına neden olmuştu (Mudge ve ark., 2011).

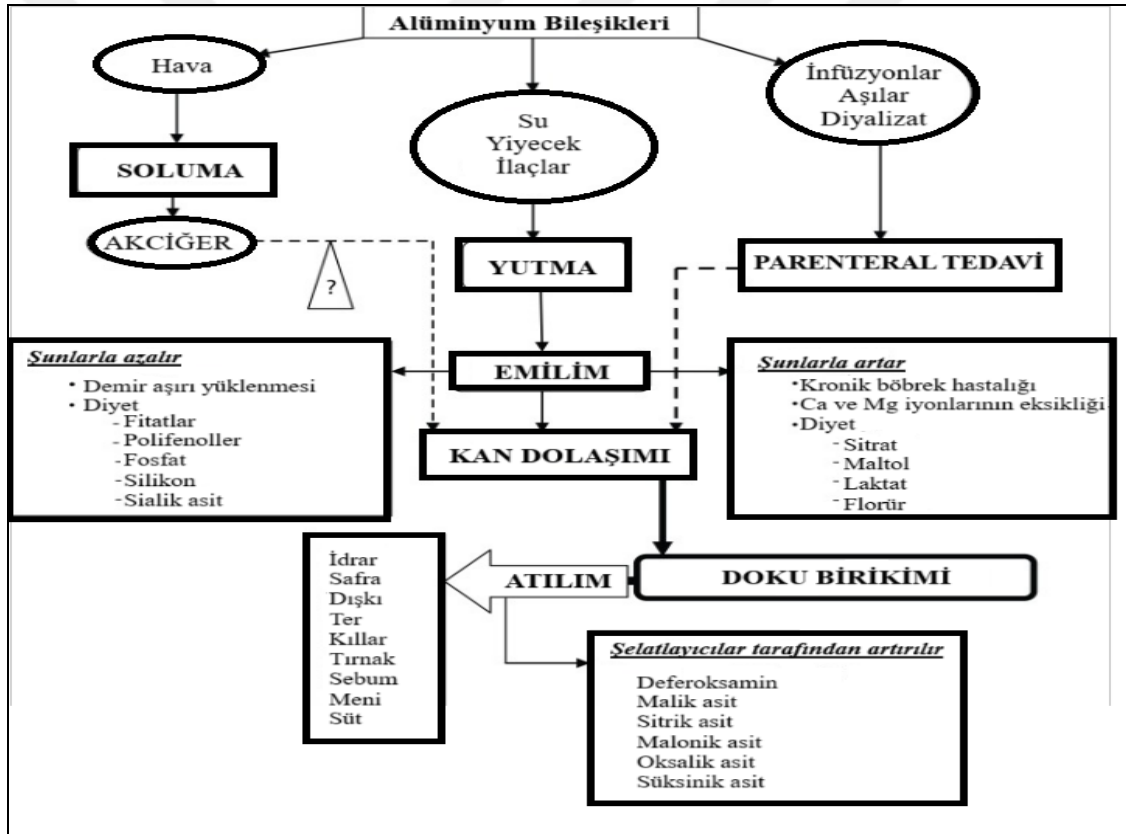
Al genellikle gıdalarda bulunur veya gıda işleme sırasında değişen miktarlarda gıdalara geçer. Al, özellikle asitli yiyecekler pişirirken pişirme kaplarından da sızabilir. Gıdalardan günlük Al alımının 3,4 ila 9 mg arasında olduğu tahmin edilmektedir; bu seviye laktat, sitrat, maltol veya florür varlığında artabilir (Igbokwe ve ark., 2019).

Al bileşenleri, çeşitli endüstriyel ve tıbbi uygulamalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, alüminyum hidrür (AlH_3), alüminyum oksit (Al_2O_3), alüminyum klorür ($AlCl_3$), alüminyum sülfat ($Al_2(SO_4)_3$) ve alüminyum hidroksit ($Al(OH)_3$) gibi tuzlar birçok alanda önemli işlevler üstlenir (Akman ve ark., 2011). Özellikle $Al_2(SO_4)_3$ ve $AlCl_3$, yüzeysel sulardaki doğal organik maddelerin giderilmesinde kullanılırken (Alkan ve ark., 2006), susuz $AlCl_3$ petrol endüstrisi ve organik tepkimelerde katalizör olarak görev yapar. Al_2O_3 rubin (kırmızı yakut), safir (mavi yakut), doğu amatisti ve emerald (yeşil zümrüt) gibi değerli taşların saflaştırılmasında kullanılır (Akman ve ark., 2011). Tıbbi alanda ise Al tuzları çeşitli tedavi amaçlarıyla kullanılmaktadır (Tayfur ve ark., 2002). Alüminyum fosfat ($AlPO_4$) ve $Al(OH)_3$, immün yanıtı artıran zayıf adjuvanlar olarak görev alır (Clapp ve ark., 2010). Alüminyum karbonat ve $Al(OH)_3$ içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar, genellikle kısa

sürekli hiperfosfatemi tedavisinde tercih edilmektedir (Akpolat ve Utaş, 2001). Ayrıca, $Al(OH)_3$ içeren antiasitler peptik ülser tedavisinde kullanılır (Onur, 1997).

b. Al'un Toksikokinetiği

Al alımı, emilimi ve atılımının döngüsü, doku birikimi ve toksikoz gelişimini belirler (Şekil 9). Solunum ve yutma (yemek ve su yoluyla), Al'in vücuda girdiği iki ana yoldur. Solunumun yoluyla alınan Al bileşikleri akciğerlerde birikir. Akciğerler sürekli olarak Al'i çoğunlukla Al silikat parçacıkları ve diğer zayıf çözünen bileşikler şeklinde alır. Akciğerlerdeki Al konsantrasyonu yaşla birlikte artma eğilimindedir (Igbokwe, 2019).



Şekil 9. Al'ün dokularda birikimini ve toksisitesini etkileyen faktörler (Igbokwe ve ark., 2019).

Sindirimden sonra gastrointestinal emilim, Al'in hayvanlarda ve insanlarda sistemik olarak biriktiği ana yoldur ve emilim büyük ölçüde duodenumda gerçekleşir (Steinhausen ve ark., 2004). Al emilimi genellikle yutulan miktarla karşılaştırıldığında düşük ve değişkendir (Kawahara ve ark., 2007). Al'in gastrointestinal yoldan alımı

karmaşıktır ve bireysel farklılıklar, yaş, pH, mide içeriği ve Al bileşiğinin türü dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir (Priest ve ark., 1996). Su alımından (yaklaşık %0,3) alınan Al emilimi, gıdadan (yaklaşık %0,1) alınan Al emiliminden daha fazladır (Steinhausen ve ark., 2004; EFSA 2008; Zhou ve ark., 2008). Bu durum, Al iyonu ile kompleksler oluşturup emilimini engellediği öne sürülen fitatlar ve polifenoller gibi gıdalardaki organik ligandlara atfedilmiştir (Reto ve ark., 2007). Gastrointestinal sistem yoluyla Al emilimi, su veya gıdada sitrat, maltol, laktat ve florür varlığında ve kronik böbrek hastalıkları sırasında artabilirken, Fe fazlalığı olan kişilerde veya fosfat, silikon, polifenoller ve siyalik asitle birlikte alındığında emilim azalır (ATSDR, 2008; Zhou ve ark., 2008). Ancak, parenteral sıvılardan ve aşılarından tam bir Al alımı ve ardından vücudun çeşitli bölgelerine dağılımı vardır (Tomljenovic ve Shaw, 2011).

Kanda dolaşan Al'in yaklaşık %90'ı transferine (demir taşıyıcı protein) bağlı olarak taşınırken, Al'in geri kalanı kanda albumin ve sitrata bağlanır (Hemadi ve ark., 2003; Chen ve ark., 2010). Dokulardaki Al'in hücre alımı nispeten yavaştır ve endositoz ve transferine bağlı Al'in hücre içi transferi ile aracılık edildiği varsayılmaktadır (Hemadi ve ark., 2003). Ancak, Al-transferrin kompleksi transferrin reseptörüne bağlanmayabilir (Hemadi ve ark., 2003; Sakajiri ve ark., 2010), bu da Al'in hücre alımının alternatif bir mekanizmasının varlığını gösterir (DeVoto ve Yokel, 1994; EFSA, 2011). Sağlıklı insanlarda Al'in toplam vücut yükünün yaklaşık 30-50 mg/kg vücut ağırlığı olduğu ve serumdaki normal Al seviyelerinin yaklaşık 1-3 µg/L olduğu bildirilmiştir (Krewski ve ark., 2007). Burtis ve Ashwood (1994) ile Chen ve ark. (2010), hemodiyaliz hastalarındaki değerlerin maruz kalmayan bireylerdeki değerlerden on kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Al referans değerleri (Burtis ve Ashwood, 1994).

Numune Durumu	Al Düzeyleri
Serum	1-14 µg/dl
Plazma	6-7 µg/dl
Hemodiyaliz Hastası	20-550 µg/dl
Al Tedavisi	<3.0 µg/dl
İdrar (spot)	5-30 µg/dl

Toplam vücut Al'un yaklaşık yarısı iskelettedir ve insan kemik dokusundaki seviyeler 5 ila 10 mg/kg arasında değişir (ATSDR, 2008). Al, ayrıca insan derisinde, alt gastrointestinal sistemde, lenf düğümlerinde, böbrek üstü bezlerinde, paratiroid

bezlerinde ve çoğu yumuşak doku organında bulunmuştur. Sıçanlarda, oral maruziyetten sonra dalak, karaciğer, kemik ve böbreklerde Al birikimi beyin, kas, kalp veya akciğerlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (EFSA, 2008). Al'un plasentaya ve fetüse ulaşabileceği ve bir dereceye kadar emziren annelerin sütüne dağılabileceği bildirilmiştir (EFSA, 2008). Al seviyeleri deney hayvanlarının dokularında ve organlarında (kemik, kas, akciğer, karaciğer ve böbrek) yaşla birlikte artar. Ayrıca, Al'un beyne, hücre dışı sıvıya ve beyin omurilik sıvısına hızla girdiği ve bu organlarda kandakinden daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (Krewski ve ark, 2007). Fe durumu dokulardaki Al birikimiyle negatif ilişkilidir ve hayvan deneyleri Ca ve Mg eksikliğinin beyin ve kemikte Al birikimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (EFSA, 2011).

Kan dolaşımındaki Al iyonu esas olarak böbrekler tarafından (yaklaşık %95) idrar yoluyla, Al sitrat olarak atılır (Shirley ve Lote, 2005; Krewski ve ark., 2007; ATSDR, 2008). Kanın transferin-Al bağlama kapasitesi aşıldığında, Al'in doku birikimi böbrek atılımı yoluyla sitratlar ve florürler tarafından azaltılır (EFSA, 2008). Al ayrıca süt, safra, dışkı, ter, saç, tırnak, sebum ve semen yoluyla atılır (Exley, 2013). Al'un idrarla atılımı deferoksamin ve malik, malonik, sitrik, oksalik ve süksinik asitler gibi kimyasal şelatörler tarafından artırılır. Genel olarak, Al toksikozundan sorumlu olan Al birikiminin, Al'e maruz kalma ve sürekli alım, bağırsak emiliminin artması ve metal atılımının azalması ile arttığı görülmektedir (Şekil 9) (Igbokwe, 2019).

c. Al'un etki mekanizması

Al'un makromoleküler biyolojik yapılara olan etkileri arasında, oksijen donörleriyle etkileşimleri öne çıkar. Al, fosfatlar, karboksilatlar, katekolatlar, aminler, tiolatlar, amino asitler, nükleik asitler ve nükleotidler gibi moleküllerle etkileşimde bulunabilir. Al, ATP, AMP, ADP, 2,3-difosfogliserat gibi biyomoleküllerle etkileşime girerek, Mg'un yerini alabilir (Günaydın, 2005). Al, enzimatik aktiviteyi bozmak veya engellemek, protein sentezini ve nükleik asit işlevini değiştirmek ve hücre zarı geçirgenliğini değiştirmek dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla vücut üzerindeki toksik etkilerini gerçekleştirir. Bu ayrıca DNA onarımını engeller, DNA organizasyonunun stabilitesini bozar ve protein fosfataz 2A aktivitesini engeller. Dahası, Al reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini katalize eder, oksidatif stres

yoluyla hücresel hasara yol açar, antioksidan aktiviteyi azaltır, hücresel demir homeostazını bozar ve nükleer faktör kappa-B (NF-kB), p53 ve JNK yollarını etkiler ve sonuçta apoptoza neden olur (Rahimzadeh ve ark., 2022; Jackson ve Rout, 2024).

d. Al'un Toksisitesi

Akut Al toksisitesi, günlük yaşamda karşılaşılan düşük maruziyet seviyeleri nedeniyle nadirdir; güncel bilimsel literatürün çoğu kronik maruziyetlerle ilgilidir. Kemikler, Al da dahil olmak üzere çeşitli metaller için uzun vadeli bir rezervuar görevi görür (Bjørklund ve ark., 2020). Kemiklerde Al birikimi, osteoblast aracılı kemik oluşumunu azaltarak ve osteoklast fonksiyonunu değiştirerek osteoporozu yol açabilir, bu da kemik kırılabilirliğinin artmasına ve daha yüksek kırık riskine neden olur (Kausz ve ark., 1999; Coulson ve Hughes 2022; Oliveira ve ark., 2024). Plazma Al seviyeleri, kemik hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Kausz ve ark., 1999). Al, Ca replasmanı, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve tip 1 kolajen seviyelerinin azalması, Wnt/ β -katenin yolunun inhibisyonu, osteoblastların apoptozu ve osteoblastların farklılaşmasının azalması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik demineralizasyonuna neden olur (Bjørklund ve ark., 2020).

Yüksek Al seviyeleri hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve dislipidemi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda yüksek insidansa neden olur. Yüksek dozda Al maruziyeti, elektrokardiyogramda (EKG) ters QRS kompleksine yol açabilir ve bu da kardiyotoksisiteyi gösterir. Kardiyovasküler toksisitenin arkasındaki mekanizmanın oksidatif stres, apoptoz ve Al birikiminden kaynaklanan bir inflamatuvar yanıtı içerdiğine inanılmaktadır (Tinkov ve ark., 2024). Diğer ciddi komplikasyonlar arasında toksik miyokardit, miyokardiyal duvar hipokinezi ve sol ventrikül trombüsü yer alır (Igbokwe, 2019).

Merkezi sinir sistemi Al toksisitesinin birincil hedefidir. Bu toksisite nöronal oksidatif stres, apoptozis, nöroinflamasyon, nörotransmitter bozulması ve sitoskeletal düzensizlik dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla meydana gelir (Tinkov ve ark., 2024). Al çok sayıda proteini ve biyomolekülü etkileyerek lipid peroksidasyonuna, mitokondriyal membran potansiyelinin inhibisyonuna, ATP seviyelerinin azalmasına, nörotransmitter disfonksiyonuna, DNA ve RNA iplik

oluşumunun azalmasına ve DNA onarımının inhibisyonuna neden olur. Al, ayrıca protein fosfataz 2A'yı inhibe ederek tau ve nörofilament proteinlerinin hiperfosforilasyonuna yol açar, transferrin reseptörlerinin biyosentezini artırır, ferritin üretimini önler ve serbest Fe seviyelerini yükseltir; bu da oksidatif strese daha fazla katkıda bulunur. Kortikonöronal apoptozis SAPK/JNK yolu, NF-kB aktivasyonu, artan p53 ve BAX ekspresyonu ve nörofilamentlerin, tubulinlerin, transferin reseptörlerinin, amiloid öncü proteinlerinin ve nörona özgü enolazın azalmış ekspresyonu yoluyla gerçekleşir. Ayrıca, Al toksisitesi RNA polimeraz I ve beta-amiloid öncü protein sekretaz ekspresyonunu değiştirebilir ve bunun sonucunda beyinde amiloid beta birikimi ve tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu meydana gelir (Mudge ve ark., 2011; Rahimzadeh ve ark., 2022).

Al alımı ve toksisitesi bağırsak mikrobiyomunu, bağırsak geçirgenliğini, bağışıklık tepkilerini ve inflamatuvar reaksiyonları etkileyebilir. Ek olarak, bağırsaklarda epitel dejenerasyonuna, goblet hücresi çoğalmasına ve lenfosit infiltrasyonuna yol açabilir (Igbokwe, 2019; Djouina ve ark., 2022).

Al toksisitesi hemoglobin sentezini inhibe edebilir veya azaltabilir ve bu da anizositoz ve poikilositoz ile anemiye yol açabilir (Rahimzadeh ve ark., 2022).

Al'un pulmoner doku hasarı, polimorfonükleer nötrofil sayısının artması, interstisyel inflamasyon, tip II hücre hiperplazisi ve alveoler yıkanabilir makrofajların azalması nedeniyle oluşur. Bu değişiklikler astım, kronik bronşit, kronik pnömoni, pulmoner alveolit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner fibrozis, alveoler proteinozis, pnömokonyoz, pulmoner granüloatozis ve potroom astımı gibi çeşitli solunum yolu rahatsızlıklarına yol açabilir. Potroom astımı, Al maruziyetine bağlı olarak en yüksek ekspiratuvar akış hızlarında azalma ile karakterize edilir ve Al dumanlarından uzaklaştırıldığında geri döndürülebilen hafif ila orta dereceli bronşiyal aşırı duyarlılıkla sonuçlanır. Bu durum tarihsel olarak Al fabrikalarındaki işçilerde, özellikle de Al dumanlarının üretildiği elektroliz sürecinde yer alan işçilerde gözlemlenmiştir (Desjardins ve ark., 1994; Igbokwe, 2019; Rahimzadeh ve ark., 2022).

Al öncelikle böbrekler tarafından atılır, bu da kronik böbrek hastalığı olan hastalarda Al zehirlenmesi riskini artırır. Al'un böbreklerdeki toksik etkileri glomerüler

filtrasyonun azalması ve serum ürik asit seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Ayrıca, Al maruziyeti nefrotik sendrom ve akut renal glomerülonefrite neden olabilir. Al'un böbrek parankimi üzerindeki toksik etkileri, lipid peroksidasyonuna, DNA oksidatif hasarına ve protein oksidasyonuna yol açan artan oksidatif stresten kaynaklanır. Bu, glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz ve katalazın aktivitesinin azalmasına neden olur. Ayrıca Al p-amino hippurik asidin renal tübüler taşınmasını, fosfat reabsorpsiyonunu ve sodyum veya su dengesini bozar. Bu ayrıca sodyum-potasyum ATPaz aktivitesini etkileyebilirken, yüksek hücre içi serbest Fe oksidatif stresi şiddetlendirir (Rahimzadeh ve ark., 2022).

Al üreme sistemi üzerinde de istenmeyen etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalar sonucu oligozoospermisi olan hastaların semenlerinde önemli ölçüde Al konsantrasyonları belirlenmiş ve dolayısıyla Al toksisitesi ile doğurganlık sorunları arasında olası bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (Klein ve ark., 2014). Sıçanlarda 60 gün boyunca Al maruziyeti, sperm sayısının azalması, günlük sperm üretiminin azalması, sperm hareketliliğinin bozulması, normal şekilli sperm üretiminin azalması ve testis histolojisinin değişmesiyle ilişkilendirilmiştir (Martinez ve ark., 2017).

2.3. Sığır, Koyun ve Tavuk etlerinde Toksik Ağır Metallerin Analizi ile İlgili Daha Önce Yapılan Bazı Çalışmalar

Sığır, koyun ve tavuk etlerinde bulunan toksik ağır metallerin düzeyinin belirlenmesine dair Türkiye'de ve yurt dışında birçok çalışma yapılmıştır.

Demirezen ve Uruç'un (2006), Kayseri'de tüketilen balık türleri, et ve et ürünlerindeki (sucuk, salam, sosis, pastırma, et, kıyma) Cu, Fe, Mn, Cd, Cr, Ni, Pb, Se ve Zn konsantrasyonlarının saptanmasını amaçlayan çalışmalarında, Kayseri'de farklı et üreticileri ve marketlerden alınan 34 örnekte ICP-OES ile ağır metal analizi yapmış ve örneklerdeki ağır metal konsantrasyonlarını sırasıyla $Fe > Zn > Ni > Pb > Cr > Cu > Cd > Mn > Se$ olarak belirlemişlerdir. Elde edilen sonuçlar önceki çalışmalara göre nispeten yüksek bulunmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlık kriterlerine göre bu elementlerin hiçbirinin konsantrasyonu karsinogen seviyede bulunmamıştır.

Chowdhury ve ark.'nın (2011), Fe, Cu, Mg, Co ve Zn gibi esansiyel metallerin ve Pb, Cd, Cr, As ve Ni gibi toksik metallerin et, et ürünleri, organ ve yumurtadaki konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, tüm örneklerde As konsantrasyonlarının ihmal edilebilir düzeylerde olduğunu, çoğu örnekte diğer toksik metal düzeylerinin de ihmal edilebilir limitlerde seyrettiğini, yalnızca birkaç örnekte tolerans limitlerinin üzerinde ağır metal kalıntısı bulunduğunu bildirmişlerdir.

Hamasalim ve Mohammed (2013), Irak'daki marketlerdeki konserve sığır etinde metallerin seviyelerini (Cr, Cd, Co, Pb, Cu, Ni, Fe, Zn, Mg and Mn) araştırmışlar ve ürünlerin yüksek düzeyde Cr içerdiklerini bildirmişlerdir.

Alturiqi ve Albedair (2012), Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada bazı ağır metallerin et ve et ürünlerindeki (Fe, Mn, Cu, Zn, Pb, Cd and Hg) konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında bazı örneklerdeki ağır metal düzeylerinin FAO/WHO ve EC komitelerince kabul edilen maksimum seviyelerden yüksek olduğunu; deve etinden yapılan ürünlerin daha düşük düzeylerde ağır metal içerdiğini, endüstriyel aktivitelerle kirlenmiş havası olan şehirlerde üretilen ürünlerde ağır metal seviyelerinin daha yüksek düzeyde seyrettiğini bildirmişlerdir.

Mısırdaki yapılan bir çalışmada sığır etinde ve sosis örneklerinde 16 ağır metal ve eser element konsantrasyonları (As, Cd, Pb, Al, Cu, Zn, Se, Mn, Fe, Ag, Sr, Cs, Cr, V, Ni and Ba) incelenmiş, örneklerdeki ağır metal ve eser element düzeylerinin geniş varyasyonlar gösterdiğini, ağır metal konsantrasyonu açısından en yüksek seviyelerin sosiste bulunduğunu bildirmişlerdir (Zahrana ve Hendy, 2015).

Nkansah ve Ansah (2014), Gana'da keçi, koyun, inek, domuz ve geyik etlerinde toksik metal (Cd, Hg, Cr, Pb, As) düzeylerini incelemiş ve örneklerdeki Pb düzeylerinin tolerans limitlerinin üzerinde olduğunu, Hg seviyelerinin de tolerans limitlerinin altında seyrettiğini, As, Cd ve Cr konsantrasyonlarının ise tolerans limitlerinin içinde bulunduğunu bildirmişlerdir.

Javed ve ark. (2013), keçi etindeki ağır metallerin kalıntıları üzerine yaptıkları çalışmada bazı örneklerde bulunan değerlerin izin verilen limitlerin üzerinde

seyrettiğini, yaz mevsiminde toplanan örneklerde ağır metal kalıntılarının daha yüksek düzeylerde olduğunu belirlemişlerdir.

Darwish ve ark. (2015), sığır ve koyunlarda karaciğer, böbrek ve kas dokularındaki Cd ve Pb seviyelerinin FAO ve WHO tarafından belirlenen limitlerin üzerinde seyrettiğini, dokulardaki ağır metal düzeylerinin yaşa paralel olarak yükseldiğini bildirmişlerdir.

Nwude ve ark. (2010), Nijerya’da sığır etlerindeki ağır metal düzeylerini (Pb, Cd, Co, Zn, Cu ve Fe) mevsimsel olarak incelemiş ve yağmurlu mevsimlerde Zn seviyelerinin yüksek, Cd seviyelerinin ise düşük düzeylerde seyrettiğini, mevsim değişimlerinin etlerdeki kalıntı düzeyleri ile doğrudan ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Sığır, koyun ve tavuk eti numuneleri

Bu çalışmada, Van ili piyasasında satılan her biri 16 adet olmak üzere toplam 48 adet 50'şer gramlık sığır, koyun ve tavuk eti numuneleri ağzı kilitli steril naylon torbalara konularak havayla teması engellendi ve -20 °C'de analiz yapılncaya kadar muhafaza edildi. Örnekler Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'nın "Canlı Hayvanlar ve Hayvansal Ürünlerde Belirli Maddeler ile Bunların Kalıntılarının İzlenmesi için Alınacak Önlemlere Dair Yönetmelik" ilkeleri doğrultusunda toplandı (Anonim, 2013).



Şekil 10. Et numunelerinin muhafazası

3.1.2. Kullanılan cihazlar

- ICP-MS (Pelkin Elmer NexION® 1000, USA),
- Mikrodalga (Milestone ETHOS Easy, İtalya),
- Etüv (Nüve, Türkiye),
- Hassas terazi (Ohaus Pioneer, İsviçre),

- Derin Dondurucu (Uğur, Türkiye),
- Otomatik pipetler (Brand Transferpette®, Almanya),
- Buzdolabı (Bosch, Almanya),
- Distile su cihazı (Şimşek Laborteknik SS-200, Türkiye)

3.1.3. Sarf malzemeler

Bu çalışma için kullanılan sarf malzemeler; steril ağzı kilitli numune toplama poşeti, süzgeç kâğıdı (Whatman No.4), deney tüpleri, balon joje, mezür ve beherdir.

3.1.4. Kullanılan kimyasallar ve çözeltiler

- Nitrik asit (%65 ekstra saf, Merck)
- Hidrojen peroksit (Merck)
- Metaller (Pb, Cd, As, Hg ve Al) için standart çözeltiler (1000 mg/ml, Merck)
- Deiyonize su

3.2. Yöntem

3.2.1. Örneklerin çözünürleştirilmesi

Oda ısısında çözündürülmüş et numunelerinin çözünürleştirilmesi mikro dalga fırında basınca ve sıcaklığa dayanıklı vida kapaklı PTFE (politetrafloretillen)'den imal edilmiş 100 mL hacimli kaplarda gerçekleştirildi. Her bir numuneden 1.5 gr tartıldı. PTFE kaplara konulan her bir örneğe 7 ml nitrik asit (%65'lik HNO₃, (v/v) Merck) ve 1 ml hidrojen peroksit (30 %' luk H₂O₂ (v/v), Merck) çözeltileri eklendikten sonra 30 dk bekletildi. PTFE kapların sızdırmaz kapakları kapatıldıktan sonra Milestone Ethos Easy markalı mikrodalgaın uygun programında çözünürleştirme işlemi yapıldı. Et numunelerinin çözünürleştirilmesi amacıyla mikrodalga fırın tercih edilmesinin nedeni yakma işini hızlandırması ve proses sırasında olabilecek kontaminasyonu en aza

indirilmesi (Usero ve ark., 2003). PTFE kaplar oda sıcaklığına soğutulduktan sonra kapakları dikkatlice açıldı ve elde edilen sıvı numune hacmi %5'lik HNO₃ çözeltisi ile 50 mL'ye tamamlandı. Et örneği içermeyen blank çözeltisine de aynı işlemler uygulandı.

Tablo 2. Mikrodalga yakma sistemine ait çalışma parametreleri

Mikrodalga Program	Zaman (dk)	T1 (Sıcaklık)	P	Power
1	00:15:00	200	45 bar	1500 w
2	00:15:00	200	45 bar	1500 w

3.2.2. Metal tayinleri

Çalışmada metal tayinleri Şırnak Üniversitesi Teknoloji ve Araştırma Merkezi laboratuvarında bulunan Pelkin Elmer marka NexION® 1000 model ICP-MS cihazı cihazında üç tekrarlı olarak yapıldı. Sonuçlar yaş ağırlık üzerinden µg/gr olarak verildi.

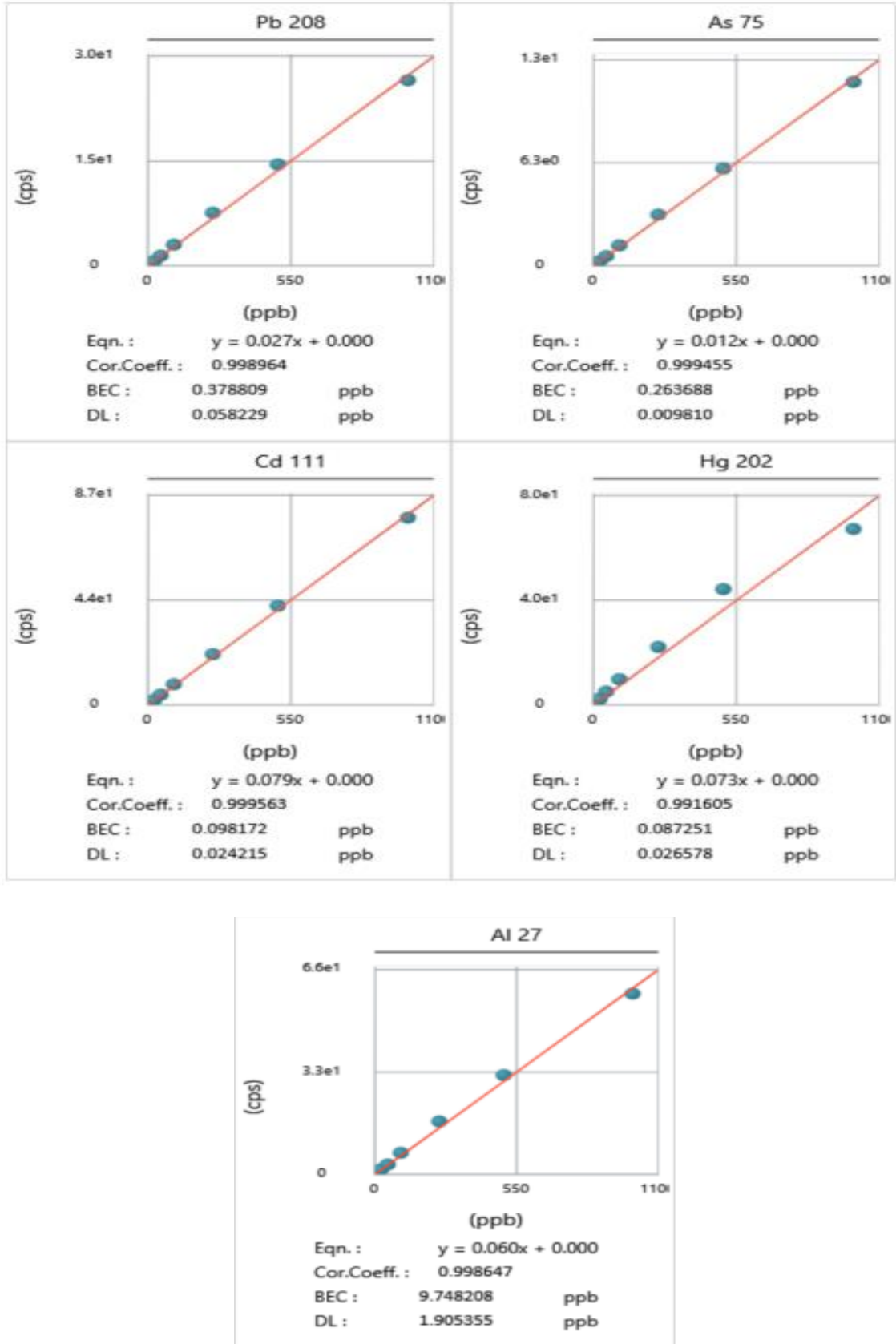


Şekil 11. ICP-MS cihazı cihazı

Tablo 3. ICP-MS için çalışma koşulları

Instrument Component/Parameter	Type/Value
NexION 1000 ICP-MS	
Nebulizer	PFA-ST MicroFlow
Nebulizer capillary	Green band (0.25 mm i.d.)
Spray chamber (regular quartz)	Quartz cyclonic with AMS (All Matrix Solution) gas port
Torch	One-piece quartz torch for NexION 1000/2000, 2 mm injector
Interface	Standard nickel sampler and skimmer cones. Aluminum hyper-skimmer cone.
Peripump tubing	Carrier: orange/yellow (0.51 mm i.d.). ISTD: orange/red (0.19 mm i.d.). Gray/gray Santoprene (1.30 mm i.d.)
Peripump speed	35 rpm
Sample uptake rate	0.3 mL/min
RF power	1600 W
Plasma gas flow	15 L/min
Auxiliary gas flow	1.2 L/min
Nebulizer gas flow	As optimized
Carrier sample probe	0.5 mm i.d.
Internal standard sample probe	0.5 mm i.d.
Cell gas	Pre-mixed 7% Hydrogen/Helium
Cell gas flow	As optimized
AMS Gas	
AMS gas type	Ar
AMS gas flow	0.2 L/min
S23 Autosampler and HTS	
Sample loop size	2 mL
Autosampler probe	1.0 mm i.d.
Flush delay	16 s
Read delay	10 s
Probe rinse	5
Wash time	25
Peripump speed	80 rpm
Data Acquisition	
Sweeps	15
Dwell time	10 - 300 ms
Replicates	3

Table 5. NexION 1000 ICP-MS instrument parameters and operating conditions.



Şekil 12. Pb, As, Cd, Hg ve Al için kalibrasyon eğrileri

3.2.3. Ağır metallerin tahmini günlük alımı ve sağlık riski değerlendirmesi

İnsan sağlığı risk değerlendirmesi, “güvenli” alım miktarlarını tanımlamak için tüketici günlük alım değerleri tahmin edilerek gerçekleştirildi. Ayrıca et tüketiminden kaynaklı olası tüketici risklerini belirlemek için THQ ve HI hesaplamaları yapıldı. Yetişkin ve çocuk için elde edilen TGA (EDI) değerleri, dokulardaki maksimum birikim değerleri kullanılarak hesaplandı. Tüketici risk değerlendirmeleri kapsamında TGA (Denklem 2.1), THQ (Denklem 2.2) ve HI (\sum THQ) (Denklem 2.3) hesaplamaları EPA (2019)’a göre yapıldı.

Günlük ağır metal alımının hesaplanması:

$$TGA (EDI) = AMK \times GTM / VA \quad (2.1)$$

TGA: Tahmini günlük alım ($\mu\text{g/g.gün}$)

AMK: Ağır metal konsantrasyonu ($\mu\text{g/g}$),

GTM: Günlük tüketim miktarı (g/gün),

VA: Ortalama vücut ağırlığı (kg)

Hesaplanan EDI değerleri WHO/FAO (2011) ve JEFCA (2011) tarafından bildirilen tahmini günlük alım limitleriyle karşılaştırıldı. Enstrümantal analiz sonuçları hesaplamalar sırasında incelenen tüm metaller için doğrudan kullanılırken, As için farklı bir dönüşüm faktörü uygulandı. Dokulardaki As'nin önemli bir kısmı organik formda olduğundan, inorganik formlar kadar toksik etki göstermezler (Castro-Gonzalez & Mendez-Armenta, 2008). Bu nedenle, tüketici için olası As seviyesi riski hesaplanırken, önceki çalışmalarda olduğu gibi toplam As konsantrasyonunun %3'ü kullanılmıştır (Traina ve ark., 2019).

Hesaplama günlük et tüketim miktarı için Türkiye'deki büyükbaş hayvan eti tüketimi yıllık 18.4 kg (günlük 50.41 g/kişi/gün), küçükbaş hayvan eti tüketimi yıllık 5.5 kg (günlük 15.07 g/kişi/gün) (Gül, 2023) tavuk eti tüketimi yıllık 20.6 kg (günlük 56.44 g/kişi/gün) (Gülaç, 2023) esas alındı.

a. Kanserojen olmayan etki risklerinin belirlenmesi

Metallerin referans dozu (RfD) ile metallere maruz kalma arasındaki oran Hedef Tehlike Oranını (THQ) temsil eder. THQ; Ayrıca, tüketiciler için vücuda alınan metal konsantrasyonlarının kanserojen olmayan etki risklerini de ifade eder. THQ hesaplamaları USEPA (2019) tarafından bildirilen formüle göre yapılmıştır. THQ hesaplamalarında kullanılan parametreler Tablo 3.3.' de verilmiştir. Metallerin referans dozu (RfD) değerleri Tablo 3.4' de verilmiştir.

$$THQ = (EF \times ED \times IR \times Mc)/(RfD \times BW \times AT) \times (10^{-3}) \quad (2.2)$$

EF : Maruz kalma sıklığı (gün/yıl),

ED : Maruz kalma süresi (yıl),

AT : Ortalama maruz kalma süresi (gün, 365x ED).

Toplam THQ (TTHQ) ya da HI olarak ifade edilen değer, birden fazla kirleticiye maruz kalma yoluyla insan sağlığı için genel kanserojen olmayan riski tahmin etmek için geliştirilmiştir. HI, et numunelerindeki tüm ağır metallerin tehlike katsayılarının toplamıdır.

$$\sum THQ(HI) = THQ(Ni) + THQ(As) + THQ(Cd) + THQ(Pb) + THQ(Al) \quad (2.3)$$

TTHQ'nun 1'den büyük olması tüketici açısından kanserojen olmayan sağlık risklerinin olduğunun göstergesidir (EPA, 2019). $THQ/HI \geq 1$ değerleri, nüfusun potansiyel olumsuz sağlık etkileri oluşturacağını gösterirken, $THQ/HI < 1$ ise, nüfusun belirgin olumsuz etki yaşama olasılığının düşük olduğunu göstermektedir (Mohammadi ve ark., 2019).

Tablo 4. THQ hesaplanmasında kullanılan parametreler (EPA 2016, 2019)

Faktör/parametre	Sembol	Birimler	Yetişkin	Çocuk
Maruziyet süresi	ED	Yıl	30	30
Maruz kalma sıklığı	EF	Gün/Yıl	365	365
Ortalama maruz kalma süresi	AT (ED × 365)	Gün	10950	10950
Vücut Ağırlığı	BW	Kg	70.0	20.0
Et tüketim oranı	IR	g/gün	Sığır eti: 50.41 Koyun eti: 15.07 Tavuk eti: 56.44	Sığır eti: 50.41 Koyun eti: 15.07 Tavuk eti: 56.44

Tablo 5. Metallerin referans dozu (RfD) ve kanser değerleri (EPA 2016, 2019)

Metal	RfD (mg/kg/gün)
Pb	0.004
Cd	0.001
Al	1.00
As	0.0008
Hg	0.0003

b. Kanserojen etki risklerinin belirlenmesi

Kanserojen riskler, $ILCR=CSF*CDI$ olan artımlı yaşam boyu kanser riskinin tespiti ile değerlendirilmiştir. Metallerin kanser eğim faktörü (CPSo) değerleri Tablo 3.5'de verilmiştir. CDI, kronik günlük metal alımı mg/kg/gün'dür ve aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır (El-Wehedy, 2018):

$$CDI=EDI*Efr*Edtot/AT$$

Efr, maruz kalma sıklığıdır (365 gün/yıl); Edtot, maruz kalma sresidir 70 yıl ve AT, kanserojen etkilere maruz kalma sresidir (70 yıllık yaşam süresi) (EPA 2016, 2019). ILCR, 1×10^{-6} - 1×10^{-4} aralığında olması kanserojen risk olmadığını gösterir (Li ve ark., 2013).

Tablo 6. Metallerin kanser eğim faktörü (CPSo) değerleri (Mottalib ve ark., 2018)

Metal	CPSo değerleri (mg/kg/gün)
Pb	0.0085
Cd	6.3
Al	-
As	1.5
Hg	-

3.2.4. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak sunulurken, kategorik değişkenler için sayım ve yzdeleler sunuldu. Grup ortalamalarının karşılaştırılması için tek yönlü ANOVA uygulandı. Farklı grupları belirlemek için Duncan oklu karşılaştırma testi de kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişkilerin belirlenmesi için her grupta Pearson korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %5 olarak kabul edildi ve tüm istatistiksel hesaplamalar için SPSS (ver: 21) istatistik programı kullanıldı.

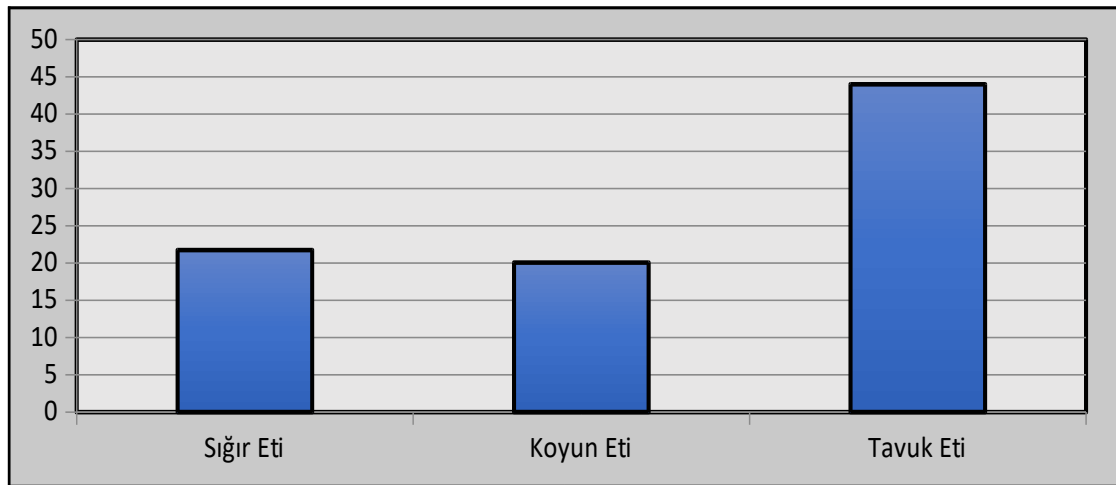
4. BULGULAR

Bu çalışmada Van İli'nde tüketime sunulan 16 adet sığır, 16 adet koyun ve 16 adet tavuk eti numunelerinde tespit edilen toksik ağır metal düzeyleri Tablo 7'de verilmiştir.

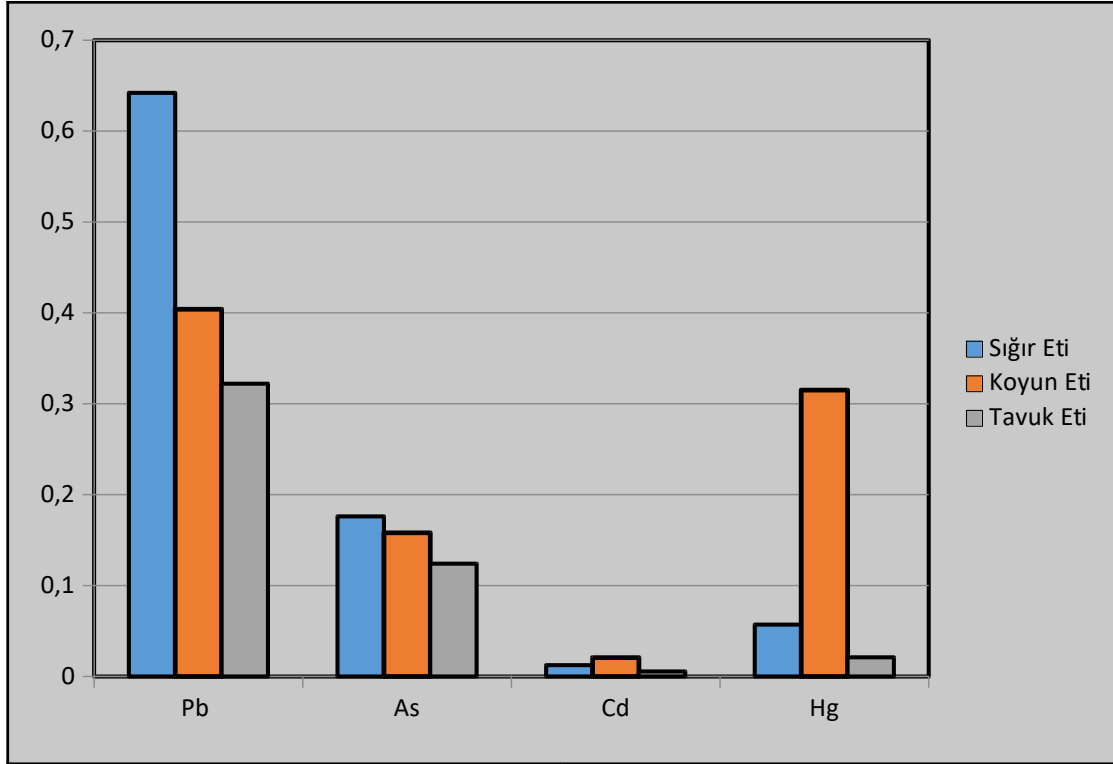
Tablo 7. Et numunelerinde tespit edilen ağır metal düzeyleri ($\mu\text{g}/\text{gr}$) ve gruplara göre karşılaştırma sonuçları

Ağır Metal	Numune	N	Ortalama \pm Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P	(FAO/WHO limiti ($\mu\text{g}/\text{g}$) (1984)	TGK ($\mu\text{g}/\text{g}$) (2011)
Pb	Sığır Eti	16	0.642 \pm 0.064 ^a	0.3397	1.1355	0.001	0.1	0.2 Kanatlı eti için 0.1
	Koyun Eti	16	0.404 \pm 0.033 ^b	0.2917	0.8225			
	Tavuk Eti	16	0.322 \pm 0.054 ^b	0.0649	0.6926			
	Toplam	48	0.457 \pm 0.036	0.0649	1.1355			
As	Sığır Eti	16	0.176 \pm 0.011 ^a	0.1265	0.2764	0.002	0.01	-
	Koyun Eti	16	0.158 \pm 0.010 ^a	0.1016	0.2504			
	Tavuk Eti	16	0.124 \pm 0.009 ^b	0.0679	0.1758			
	Toplam	48	0.152 \pm 0.007	0.0679	0.2764			
Cd	Sığır Eti	16	0.0123 \pm 0.007 ^{ab}	0.0046	0.0262	0.025	0.05	0.05
	Koyun Eti	16	0.0207 \pm 0.005 ^a	0.0027	0.0380			
	Tavuk Eti	16	0.0054 \pm 0.002 ^b	0.0012	0.0116			
	Toplam	48	0.0130 \pm 0.002	0.0012	0.0380			
Hg	Sığır Eti	16	0.057 \pm 0.007 ^b	0.0169	0.1262	0.001	0.1	-
	Koyun Eti	16	0.315 \pm 0.052 ^a	0.1419	0.8625			
	Tavuk Eti	16	0.021 \pm 0.002 ^b	0.0100	0.0410			
	Toplam	48	0.123 \pm 0.025	0.0100	0.8625			
Al	Sığır Eti	16	21.74 \pm 3.63 ^b	7.7922	54.2790	0.001	1	-
	Koyun Eti	16	20.06 \pm 1.50 ^b	13.2867	30.3696			
	Tavuk Eti	16	43.98 \pm 3.59 ^a	18.2817	68.9310			
	Toplam	48	28.59 \pm 2.39	7.7922	68.9310			

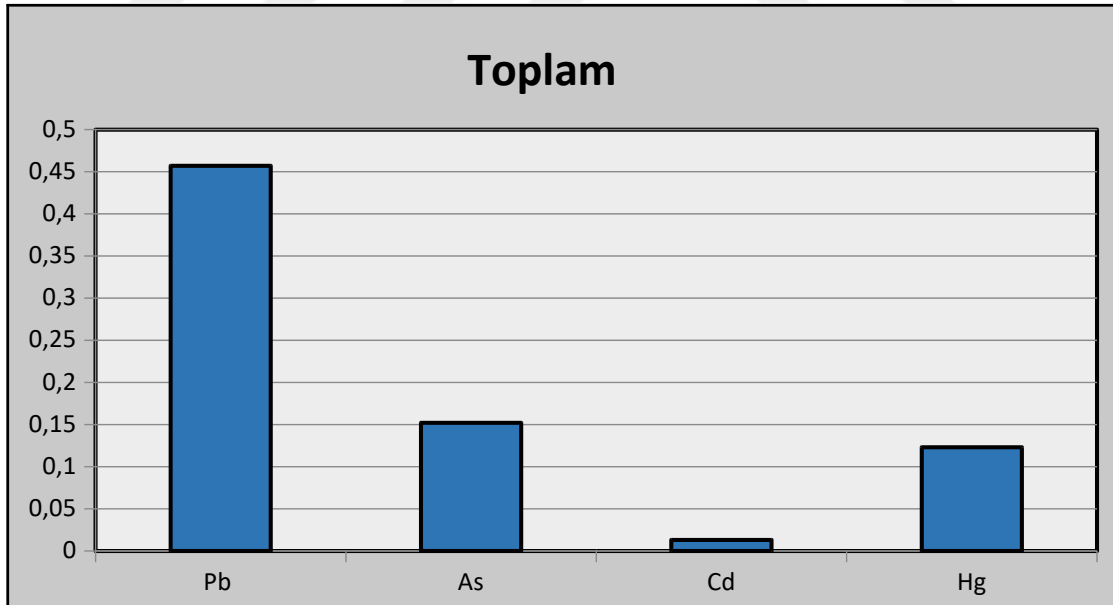
a, b: Her özellik için farklı harfi alan gruplar arası fark önemlidir.



Şekil 13. Et numunelerinde düzeylerinin Al ($\mu\text{g}/\text{gr}$) grafiksel karşılaştırılması



Şekil 14. Et numunelerinde tespit edilen Pb, As, Cd ve Hg düzeylerinin ($\mu\text{g}/\text{gr}$) grafiksel karşılaştırılması



Şekil 15. Et numunelerinde tespit edilen toplam Pb, As, Cd ve Hg düzeylerinin ($\mu\text{g}/\text{gr}$) karşılaştırılması

Bu çalışmada, Van İli'nde tüketime sunulan sığır, koyun ve tavuk eti numunelerinde tespit edilen toksik metal düzeyleri incelendiğinde; Pb düzeyinin sığır

etinde daha yüksek olduğu ve bu düzey açısından koyun ve tavuk eti ile sığır eti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.01$) olduğu tespit edilmiştir. Pb düzeyi açısından koyun ve tavuk eti arasında istatistiksel anlamlı bir fark ($p<0.01$) bulunmamaktadır. As düzeyine göre et numuneleri karşılaştırıldığında sığır ve koyun eti arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.002$) bir fark bulunmadığı halde, tavuk eti ile sığır ve koyun eti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.002$) olduğu, tavuk etinde tespit edilen As düzeyinin sığır ve koyun etine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Cd düzeyi yönünden sığır eti ile koyun ve tavuk eti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.025$) olmadığı halde, koyun ve tavuk eti arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.025$) bir fark tespit edilmiştir. Tavuk etindeki Cd düzeyinin koyun etinde tespit edilen düzeye göre daha düşüktür. Hg düzeyi incelendiğinde koyun eti ile sığır ve tavuk eti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.001$) bulunmaktadır. Koyun etinde tespit edilen Hg düzeyi sığır ve tavuk etinde tespit edilen Hg düzeyine göre oldukça yüksektir. Etlerde tespit edilen Al düzeyi ise tavuk etinde daha yüksektir ve tavuk eti ile sığır ve koyun eti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.001$) belirlenmiştir. En yüksek Pb ve As düzeyi sığır etinde, en yüksek Cd ve Hg düzeyi koyun etinde, en yüksek Al düzeyi ise tavuk etinde tespit edilmiştir. Toplam ortalamaya göre değerlendirildiğinde en yüksek metal düzeyinin Al, en düşük metal düzeyinin ise Cd olduğu belirlenmiştir.

Tablo 8. Özellikler arası korelasyon katsayıları

	Pb	As	Cd	Hg	Al
Pb	1				
As	0.156	1			
Cd	0.143	0.258	1		
Hg	-0.054	0.020	0.682**	1	
Al	-0.247	-0.296*	-0.349	-0.269	1

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$.

Korelasyon katsayısı r , bir dağılım grafiğinde iki değişken arasındaki doğrusal ilişkinin gücünü ve yönünü ölçer. r değeri her zaman +1 ile -1 arasındadır. +1'lik bir korelasyon değeri mükemmel bir pozitif doğrusal ilişkiyi gösterir. Bir değişkenin değeri arttıkça, diğer değişken de artar. -1'lik bir korelasyon değeri mükemmel bir negatif doğrusal ilişkiyi gösterir. Bir değişkenin değeri arttıkça, diğer değişkenin değeri kesin bir doğrusal kurala göre azalır. 0.8'den büyük bir korelasyon genellikle güçlü olarak

tanımlanırken, 0.5'ten küçük bir korelasyon genellikle zayıf olarak tanımlanır. Metal-metal etkileşimleri, toksik metaller için onaylanmış bir biyo-adaptasyon mekanizması olarak kabul edilir, çünkü bazı eser elementler toksik metallerin artışıyla dokuda artma eğilimindedir.

Bu çalışmada pearson katsayısı, eser metal konsantrasyonları arasındaki korelasyonu hesaplamak ve biyoakümülyasyon sürecindeki karşılıklı etkiyi belirlemek için kullanılmıştır. Tablo 8'e göre etlerde Hg-Cd ($r^2=0.682$) arasında önemli ölçüde pozitif bir korelasyon ve Al-As ($r^2=0.296$) önemli ölçüde negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Güçlü pozitif korelasyon, bu eser metallerin benzer kirlilik seviyelerine ve kaynaklarına sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca pozitif korelasyon dokuda birikim düzeylerinin aynı yönde arttığını göstermektedir. Et numunelerinde Al-diğer metaller ile bir negatif korelasyon belirlenmiştir. Al ile As arasındaki negatif korelasyon Al ve As düzeylerinin dokuda birikimlerinin zıt yönde etkileşimde olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla Al düzeyinin artması dokuda As düzeyinin azalmasına neden olmaktadır.

Tablo 9. Ağır metallere ait günlük alım miktarı (EDI, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$)

Numune	Yaş	EDI				
		Pb	As	Cd	Hg	Al
Sığır Eti	Yetişkin	0.46	0.127	0.009	0.041	15.66
	Çocuk	1.62	0.444	0.031	0.14	54.80
Koyun Eti	Yetişkin	0.087	0.034	0.0045	0.068	4.32
	Çocuk	0.30	0.12	0.016	0.24	15.11
Tavuk Eti	Yetişkin	0.26	0.10	0.0044	0.015	35.46
	Çocuk	0.91	0.35	0.015	0.053	124.11
PMTDI($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$)		3.57	0.42	1	0.57	285
PTWI ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$)		25	3	7	4	2000
Kaynak		WHO (2013)	Kirk ve ark. (2010)	Hald ve ark. (2016)	JECFA (2011a)	JECFA (2011b)

PMTDI: Provisional Maximum Tolerable Daily Intake (geçici-tolere edilebilir en yüksek günlük alım).
PTWI: Provisional Tolerable Weekly Intake (geçici-tolere edilebilir haftalık alım).

Tablo 10. Ağır metallere ait tehlike indeksi (THQ) ve toplam tehlike indeksi (HI)

Numune	Yaş	THQ (HR)					HI (ΣTHQ)
		Pb	As	Cd	Hg	Al	
Sığır Eti	Yetişkin	0.115	0.16	0.009	0.14	0.016	0.44
	Çocuk	0.41	0.56	0.031	0.47	0.055	1.53
Koyun Eti	Yetişkin	0.022	0.043	0.0045	0.23	0.004	0.31
	Çocuk	0.075	0.15	0.016	0.8	0.015	1.06
Tavuk Eti	Yetişkin	0.065	0.13	0.0044	0.05	0.035	0.28
	Çocuk	0.23	0.44	0.015	0.18	0.12	0.99

Et tüketiminden kaynaklı olası sağlık risklerinin değerlendirilmesi amacıyla EDI (Tablo 9), THQ (Tablo 10) ve HI (Tablo 10) hesaplamaları yapılmıştır. EDI değerleri PMTDI değerleri ve PTWI (Özellikle vücutta birikme özelliği gösterebilen ağır metaller gibi toksik maddeler için haftalık veya aylık tolere edilebilir düzeyler kullanılmaktadır (Heine ve Eckhardt, 2014)) değerleri ile karşılaştırılmıştır. Hesaplanan EDI değerleri PMTDI ve PTWI değerleri ile karşılaştırıldığında Pb, Cd Hg ve Al elementleri bakımından EDI değerlerinin limitlerin altında olduğu ve et tüketiminde bu metallerin günlük ve haftalık alım tolerans limitleri açısından herhangi bir risk oluşturmadığı belirlenmiştir. Ancak sığır etinde çocuk için tespit edilen As düzeyi PMTDI ve PTWI için belirlenen limitlerin üstünde olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle sığır eti tüketiminin As düzeyi nedeniyle çocuklar için halk sağlığını tehdit ettiği tespit edilmiştir.

Tüketicilerin metal kirlenmelerine maruz kalması durumunda olası sağlık risklerini doğrudan ve kesin bir şekilde ortaya koymasa da potansiyel sağlık risklerinin belirlenmesi amacıyla THQ değeri önemli bir parametredir. THQ>1 olması; metal tüketiminin tüketici açısından risk teşkil ettiğini ortaya koymaktadır. Et numunelerinde ölçülen metallerin miktarları kullanılarak hesaplanan THQ düzeyleri arasında en yüksek değerler çocuklar için hesaplanan Hg elementinde tespit edilmiştir. Fakat incelenen tüm metallere ait THQ değerlerinin tehlikeli eşik (<1) altında olduğu belirlenmiştir. Ancak sığır ve koyun etinin HI değerlerinin >1 olması nedeniyle bu etlerin çocuklar tarafından tüketilmesinin bu kimyasallara aşırı maruz kalmaya neden olabileceği belirlenmiştir.

Tablo 11. Pb, As ve Cd'nin yetişkin ve çocuk sağlığı üzerindeki artan yaşam boyu kanser riskleri

Numune	Yaş	ILCR			ΣILCR
		Pb	As	Cd	
Sığır Eti	Yetişkin	3.9×10^{-6}	1.9×10^{-4}	5.7×10^{-5}	2.6×10^{-4}
	Çocuk	14×10^{-6}	6.7×10^{-4}	2.0×10^{-4}	8.8×10^{-4}
Koyun Eti	Yetişkin	0.7×10^{-6}	5.1×10^{-5}	2.8×10^{-5}	8.0×10^{-5}
	Çocuk	2.5×10^{-6}	1.8×10^{-4}	1.0×10^{-4}	3.1×10^{-4}
Tavuk Eti	Yetişkin	2.2×10^{-6}	1.5×10^{-4}	2.8×10^{-5}	4.3×10^{-4}
	Çocuk	7.7×10^{-6}	5.3×10^{-4}	9.5×10^{-5}	6.3×10^{-4}

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, As, Cd ve Pb'yi kanserojen metaller olarak kategorize etmiştir (IARC, 2017). Bu çalışmada, artan yaşam boyu kanser riskleri için Hg ve Al'un CPSo değeri bulunmadığından hesaplama dahil edilmedi. Artan yaşam boyu kanser riskleri incelendiğinde özellikle As ve Cd için kabul edilemez sınırlar olduğu tespit edildi (Tablo 11). En yüksek kanser riski 8.8×10^{-4} olarak hesaplandı, bu sığır etinin 100000 çocuktan 88'inde kanser vakasına yol açacağını göstermektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ağır metaller; çevredeki kalıcı olmaları, yüksek konsantrasyonlarda toksik özelliklere sahip olmaları, canlı dokularda birikim göstermeleri ve besin zincirinde biyomagnifikasyona (su ve canlı vücudunda birikme eğilimi olan bir maddenin sudaki besin zincirinin daha üst seviyelerine doğru gittikçe artan bir yoğunluk göstermesi) uğramaları gibi özellikleri nedeniyle insanlar için büyük tehdit oluşturmaktadırlar (Uluturhan, 2005). Hayvanların toksik elementlere maruz kalması ve bu elementlerin hayvanın vücuduna girmesi, kirli havanın solunması veya kirli su ve bitkilerle beslenme dahil olmak üzere çeşitli yollarla gerçekleşir. Örneğin hayvan otağının yetiştirildiği yerlerde kömür yakma veya metal eritme gibi endüstriyel faaliyetler sığırları ve ürünlerini etkileyebilir (Beyer ve ark., 2007). Sonuç olarak, bu toksik etin insanlar tarafından tüketilmesi insan sağlığını etkileyebilir ve sinirsel, metabolik ve kardiyovasküler olumsuz etkiler nedeniyle ciddi sağlık tehdidi riskini artırabilir (Faroon ve ark., 1994; Mudgal ve ark., 2010; Bhardwaj ve ark., 2021).

Bu çalışmada, Van ilinde tüketilen sığır, koyun ve tavuk etlerinden numune alınarak toksik ağır metallerin düzeyi incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda Et numunelerinin toplam ağır metal düzeyine göre sıralaması Al >Pb>As>Hg>Cd olarak belirlenmiş, tüm et numunelerinde en yüksek düzeyde bulunan metalin Al olduğu tespit edilmiştir. Al, yer kürenin kabuğunun %8,2'sini oluşturması nedeniyle doğada, havada, suda, bitkilerde ve dolayısıyla tüm besin zincirinde yaygındır (Gerhardsson ve ark., 1994). Et örneklerindeki yüksek Al içeriği, bu elementin toprakta yüksek miktarda bulunması nedeniyle hayvanlar tarafından yenen bitkilerdeki yüksek Al içeriğinden kaynaklanıyor olabilir. Çünkü, toprak Al içeriği bitki dokularındaki toplam Al konsantrasyonuna katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (Gerhardsson ve ark., 1994; Eschnauer ve Scollary, 1995). Bu elemente maruz kalmanın birkaç potansiyel yolu olmasına rağmen, sağlıklı popülasyonda diyet, Al'un ana kaynağıdır. Çevreden gelen Al, gıdalarda ve içeceklerde doğal olarak bulunur, ancak bu elementin içeriği esas olarak işleme, paketlenme, gıda katkı maddeleri ve pişirme (kaplar) ile artar. Genel olarak, sıklıkla tüketilen gıdaların Al içeriği şu sırayla artmaktadır: içecekler> hayvansal kökenli gıdalar> bitkisel kökenli gıdalar (Muller ve ark., 1998). Van ilinden seçilmiş bazı tıbbi bitkilerin ağır metal içeriklerinin incelendiği bir çalışmada (Okut,

2019), bitkilerde tespit edilen en yüksek düzeydeki metalin Al olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bitkilerin Al düzeylerinin 0.597-32.852 mg/kg arasında olması tez çalışmamızda et numunelerinde yüksek miktarda Al bulunmasının nedenini açıklar niteliktedir.

Bu tez çalışmasında, en yüksek Pb, As ve Cd düzeyinin sığır eti numunelerinde, en yüksek Hg düzeyinin koyun eti numunelerinde ve en yüksek Al düzeyinin ise tavuk eti numunelerinde olduğu tespit edilmiştir. Van ilinde sığır ve koyunlar genellikle merada yetiştirilir; bu nedenle, yoğun sistemler altında yetiştirilen tavuklardan daha fazla endüstriyel ağır metal kirliliğine (özellikle Pb ve Cd) maruz kalırlar. Sığır eti dokularındaki Pb, As ve Cd konsantrasyonunun koyun veya tavuk eti dokularından daha yüksek olmasının nedeni, hayvanın büyüklüğüne, elementlerin organizmadaki dağılım özelliklerine ve hayvanların beslenme alışkanlıklarına bağlanabilir. Sığırların genellikle meralarda yetiştirilmesi kaslardaki ağır metal düzeyini arttırabilir. Çünkü yapılan bir çalışmada, açık havada yetiştirilen sığırların kaslarındaki Pb seviyelerinin, iç mekanlarda yetiştirilenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Oskarsson ve ark., 1992). Koyun etinde ise Hg düzeyinin yüksek olması, tarımsal gübrelerin uygulanması veya endüstriyel atık suların atılması gibi insan faaliyetleri nedeniyle Hg'nin doğrudan toprağa salınmasına ve ardından koyun meralarının kirlenmesi nedeniyle olabilir. Ayrıca, deniz ürünleri birçok gıda türünden çok daha yüksek Hg konsantrasyonları içerir; bu nedenle, koyun yeminde bir bileşen olarak balık unu kullanımı, hayvan dokularında önemli bir Hg kaynağı olarak kabul edilir (Clarkson, 2002; Dórea ve José 2006; Kalyoncu ve ark., 2012). Bu çalışmaya benzer şekilde Abd-Elghany ve ark.'da (2000) Kuveyt'te 600 koyun eti ve sakatatında ağır metal düzeyinin incelemiş ve koyun etinde bulunan en yüksek metalin Hg olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, analiz edilen koyun örneklerindeki Hg için THQ ve tehlike indeksi (HI) değerlerinin > 1.0 olması Kuveyt'te halk sağlığı için bir tehdit olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, tavuk etinde Al düzeyinin diğer et numunelerine göre daha yüksek olmasının birçok nedeni olabilir. Al'in hayatımızda yaygın olarak kullanılması nedeniyle insan ve hayvanların Al'e maruziyeti kontrolsüzdür (Bohrer ve ark., 2009). Günlük maruziyet vasıtaları arasında içecek kutuları, tencere ve tavalar, folyo ve su filtrasyonu bulunur. Kirlenmiş yiyecek ve su, insanlar ve hayvanlar için ana Al kaynaklarıdır (Mahmoud ve Abdel-

Mohsein, 2015). Tavuk etinde Al düzeyinin daha yüksek olması bu tavukların içme suyu veya yem ile daha fazla kontamine olmasına bağlı olabilir.

Elde edilen verilerin ulusal ve uluslararası standartlarla karşılaştırıldığında Cd dışında diğer metallerin izin verilen maksimum tolere edilebilir limitlerin üzerinde olduğu belirlenmiştir. İnsanlar için elzem olmayan metaller olan Cd, As, Pb ve Hg'nin canlı organizmalarda biyolojik bir rolü yoktur (Pandey ve Madhuri, 2014). Canlı organizmalar için potansiyel olarak toksiktirler. Ancak, hayvanlar bu toksik maddelere diyet yoluyla sürekli olarak maruz kalabilirler. Tablo 7'de gösterildiği gibi Pb konsantrasyonu sığır etinde 0.642 ± 0.064 , koyun etinde 0.404 ± 0.033 ve tavuk etinde ise 0.322 ± 0.054 $\mu\text{g/g}$ olarak tespit edilmiştir. Pb, ATSDR'nin en zehirli 20 ağır metal listesinde (ATSDR, 2012) As'ten sonra ikinci elementtir. Hedef organları kemikler, beyin, kan, böbrekler, üreme, kardiyovasküler sistemler ve tiroid bezidir (Homady ve ark., 2002). Pb metabolik bir zehir ve nörotoksin olup, temel enzimlere ve diğer bazı hücrel bileşenlere bağlanıp onları etkisiz hale getirir (Cunningham ve Saigo, 1997). Pb, yakıt yanması veya atıkların eritilmesi ve bertarafı sonucu metal dumanları veya asılı partiküller şeklinde havaya salınır. Bolger ve ark. (1996), bebeklerin ve çocukların yetişkinlere göre Pb toksisitesine daha duyarlı olduklarını, çünkü vücut kütlesi birimi başına daha fazla yiyecek tükettiklerini ve Pb'nu yetişkinlerden daha kolay emdiklerini bildirmiştir. Bu çalışmada sığır, koyun ve tavuk etlerindeki As düzeyi sırasıyla sığır etinde 0.057 ± 0.007 , koyun etinde 0.315 ± 0.052 ve tavuk etinde ise 0.021 ± 0.002 $\mu\text{g/g}$ olarak tespit edilmiştir. As yoluyla halk sağlığına yönelik en büyük tehdit kirlenmiş yeraltı suyundan kaynaklanır. İnorganik As doğal olarak birçok ülkenin yeraltı suyunda yüksek seviyelerde bulunur. İçme suyu, kirlenmiş suyla sulanan ürünler ve kirlenmiş suyla hazırlanan yiyecekler As maruziyetinin kaynakları olabilir (Flanagan ve ark., 2012). Bu çalışmada Hg konsantrasyonu ise sığır etinde 0.057 ± 0.007 , koyun etinde 0.315 ± 0.052 ve tavuk etinde ise 0.021 ± 0.002 $\mu\text{g/g}$ olarak tespit edilmiştir. Hg hem doğal hem de antropojenik aktivitelerden kaynaklanan yüksek çevresel riske sahip küresel bir kirletici olarak kabul edilir. Doğal Hg, volkanlar aracılığıyla yer kabuğunun gazının çözülmesinden ve muhtemelen okyanuslardan buharlaşmadan kaynaklanır. Ayrıca petrol ve kömür ürünlerinin yakılmasından da kaynaklanır. Hg, besin zincirini etkileyecek olan hayvan organizmalarının dokularında birikebilir. İnsan vücudu tarafından kolayca emilebilir ve merkezi sinir sisteminde

hasara neden olabilir (Shah ve ark., 2010a). Dahası, gıda ve gıda maddelerinde izin verilen maksimum sınırı aşan Hg konsantrasyonu, görme, iştme kaybı ve zihinsel gerilik gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olur (Khan ve ark., 2015). Et numunelerindeki Hg konsantrasyonları koyun eti numunelerinde sığır ve tavuk etleri numunelerinde göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum, çiftlik hayvanlarının meralarda serbestçe yetiştirilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çünkü serbest yetiştirilme sonucu koyunlarda kirli hava soluma ve kirli yem alma olasılığı yüksektir. Dolayısıyla ağır metaller hayvanların organlarında ve dokularında biyolojik olarak birikebilir. Cd, toprakta doğal olarak bulunan ve ekosistemlerin 'toprak-bitki-hayvan' ve/veya 'toprak-su-hayvan' yollarıyla besin zincirinde taşınabilen son derece toksik bir metaldir. Cd insan vücudunda birikebilir ve böbrek, akciğer, karaciğer, iskelet ve üreme etkilerine ve kansere yol açabilir (Zhu ve ark., 2011). Bu çalışmada Cd düzeyinin (sığır etinde 0.0123 ± 0.007 , koyun etinde 0.0207 ± 0.052 ve tavuk etinde ise 0.0054 ± 0.002 $\mu\text{g/g}$) belirlenen limitlerin altında olması, Cd kaynaklı sağlık risklerinin ortaya çıkma ihtimalini azaltmıştır. Uzun süreli toksik ağır metal maruziyeti insanlarda ve hayvanlarda kanser riskini artırmaktadır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada, yaşlı insanlarda tavuk ve sığır eti yoluyla oral yoldan yüksek miktarda As alımının mesane ve akciğer kanseri riskiyle güçlü bir korelasyonu olduğu öne sürülmüştür (Azevedo ve ark., 2018). Liao ve ark. (2016), Pb'nin mide, böbrekler ve akciğerler ile beyindeki menenjiyom için kanserojen bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Cd, prostat, akciğer ve testis kanserleri riskiyle ilişkilidir (Goyer ve ark., 2004; Raeeszadeh ve Fallah, 2018). Ayrıca karaciğer, akciğer, böbrek ve cilt kanserleri için de bir risk unsurudur (Raeeszadeh ve ark., 2022).

Van ilinde tüketilen et numunelerinde ağır metal düzeylerinin yüksek olmasının nedenini daha iyi açıklayabilmek için bu çalışma, Van ilinde ağır metal düzeylerinin incelendiği diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Van yöresinde yetişen Rosa canina L. meyve örneklerinin eser ağır metal düzeylerini inceleyen bir çalışmada, Cd düzeyinin $0.0063-0.0248$ $\mu\text{g/g}$, kurşun düzeyinin $0.111-0.273$ $\mu\text{g/g}$ olduğu tespit edilmiştir (Levent ve ark., 2010). Ayrıca, Van Gölü'nden toplanan midye (*Unio stevenianus* Krynicki) örneklerinde ağır metal düzeylerinin tesbit edilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada da dört mevsimi temsil edecek şekilde toplanan 120 adet midye analiz edilmiş ve bütün midyelerdeki Pb düzeyleri 1.43 ± 0.81 $\mu\text{g/g}$, Cd düzeyleri 0.09 ± 0.02 $\mu\text{g/g}$, As düzeyleri

ise 0.06 ± 0.05 $\mu\text{g/g}$ olarak tespit edilmiştir (Yarsan, 2000). Yine Van Gölü'nden avlanan chalcaburnus tarichi (inci kefali) balıklarında Pb, Cd gibi ağır metallerin birikiminin olduğu ve bunun mevsimlere göre farklılık gösterdiği belirtilmiş ve birikimde endüstriyel artıklardan çok şehir kirliliğinin etkili olduğu ifade edilmiştir (Şen, 1993) Van gölü çevresinde üretilen yumurtaların bazı ağır metal içeriklerini belirlemek amacıyla yapılan başka bir çalışmada, bulunan Cd değerinin WHO/FAO'nun önerdiği değerler bakımından güvenli olduğu, ancak incelenen diğer metallere (Zn, Cu, Mn, ve Ni) yumurtalardaki düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Demirulus, 2013). Van ilinde ağır metal düzeylerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında genel olarak Pb ve Cd düzeyinin bu çalışmada tespit edilen Pb ve Cd düzeyine yakın veya üzerinde olduğu görülmektedir. Ayrıca Van ili ile ilgili yapılan ağır metal çalışmalarında Van ilinde genel olarak bir ağır metal kirlilik riski olduğu söylenebilir. Bu ağır metal kirlilik riskinde, Van ilinde sanayi kuruluşlarının fazla olmaması nedeniyle Şen'in (1993) belirttiği gibi endüstriyel artıklardan çok şehir kirliliğinin etkili olduğu söylenebilir. Çünkü Van ili trafik yoğunluğu, nüfus yoğunluğu ve fosil yakıt kullanımı nedeniyle birçok kaynaktan çevre kirliliğine maruz kalmaktadır.

Bu çalışmada elde edilen verileri Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla karşılatırdığımızda; Bilgili ve ark. (1993), Ankara ilinde mezbahada kesilen 32 sığırdan alınan et örneklerinde As düzeylerinin 0.32 ± 0.06 mg/kg, Pb düzeylerinin ise 0.06 ± 0.01 mg/kg olarak tespit etmişlerdir. Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada ise Oymak ve ark. (2017), Sivas yöresinden topladıkları sığır kas dokularında Al düzeylerinin 2.90 mg/kg ve As düzeylerinin ise 0.07 mg/kg olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, İzmir ilinde toplanan koyun, dana ve tavuk karaciğer örneklerinde Hg, Pb ve Cd düzeyleri incelenmiş ve Hg konsantrasyonunun 17.2-402 mg/kg aralığında olduğu tespit edilmiştir. Şenavcı ve ark. (1997), Ankara ve Bursa illerinde satışa sunulan büyükbaş, küçükbaş ve kanatlı hayvanların karaciğer ve böbrek dokularında Pb, Cd ve Hg düzeylerini belirledikleri bir çalışmada, büyükbaş, küçükbaş ve kanatlı hayvanların karaciğer örneklerinde ortalama Pb düzeyleri sırasıyla 0.67 mg/kg, 0.29 mg/kg ve 0.84 mg/kg, ortalama Cd düzeyleri 0.83 mg/kg, 0.68 mg/kg ve 0.52 mg/kg, ortalama Hg düzeyleri 0.097 mg/kg, 0.098 mg/kg ve 0.030 mg/kg olarak belirlemişlerdir. Böbrek örneklerinde bulunan ortalama değerler ise Pb için sırasıyla 1.38 mg/kg, 1.41 mg/kg ve

1.09 mg/kg Cd için 1.59 mg/kg, 1.73 mg/kg ve 0.52 mg/kg, Hg için 0.119 mg/kg, 0.136 mg/kg ve 0.023 mg/kg'dır.

Bu çalışmanın sonuçları dünyanın farklı bölgelerinden alınan et numuneleri kullanılarak yapılan diğer çalışmalarla da (Tablo 12, 13,14) karşılaştırılmıştır. Etlerde ağır metal düzeylerinin incelendiği birçok çalışma olması nedeniyle karşılaştırmaya son 25 yılda yapılan çalışmalar dahil edilmiştir. Tablo 12'ye göre bu çalışmada sığır eti numunelerinde tespit edilen Pb düzeyinin Di Bella ve ark. (2020), Shaheen ve ark. (2016), Jankeaw ve ark. (2015), Al-Zuhairi ve ark. (2015), El-Wehedy ve ark., (2018), Morshdy ve ark. (2018) ve Hashemi (2018) tarafından yapılan çalışmalara göre daha yüksek, ancak diğer çalışmalara göre daha düşük olduğu, As düzeyinin Di Bella et al. (2020), Nkansah and Ansah (2014), Oymak ve ark. (2017), El-Wehedy ve ark., (2018) ile Raeeszadeh ve ark.'nın (2022) tespit ettikleri As düzeyinden yüksek, ancak diğer bütün çalışmalarda belirlenen As düzeylerinden düşük olduğu, Cd düzeyinin tablo 12' de yer alan bütün çalışmalardan düşük, Hg düzeyinin Badis ve ark. (2014), Hashemi (2018), Obeid ve ark. (2016) ile Sabow ve ark. (2020) tarafından belirlenen düzeylerden yüksek, ancak diğer çalışmalarda belirlenen düzeylere yakın veya düşük olduğu, Al düzeyinin Oymak ve ark.'nın (2017) belirlediği düzeyden yüksek, Zahrana ve ark.'nın (2015) belirlediği düzeye göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde bu çalışmada sığır eti için belirlenen ağır metal düzeylerinin belirlenen maksimum tolere edilebilir limitlerin üstünde olsa da birçok çalışmaya göre daha düşük olduğu söylenebilir. Yapılan çalışmalarda, sığır eti numunelerindeki ağır metal düzeyleri arasındaki fark öncelikle bu sığırların yaşadıkları bölge, daha sonra ırk, yem ve yaş farklılığına bağlanabilir.

Tablo 12. Sığır etinde Pb, As, Cd, Hg ve Al düzeyini ($\mu\text{g/g}$) tespit eden çalışmalarla yapılan karşılaştırma

Literatür	Numunenin Alındığı Yer		Pb	As	Cd	Hg	Al
Bu çalışma, Türkiye (Van)	Van, Türkiye	ICP-MS	0.642	0.176	0.0123	0.057	21.74
Di Bella ve ark. (2020)	İtalya	ICP-MS	0.012	0.01	ND	-	-
Chowdhury ve ark. (2024)	Bangladeş	AAS	4.83	-	0.48	-	-
Nkansah ve Ansah (2014)	Gana	AAS	1.154	0.007	0.079	0.052	-
Shaheen ve ark. (2016)	Bangladeş	ICP-MS	0.48	0.57	0.12	-	-
Jankeaw ve ark. (2015)	Tayland	ICP-MS	0.04	-	0.02	-	-
Kasozi ve ark. (2018)	Uganda	AAS	5.4	-	0.4	-	-
Abd EI-Salam ve ark. (2013)	Pakistan	AAS	2.7	-	0.475	-	-
Al-Zuhairi ve ark., 2015	Diyala, Irak	AAS	0.2314	-	0.2314	-	-
Badis ve ark. (2014)	Cezayir north	AAS	7.76	-	1.56	0.051	-
	Cezayir, south		5.85	-	1.71	0.032	-
Oymak ve ark. (2017)	Sivas, Türkiye	ICP-MS	-	0.07	-	-	2.90
El-Wehedy ve ark., (2018)	Mısır	AAS	0.245	0.022	0.089	-	-
Hasballah ve Faried (2019)	Mısır	AAS	3.3	-	0.13	-	-
Hashemi (2018)	Fars, İran	ICP-OES	0.221	-	0.028	0.003	-
Obeid ve ark. (2016)	Lübnan	GFAAS	0.62	-	2.57	-	-
Sabow ve ark. 2020	Irak, yerel	XRF	0.486	1.498	-	0.014	-
	Irak, ithal		0.496	1.763	-	0.019	-
Swaleh ve ark. (2009)	Batı Şeria, Filistin	GFAAS	0.51	-	0.48	-	-
Zahrana ve ark. (2015)	Mısır	ICP-OES	1.81	0.95	1.11	-	96.62
Sathyamoorthy ve ark. (2016)	Mısır, 1. bölge	AAS	4.6	3.7	6.6	2.5	-
	Mısır, 2. bölge		2.4	5.6	5.1	1.5	-
Raeeszadeh ve ark. (2022)	Sanandaj, İran	ICP-MS	7.01	0.2	4.31	-	-
Khalafalla ve ark. (2011)	Beni suef, Mısır	ICP-MS	0.88	0.51	0.14	0.39	-
Khalafalla ve ark., (2015)	Beni suef, Mısır	AAS	3.135	-	0.2	-	-
Morshdy ve ark. (2018)	Sharkia, Mısır	AAS	0.19	-	0.03	1.17	-

Tablo 13. Koyun etinde Pb, As, Cd, Hg ve Al düzeyini ($\mu\text{g/g}$) tespit eden çalışmalarla yapılan karşılaştırma

Literatür	Numunenin Alındığı Yer	Cihaz	Pb	As	Cd	Hg	Al
Bu çalışma (Van)	Van, Türkiye	ICP-MS	0.40	0.158	0.021	0.315	20.06
Nkansah ve Ansah (2014)	Gana	AAS	0.37	0.01	0.01	-	-
Abd-Elghany ve ark. (2020)	Kuveyt	AAS	0.48	0.349	0.30	0.320	-
Shaheen ve ark. (2016)	Bangladeş	ICP-MS	0.15	0.14	0.14	-	-
Abd El-Salam ve ark. (2013)	Pakistan	AAS	3.66	-	0.49	-	-
Badis ve ark. (2014)	Cezayir north	AAS	3.49	-	1.39	0.027	-
	Cezayir, south		3.57	-	1.31	0.020	-
El-Ghareeb ve ark. (2019)	Suudi arabistan	AAS	2.71	10.05	0.44	-	-
Swaileh ve ark. (2009)	Batı Şeria, Filistin	GFAAS	0.25	-	0.45	-	-
Raeeszadeh ve ark. (2022)	Sanandaj, İran	ICP-MS	11.79	0.23	2.79	-	-
Khalafalla ve ark., (2015)	Beni suef, Mısır	AAS	0.94	-	0.7	-	-
Morshdy ve ark. (2018)	Sharkia, Mısır	AAS	0.49	-	0.05	0.81	-

Bu çalışmada koyun eti numunelerinde tespit edilen ağır metal düzeyleri yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığı (Tablo 13), Pb düzeylerinin sadece Nkansah and Ansah (2014), Shaheen ve ark. (2016) ve Swaileh ve ark.'nın (2009) yaptıkları çalışmalardan yüksek diğer tüm çalışmalardan düşük olduğu, As düzeyinin sadece Nkansah and Ansah (2014) ile Shaheen ve ark. (2016) tarafından tespit edilen As düzeyinden yüksek olduğu, Cd düzeyinin yine sadece Nkansah and Ansah (2014) tarafından belirlenen düzeylerden yüksek olduğu ve genel olarak değerlendirdiğimizde birçok çalışmaya göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çeşitli ülkelerdeki koyun eti dokuları arasındaki ağır metal konsantrasyonlarındaki farklılıklar, koyun ırkları, mera tipi, yemler ve topraklar dahil olmak üzere üretim sistemlerindeki farklılıklara atfedilebilir.

Tablo 14. Tavuk etinde Pb, As, Cd, Hg ve Al düzeyini ($\mu\text{g/g}$) tespit eden çalışmalarla yapılan karşılaştırma

Literatür	Numunenin Alındığı Yer	Cihaz	Pb	As	Cd	Hg	Al
Bu çalışma (Van)	Van, Türkiye	ICP-MS	0.322	0.124	0.0054	0.021	43.98
Uluozlu (2009)	Tokat, Türkiye	GFAAS	0.40	0.07	6.09	-	0.37
Abd EI-Salam ve ark. (2013)	Pakistan	AAS	2.275	-	1.15	-	-
Al-Zuhairi ve ark. (2015)	Diyala, Irak	AAS	0.0953	-	0.0953	-	-
Badis ve ark. (2014)	Güney Cezayir	AAS	8.80	-	1.39	0.015	-
	Kuzey Cezayir		8.18	-	1.49	0.009	-
El-Wehedy ve ark. (2018)	Mısır	AAS	0.248	0.068	0.114	-	-
Swailah ve ark. (2009)	Batı Şeria, Filistin	GFAAS	0.28	-	0.45	-	-
Mathaiyan ve ark. (2021)	Tamil Nadu, Hindistan	ICP-MS	0.78-196	0.38-2.23	0.017-0.020	0.048-0.545	-
Chowdhury ve ark. (2024)	Bangladeş	AAS	1.00	-	0.021	-	-
Alturiqi ve ark. (2012)	Suudi Arabistan	AAS	2.72	NA	0.46	0.004	-
Ulah ve ark. (2022)	Bangladeş	AAS	0.13	0.04	0.01	0.01	-
Shaheen et al. (2016)	Bangladeş	ICP-MS	0.37	0.43	0.23	-	-

Tavuk, düşük maliyeti, kolay bulunabilirliği ve protein açısından zengin olması nedeniyle dünyadaki birçok ülkede en çok tüketilen gıda maddesi olarak kullanıldığından, ham maddelerin işlenmesine özel dikkat gösterilmelidir. Hammaddenin daha iyi seçilmesi, işlemeden önce toksik eser elementler için bir analiz yapılması, mevcut durumu kesinlikle iyileştirebilir. Tablo 14 incelendiğinde; bu çalışmada tavuk etlerinde tespit edilen Pb düzeyinin Ulah ve ark. (2022) yaptıkları çalışma hariç diğer tüm çalışmalar göre en düşük düzeye sahip olduğu, As düzeyinin iki çalışma hariç diğer tüm çalışmalarda tespit edilen As düzeylerinden yüksek, Cd düzeyinin yine diğer tüm çalışmalara göre oldukça düşük, Hg düzeyinin Badis ve ark. (2014) hariç, diğer çalışmalara göre yüksek olduğu ve Al düzeyinin yine yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalar arasındaki farklılık tavukların ırkı, yaşı, beslenme durumu, çevre koşulları ve sanayileşmenin gelişimindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada, sağlık riskleri incelendiğinde et numunelerinde Pb, As, Hg ve Al düzeyleri maksimum tolere edilebilir limitlerin üzerinde olduğu halde bu metallere ait EDI değerleri PMTDI ve PTWI değerleri ile karşılaştırıldığında Pb, Cd, Hg ve Al elementleri bakımından EDI değerlerinin limitlerin altında olduğu ve et tüketiminde bu metallerin günlük ve haftalık alım tolerans limitleri açısından herhangi bir risk oluşturmadığı belirlenmiştir. Ancak sadece sığır etinde çocuk için tespit edilen As düzeyi PMTDI ve PTWI için belirlenen limitlerin üstünde olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle sığır eti tüketiminin (As düzeyi nedeniyle) çocuklar için halk sağlığını tehdit ettiği tespit edilmiştir. Mevcut çalışmadaki potansiyel sağlık risklerinin belirlenmesi amacıyla belirlenen THQ değerleri 1'in altındadır, bu da et tüketiminin bireysel metal alımından herhangi bir gözlemlenebilir riske (USEPA, 2000) neden olma olasılığı düşük popülasyon maruziyeti anlamına gelir. Ancak çocuklar için hesaplanan sığır ve koyun etinin HI değerlerinin >1 olması nedeniyle bu etlerin çocuklar tarafından tüketilmesinin bu kimyasallara aşırı maruz kalmaya neden olabileceği belirlenmiştir. Benzer şekilde Morshdy ve ark. (2018) yaptığı çalışmada sığır ve koyun etlerinde maksimum tolere edilebilir limitlerin üzerinde Pb, As ve Hg düzeyleri tespit edildiği halde bu metallere ait THQ değerinin <1 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Ogbomidae ve ark. (2018) ve Ihedioha ve Okoye (2013) gibi araştırmacılarda sığır eti için THQ değerini 1'in altında olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada As, Cr ve Pb için ILCR değerlerinin hepsi çocuk ve yetişkinler için önceden tanımlanmış $1,0 \times 10^{-4}$ lük tolere edilebilir sınır değerinin üzerindedir. Bu nedenle, çocuklarda sığır ve koyun eti için kanserojen olmayan risk ve tüm et örneklerindeki As, Cr ve Pb için kanserojen risk sonuçları eşik değerleri aşmakta ve insan sağlığı için potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Ayrıca, bu çalışma kanserojen olmayan risk ve kanserojen risk ortalama değerlerinin çocuklarda yetişkinlere göre yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğunu ve çocukların kanserojen olmayan riskler ve kanserojen risk etkileri açısından daha yüksek risk grubu altında olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, Van ilinde tüketilen etlerin ağır metallere kirlenmiş olması nedeniyle doğrudan tüketime uygun olmadığı, ancak bu elementlerin tehlike indeksinin 1'den az olması ve bu metallerin gıda zincirini korumak için kümülatif etkiye sahip olması nedeniyle et tüketimi yoluyla sağlık tehlikesini azaltmak için uygun adımlar

atılması gerektiği önerilmektedir. Van ili et ürünlerindeki yüksek metal seviyeleri, kirli bir çevreden veya tarımsal faaliyetlerden ve hayvan yeminden kaynaklanan kirlenmeden kaynaklanıyor olabilir. Kirlenme, doğrudan kanalizasyon ve endüstriyel atıklar yoluyla hayvanlara bulaşabilir . Araçlardan ve kirli mezbahalardan kaynaklanan emisyonlar da et kontaminasyonunun önemli kaynakları olabilir. Bu nedenle ağır metallerin kaynaklarının azaltılması yoluyla bu metallerle maruziyetin önlenmesi ve et gibi sürekli tüketilen gıdalarda ağır metal analizlerinin rutin olarak yapılması halk sağlığı açısından önem arz etmektedir.



KAYNAKLAR

Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Llados F, Diamond G, Sage G, ve ark. Toxicological Profile for Lead. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2007.

Abd-Elghany SM, Mohammed MA, Abdelkhalek A, Saad FSS, Sallam KI. Health Risk Assessment of Exposure to Heavy Metals from Sheep Meat and Offal in Kuwait. J Food Prot. 2020;83(3):503-510.

Abdel-Salam NM, Ahmed S, Basir A, Rais AK, Bibi A, Ullah R, ve ark. Distribution of heavy metals in the liver, kidney, heart, pancreas and meat of cow, buffalo, goat, sheep and chicken from Kohat market Pakistan. Life Sci J. 2013;10(7s):937-40.

Abernathy CO, Liu YP, Longfellow D, Aposhian HV, Beck B, Fowler B, ve ark. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. Environ Health Perspect. 1999;107(7):593-7.

Abshire MK, Buzard GS, Shiraishi N, Waalkes MP. Induction of c-myc and c-jun Proto-oncogene Expression in rat L6 Myoblasts by Cadmium is Inhibited by Zinc Preinduction of the Metallothionein Gene. J. Toxicol. Environ. Health. 1996;48(4):359-377.

Ağcasulu Ö. Sakarya nehri Çeltikçe çayı'nda yaşayan capoeta tinca'nın dokularında ağır metal birikiminin incelenmesi [Yüksek lisans tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.

Ahmed W, Ahmad M, Rauf A, Shah F, Khan S, Kamal S, ve ark. Evaluations of some trace metal levels from the leaves of Salix nigra in Hayatabad industrial estate Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa Pakistan. Am. J. Biomed. Life Sci. 2015;3:21-24.

Akcan AB, Dursun O. Civa zehirlenmeleri. Güncel Pediatri Dergisi. 2008;6:72-5.

Akil L, Ahmad HA. Relationships between obesity and cardiovascular diseases in four southern states and Colorado. J Health Care Poor Underserved. 2011;22(4 Suppl):61-72.

Akman Ö, Atasever S, Güçlü E, Gümüş G. Alüminyum ve insan. XIII. Öğrenci Sempozyumu Çalışma Grubu Sunumları. 2011;17-18.

Akpolat T, Utaş C. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı, 2.baskı, Anadolu Yayıncılık, Kayseri; 2001.

Aliyev V. Plasenta ve anne biyolojik örneklerinde arsenik düzeyinin belirlenmesi ve glutatyon transferaz polimorfizminin arsenik düzeyine etkisi [Doktora tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2011.

Alkan U, Teksoy A, Başkaya SH. Yüzeysel Sulardaki Doğal Organik Maddelerin Gideriminde Uygun Koagülasyon Şartlarının Belirlenmesi. Ekoloji. 2006; 15(59): 18-26

Alturiqi AS, Albedair LA. Evaluation of some heavy metals in certain fish, meat and meat products in Saudi Arabian markets. Egypt. J. Aquat. Res. 2012; 38(1):45-9.

Al-Zuhairi WS, Farhan MA, Ahemd MA. Determine of heavy metals in the heart, kidney and meat of beef, mutton and chicken from Baquba and Howaydir market in Baquba, Diyala Province, Iraq. Int. J. Recent Sci. Res. 2015;6(8):5965-5967.

Amariei S, Hretcanu CE, Agachi A. Heavy metals in tobacco. Food and Environment Safety Journal. 2016;13(1).

Anonim. Canlı Hayvan ve Hayvansal Ürünlerde Kalıntı İzleme Genelgesi [Internet]. 2013 [Erişim Tarihi: 20 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.tarimorman.gov.tr/Belgeler/Mevzuat/Genelgeler/gkgm/HayvanUrunKalintiIzleme.pdf>.

Arora M, Weuve J, Schwartz J, Wright RO. Association of environmental cadmium exposure with periodontal disease in U.S. adults. EHP. 2009;117:739-74.

Aslan, A. Eldivenlik mamul derilerin ağır metal içeriklerinin belirlenmesi. Hay Üret. 2011;52(1).

ATSDR 2007. CERCLA priority list of hazardous substances. <http://www.atsdr.cdc.gov/cercla/07list.html>.

ATSDR 2008. Toxicological profile for aluminum. Erişim Tarihi 18 Mayıs 2025. Erişim adresi: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>

ATSDR 2012. Health and Human Services, Atlanta, GA. Arsenic, 84 IARC, Geneva

Azevedo LS, Pestana IA, Meneguelli-Souza AC, Ramos B, Pessanha DR, Caldas D, Almeida MG, de Souza CMM. Risk of exposure to total and inorganic arsenic by meat intake among different age groups from Brazil: a probabilistic assessment. ESPR. 2018;25;35471-35478.

Baastrup R, Sørensen M, Balstrøm T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjønneland A, ve ark. Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. Environ Health Perspect. 2008;116(2):231-7.

Badis B, Rachid Z, Esmâ B. Levels of selected heavy metals in fresh meat from cattle, sheep, chicken and camel produced in Algeria. ARRB. 2014;4(8):1260.

Bakar C, Baba A. Metaller ve insan sağlığı: yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı. 2009;162-85.

Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Ped. 2010;126(5):1040-50.

Barra CM, Cervera ML, de la Guardia M, Santelli RE. Atomic fluorescence determination of inorganic arsenic in soils after microwave-assisted distillation. *Anal Chimica Acta*. 2000;407:155-63.

Baysal A. Beslenme. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2004.

Bergdahl, I. A., Grubb, A., Schütz, A., Desnick, R. J., Wetmur, J. G., Sassa, S., & Skerfving, S. Lead binding to δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) in human erythrocytes. *Pharmacology & toxicology*. 1997; 81(4), 153-158.

Beyer WN, Gaston G, Brazzle R, O'Connell AF Jr, Audet DJ. Deer exposed to exceptionally high concentrations of lead near the Continental Mine in Idaho, USA. *Environ Toxicol Chem*. 2007;26(5):1040-6.

Bhardwaj P, Rai DV. Effect of lead toxicity on bone calcium content and morphometric parameters. *Int J Res Med Sci*. 2016;4:177-80.

Bhardwaj JK, Paliwal A, Saraf P. Effects of heavy metals on reproduction owing to infertility. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(8), e22823.

Bilgili A, Kaya S, Doğan A. Sığırların et ve iç organlarında bazı ağır metal kalıntı düzeyleri. 1993.

Bilişli A. Gıda Kimyası. İzmir: Sidas Medya Basımevi; 2015.

Bishak YK, Payahoo L, Osatdrahimi A, Nourazarian A. Mechanisms of cadmium carcinogenicity in the gastrointestinal tract. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(1):9-21.

Björklund G, Pivina L, Dadar M, Semenova Y, Chirumbolo S, Aaseth J. Long-Term Accumulation of Metals in the Skeleton as Related to Osteoporotic Derangements. *Curr Med Chem*. 2020;27(40):6837-6848.

Bohrer D, Bertagnolli DC, de Oliveira SM, do Nascimento PC, de Carvalho LM, Garcia SC, Arantes LC, Barros E J. (2009). Role of medication in the level of aluminium in the blood of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1277-1281.

Bolger PM, Yess NJ, Gunderson EL, Troxell TC, Carrington CD. Identification and reduction of sources of dietary lead in the United States. *Food Addit Contam*. 1996;13(1):53-60.

Bokori J, Fekete S, Glávits R, Kádár I, Koncz J, Kövári L. Complex study of the physiological role of cadmium. IV. Effects of prolonged dietary exposure of broiler chickens to cadmium. *Acta Vet Hung*. 1996;44(1):57-74.

Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;204(3):274-308.

Brunton LL. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2014.

Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 2nd ed. Philadelphia: The Curtis Center;1994.

Chang JD, Gao W, Wang P, Zhao FJ. OsNRAMP5 Is a Major Transporter for Lead Uptake in Rice. *Environ Sci Technol*. 2022;56(23):17481-17490.

Chen B, Zeng Y, Hu B. Study on speciation of aluminum in human serum using zwitterionic bile acid derivative dynamically coated C18 column HPLC separation with UV and on-line ICP-MS detection. *Talanta*. 2010;81(1-2):180-6.

Cheng K, Tian HZ, Zhao D, Lu L, Wang Y, Chen J, ve ark. Atmospheric emission inventory of cadmium from anthropogenic sources. *IJEST*. 2014;11:605-616.

Chertok RJ, Sasser LB, Callahan MF, Jarboe GE. Influence of cadmium on the intestinal uptake and absorption of calcium in the rat. *J Nutr*. 1981;111(4):631-8.

Chowdhury MZ, Siddique ZA, Hossain SM, Kazi AI, Ahsan AA, Ahmed S, et al. Determination of essential and toxic metals in meats, meat products and eggs by spectrophotometric method. *J Bangladesh Chem Soc*. 2011;24(2).

Chowdhury AI, Alam MR. Health effects of heavy metals in meat and poultry consumption in Noakhali, Bangladesh. *Toxicol Rep*, 2024;12:168-177.

Civelek E. Kurşuna maruz akü fabrikası işçilerinde genotoksik hasarın challenge tekniği ile araştırılması [Yüksek lisans tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2001.

Clapp T, Siebert P, Chen D, Jones Braun L. Vaccines with aluminum-containing adjuvants: optimizing vaccine efficacy and thermal stability. *J Pharm Sci*. 2011;100(2):388-401.

Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect*. 2002;110 Suppl 1(Suppl 1):11-23.

Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*. 2003;349:1731.

Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(8):609-62.

Cortes Toro E, Das HA, Fardy JJ, bin Hamzah Z, Iyer RK, Sun L, ve ark. Toxic heavy metals and other trace elements in foodstuffs from 12 different countries. An IAEA coordinated research program. *Biol Trace Elem Res*. 1994;43-45:415-22.

Coulson JM, Hughes BW. Dose-response relationships in aluminium toxicity in humans. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(4):415-428.

- Culbreth M, Zhang Z, Aschner M. Methylmercury augments Nrf2 activity by downregulation of the Src family kinase Fyn. *Neurotoxicology*. 2017;62:200-206.
- Cunningham WP, Cunningham MA, Saigo BW. *Environmental science: A global concern*. Vol. 412. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Cuypers A, Plusquin M, Remans T, Jozefczak M, Keunen E, Gielen H, ve ark. Cadmium stress: an oxidative challenge. *Biometals*. 2010;23(5):927-40.
- Çağlarımak N, Hepçimen AZ. Ağır Metal Toprak Kirliliğinin Gıda Zinciri ve İnsan Sağlığına Etkisi. *Akademik Gıda*. 2010;8(2):31-35.
- Çaylak E. Çocuklarda kurşun zehirlenmesi, oksidatif stres ve tiyol bileşiklerin antioksidan etkisi. *Çocuk Dergisi*. 2010;10:13-23.
- Darwish WS, Hussein MA, El-Desoky KI, Ikenaka Y, Nakayama S, Mizukawa H, et al. Incidence and public health risk assessment of toxic metal residues (cadmium and lead) in Egyptian cattle and sheep meats. *Int Food Res J*. 2015;22(4):1719-26.
- Debnath B, Singh WS, Manna K. Sources and toxicological effects of lead on human health. *Indian J Med Spec*. 2019;10(2):66-71.
- Demirezen D, Uruç K. Comparative study of trace elements in certain fish, meat and meat products. *Meat sci*. 2006;74(2):255-260.
- Demirulus, H. The heavy metal content in chicken eggs consumed in Van Lake Territory. *Ekoloji*. 2013;22(86):19-25.
- Desjardins A, Bergeron JP, Ghezze H, Cartier A, Malo JL. Aluminium potroom asthma confirmed by monitoring of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1714-7.
- DeVoto E, Yokel RA. The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. *Environ Health Perspect*. 1994;102: 940-951.
- Di Bella C, Traina A, Giosuè C, Carpintieri D, Lo Dico GM, Bellante A, ve ark. Heavy Metals and PAHs in Meat, Milk, and Seafood From Augusta Area (Southern Italy): Contamination Levels, Dietary Intake, and Human Exposure Assessment. *Front Public Health*. 2020;8:273.
- Djouina M, Waxin C, Leprêtre F, Tardivel M, Tillement O, Vasseur F, ve ark. Gene/environment interaction in the susceptibility of Crohn's disease patients to aluminum. *Sci Total Environ*. 2022;850:158017.
- Dórea JG. Fish meal in animal feed and human exposure to persistent bioaccumulative and toxic substances. *J Food Prot*. 2006;69(11):2777-85.
- Dousova B, Machovic V, Kolousek D, Kovanda F, Dornicak. Sorption of As(V) species from aqueous systems. *Water Air Soil Pollut*. 2003;149:251-67.

Dünder Y, Aslan R. Yaşamı kuşatan ağır metal kurşunun etkileri. Kocatepe Vet. J. 2005;6:1-5.

EFSA 2008a. Safety of aluminium from dietary intake - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). Erişim Tarihi 08 Mayıs 2025. Erişim adresi: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/754>.

EFSA 2008b. Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain [Internet]. [Erişim Tarihi: 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/653>.

EFSA 2011. On the evaluation of a new study to the bioavailability of aluminium in food [Internet]. [Erişim Tarihi 18 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2011.2157>.

El-Ghareeb WR, Darwish WS, Meligy AMA. Metal contents in the edible tissues of camel and sheep: human dietary intake and risk assessment in Saudi Arabia. 2019.

EL-Hengary SBA, Abushofa FA, Azab AE. Cadmium Toxicity: Insight into Sources, Toxicokinetics, and Effect on Vital Organs and Embryos. 2023.

El-Wehedy SE, Darwish WS, Tharwat AE, Hafez AE. Estimation and health risk assessment of toxic metals and antibiotic residues in meats served at hospitals in Egypt. J Vet Sci Technol. 2018;9(2).

EPA U.S. 2005. Guidelines for carcinogenic risk assessment [Internet]. [Erişim Tarihi 20 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>

EPA U.S. 2011. Regional Screening Level (RSL) Summary Table [Internet]. [Erişim Tarihi 20 Mayıs 2025]. Erişim adresi: https://epa-prgs.ornl.gov/chemicals/download/master_sl_table_run_JUN2011.pdf

EPA 2012. Integrated Science Assessment (ISA) for Lead (Second External Review Draft, Mar 2012) [Internet]. [Erişim Tarihi 18 Haziran 2025]. Erişim adresi: <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=235331>

EPA 2014. Arsenic, inorganic and soluble salts [Internet]. [Erişim Tarihi: 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www2.mst.dk/Udgiv/publication_s/2014/01/978-87-93026-86-5.pdf](https://www2.mst.dk/Udgiv/publication_s/2014/01/978-87-93026-86-5.pdf)

EPA U.S. 2016. Integrated Risk Information System [Internet]. [Erişim Tarihi: 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/iris/>

EPA U.S. 2019. Regional screening levels (RSLs) equations[Internet]. [Erişim Tarihi: 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levels-rsls-equations>

EPA 2024. Integrated Science Assessment (ISA) for Lead [Internet]. [Erişim Tarihi 18 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/isa/integrated-science-assessment-isa-lead>

Erkekoğlu P, Kadioğlu E. Civa zehirlenmesi ve tedavisi. Toksikoloji Bülteni. 2013;37:6-9.

Eschnauer HR, Scollary GR. Aluminium in wein. Wein-Wissenschaft, (1995;50(1):24-30.

Exley C. Human exposure to aluminium. Environ Sci Process Impacts. 2013;15:1807–1816.

Exley C. A biogeochemical cycle for aluminium? J Inorg Biochem. 2003;97(1):1-7.

Farina M, Rocha JB, Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. Life Sci. 2011;89(15-16):555-63.

Farooq M, Anwar F, Rashid U. Appraisal of heavy metal contents in different vegetables grown in the vicinity of an industrial area. Pak J Bot. 2008;40:2099-106.

Fatima G, Raza AM, Hadi N, Nigam N, Mahdi AA. Cadmium in Human Diseases: It's More than Just a Mere Metal. Indian J Clin Biochem. 2019;34(4):371-378.

Feki-Tounsi M, Hamza-Chaffai A. Cadmium as a possible cause of bladder cancer: a review of accumulated evidence. ESPR. 2014;21:10561-10573.

FDA 2016. Arsenic in Rice and Rice Products Risk Assessment [Internet]. [Erişim Tarihi 20 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/food/risk-and-safety-assessments-food/arsenic-rice-and-rice-products-risk-assessment>

Filazi A. Metaller ve diğer inorganik maddelerle zehirlenmeler. Filazi A, editör. Veteriner Toksikoloji ve Çevre Koruma. 1. Baskı. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2021.

Flanagan SV, Johnston RB, Zheng Y. Arsenic in tube well water in Bangladesh: health and economic impacts and implications for arsenic mitigation. Bull World Health Organ. 2012;90(11):839-46.

Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. Interdiscip Toxicol. 2012;5(2):47-58.

Flora SJ, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. Indian J Med Res. 2008;128(4):501-23.

- Flora SJ, Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(7):2745-88.
- Fujita H, Nishitani C, Ogawa K. Lead, chemical porphyria, and heme as a biological mediator. *Tohoku J Exp Med*. 2002;196:53-64.
- Gall JE, Boyd RS, Rajakaruna N. Transfer of heavy metals through terrestrial food webs: a review. *Environ Monit Assess*. 2015;187(4):201.
- Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(11):3782.
- Gerhardsson L, Oskarsson A, Skerfving S. Acid precipitation--effects on trace elements and human health. *Sci Total Environ*. 1994;153(3):237-45.
- Goyer RA. Nutrition and metal toxicity. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(3 Suppl):646S-650S.
- Goyer RA, Liu J, Waalkes MP. Cadmium and cancer of prostate and testis. *Biometals*. 2004;17:555-558.
- Graeme KA, Pollack CV Jr. Heavy metal toxicity, Part I: arsenic and mercury. *J Emerg Med*. 1998;16(1):45-56.
- Graziano JH, Siris ES, LoIacono N, Silverberg SJ, Turgeon L. 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(4):431-8.
- Gupta N, Khan DK, Santra SC. An assessment of heavy metal contamination in vegetables grown in wastewater-irrigated areas of Titagarh, West Bengal, India. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2008;80(2):115-8.
- Gül U. "Durum ve Tahmin Kırmızı Et." *Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü*. 2023.
- Gülaç ZN. "Durum ve tahmin kümes hayvancılığı." *Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü*. 2023.
- Gülçin Y, Can G, Şahin Ü. Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi. *2002*;33:197-204.
- Günaydın N. Uzun Süreli Alüminyum Kaplarda Yapılan Yoğurtlarla Beslenenlerde Plazma Alüminyum Seviyeleri ile Oksidatif Durum Arasındaki İlişkinin Araştırılması [Yüksek Lisans tezi]. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi; 2005.
- Hamasalim HJ, Mohammed HN. Determination of heavy metals in exposed corned beef and chicken luncheon that sold in Sulaymaniah markets. *African Journal of Food Science* 2013;7(7):178-82.
- Harada M. Methyl mercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol*. 1995;25:1-24.

Hasballah AF. Evaluation of some Heavy Metals in Cows Meat and some Chicken Organs in Damietta Governorate Markets and Effect of the Heat on their Levels. *Journal of Environmental Sciences*. Mansoura University. 2019;48(3):131-143.

Hashemi M. Heavy metal concentrations in bovine tissues (muscle, liver and kidney) and their relationship with heavy metal contents in consumed feed. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018;154:263-267.

Heinrich, U. Pulmonary carcinogenicity of cadmium by inhalation in animals. *IARC Sci Publ*. 1992;118: 405-413.

Hémadi M, Miquel G, Kahn PH, El Hage Chahine JM. Aluminum exchange between citrate and human serum transferrin and interaction with transferrin receptor 1. *Biochemistry*. 2003;42(10):3120-30.

Homady M, Hussein H, Jiries A, Mahasneh A, Al-Nasir F, Khleifat K. Survey of some heavy metals in sediments from vehicular service stations in Jordan and their effects on social aggression in prepubertal male mice. *Environ Res*. 2002;89(1):43-9.

Houtman J.P.: Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci. Total Environ.*, 1993; 138: 31-36.

Howard H. Heavy metal poisoning In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2001.

IARC 1993. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry [Internet]. [Erişim Tarihi 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Beryllium-Cadmium-Mercury-And-Exposures-In-The-Glass-Manufacturing-Industry-1993>

IARC 2012. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts [Internet]. [Erişim Tarihi 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304372/>

Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol*. 2019;12(2):45-70.

Ihedioha, J. N., and C. O. B. Okoye. "Dietary intake and health risk assessment of lead and cadmium via consumption of cow meat for an urban population in Enugu State, Nigeria." *Ecotoxicol Environ Saf*. 2013;93: 101-106.

Il'yasova D, Schwartz GG. Cadmium and Renal Cancer. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005;207(2):179-186.

Inaba T, Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Oishi M, Nakagawa H, Nogawa K. Estimation of cumulative cadmium intake causing Itai-itai disease. *Toxicol Lett.* 2005;159(2):192-201.

IARC. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry-Volume 58, International Agency for Research on Cancer, France, 1993.

IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100C.) Cadmium And Cadmium Compounds. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304372/>

IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Agents classified by the IARC monographs, 2017;1:120.25.

İstanbuluoğlu H. Piyasada satılan süt ve süt ürünlerinde ağır metal kirliliği [Uzmanlık tezi]. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi; 2011.

Jackson JS, Rout P. Aluminum Toxicity. 2024 Oct 26. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK609094/>

Jankeaw M, Tongphanpharn N, Khomrat R, Iwai CB, Pakvilai N. Heavy metal contamination in meat and Crustaceans products from Thailand local markets. *Int J Environ Rural Dev.* (2015;6(2): 153-158.

Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24 Suppl 1:1-51. Erratum in: *Scand J Work Environ Health* 1998;24(3):240.

Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull.* 2003;68:167-82.

Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):201-8.

Javed I, Aslam B, Muhammad F, Khan MZ, Rahman Z, Ahmad M, et al. Heavy metal residues in goat meat during winter and summer seasons. *IAJPR.* 2013;3(12):1501-8.

JECFA (2011). Summary and conclusions of the seventy-fourth meeting [Internet]. [Erişim Tarihi 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://openknowledge.fao.org/server/ap/i/core/bitstreams/0d5dd7c7-ea82-41c1-bee2-ab9768353cb5/content>

Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-I. *Metaller Dergisi.* 2003;136:47-53.

- Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-I. *Metaller Dergisi*. 2009;136:47-53.
- Kalyoncu L, Kalyoncu H, Arslan G. Determination of heavy metals and metals levels in five fish species from Işıklı Dam Lake and Karacaören Dam Lake (Turkey). *Environ Monit Assess*. 2012;184(4):2231-5.
- Kang B, Wang J, Guo S, Yang L. Mercury-induced toxicity: Mechanisms, molecular pathways, and gene regulation. *Sci Total Environ*. 2024;943:173577.
- Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G, Pei Y, Weiss NS, Emerson S, ve ark. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(4):688-93.
- Kasozi, K. I., Natabo, P. C., Namubiru, S., Tayebwa, D. S., Tamale, A., & Bamaiyi, P. H. Food safety analysis of milk and beef in southwestern Uganda. *J Environ Public Health*. 2018;(1):1627180.
- Kawada T. Cadmium exposure in inhabitants living in non-polluted area. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015;25(1):119.
- Kawahara M, Konoha K, Nagata T, Sadakane Y. Aluminum and human health: its intake, bioavailability and neurotoxicity. *Biomed Res Trace Elem*. 2007;18:211–220.
- Khalafalla FA, Ali FH, Schwagele F, Abd-El-Wahab MA. Heavy metal residues in beef carcasses in Beni-Suef abattoir, Egypt. *Vet Ital*. 2011;47(3):351-61.
- Khalafalla FA, Abdel-Atty NS, Abd-El-Wahab MA, Ali OI, Abo-Elsoud RB. Assessment of heavy metal residues in retail meat and offals. *Am. J. Sci*. 2015;11(5):50-54.
- Khan MD, Linkon MR, Satter MA, Jabin SA, Abedin N, Islam MF, Lisa LA, Paul DK. Mineral and Heavy Metal Contents of Some Vegetable Available In Local Market of Dhaka City in Bangladesh. *JESTFT*. 2015;9(5): 1-6.
- Khan Z, Elahi A, Bukhari DA, Rehman A. Cadmium sources, toxicity, resistance and removal by microorganisms-A potential strategy for cadmium eradication. *J. Saudi Chem. Soc*. 2022;26(6):101569.
- Kim HC, Jang TW, Chae HJ, Choi WJ, Ha MN, Ye BJ, ve ark. Evaluation and management of lead exposure. *Ann Occup Environ Med*. 2015;27:30.
- Klein JP, Mold M, Mery L, Cottier M, Exley C. Aluminum content of human semen: implications for semen quality. *Reprod Toxicol*. 2014;50:43-8.
- Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, ve ark. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health*. 2007;10:251–269.

Krocova Z, Macela A, Kroca M, Hernychova L. The immunomodulatory effect(s) of lead and cadmium on the cells of immune system in vitro. *Toxicol In Vitro*. 2000;14(1):33-40.

Kusznierewicz B, Bączek-Kwinta R, Bartoszek A, Piekarska A, Huk A, Manikowska A, ve ark. The dose-dependent influence of zinc and cadmium contamination of soil on their uptake and glucosinolate content in white cabbage (*Brassica oleracea* var. *capitata* f. *alba*). *Environ Toxicol Chem*. 2012;31(11):2482-9.

Kwon SY, Bae ON, Noh JY, Kim K, Kang S, Shin YJ, ve ark. Erythrophagocytosis of lead exposed erythrocytes by renal tubular cells: possible role in lead-induced nephrotoxicity. *Environ Health Perspect*. 2015;123(2):120-7.

Lampe BJ, Park SK, Robins T, Mukherjee B, Litonjua AA, Amarasiriwardena C, ve ark. Association between 24-hour urinary cadmium and pulmonary function among community-exposed men: the VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*. 2008;116(9):1226-30.

Levent A, Alp Ş, Ekin S, Karagöz S. Trace heavy metal contents and mineral of *rosa canina* l. Fruits from van region of Eastern Anatolia, Turkey. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2010;29(1):13-24.

Li W, Wanibuchi H, Salim EI, Yamamoto S, Yoshida K, Endo G, ve ark. Promotion of NCI-Black-Reiter male rat bladder carcinogenesis by dimethylarsinic acid an organic arsenic compound. *Cancer Lett*. 1998;134(1):29-36.

Li PH, Kong SF, Geng CM, Han B, Lu B, Sun RF, ve ark. Assessing the Hazardous Risks of Vehicle Inspection Workers' Exposure to Particulate Heavy Metals in Their Work Places. *Aerosol Air Qual. Res*. 2013;13(1):255-265.

Liao LM, Friesen MC, Xiang YB, Cai H, Koh DH, Ji BT, ... & Purdue MP. Occupational lead exposure and associations with selected cancers: the shanghai Men's and Women's health study cohorts. *Environ Health Perspect*. 2016; 124(1): 97-103.

Liu C, Huang Y. Chinese Herbal Medicine on Cardiovascular Diseases and the Mechanisms of Action. *Front Pharmacol*. 2016;7:469.

Liu Y, Xiao T, Ning Z, Li H, Tang J, Zhou G. High cadmium concentration in soil in the Three Gorges region: Geogenic source and potential bioavailability. *J. Appl. Geochem*. 2013;37:149-156.

Liu Y, Xiao T, Baveye PC, Zhu J, Ning Z, Li H. Potential health risk in areas with high naturally-occurring cadmium background in southwestern China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2015;112:122-31.

Maciel CJD, Miranda GM, de Oliveira DP, de Siqueira MEPB, Silveira JN, Leite EMN et al. Determination of cadmium in human urine by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2003;491:231-7.

- Mahmoud MA, Abdel-Mohsein HS. Health risk assessment of heavy metals for Egyptian population via consumption of poultry edibles. *Adv Anim Vet.* 2015;3(1):58-70.
- Malkoç İ. Meslek Hastalıkları. 3. baskı. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi; 2015.
- Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta.* 2002;58:201-35.
- Marth E., Barth S., Jelovcan S. Influence of cadmium on the immune system. Description of stimulating reactions. *Cent. Eur. J. Public. Health,* 2000; 8: 40-44.
- Mariam I, Iqbal S, Nagra SA. Distribution of some trace and macro minerals in beef, mutton and poultry. *Int J Agric Biol.* 2004;6(5):816–820.
- Martinez CS, Escobar AG, Uranga-Ocio JA, Peçanha FM, Vassallo DV, Exley C, ve ark. Aluminum exposure for 60days at human dietary levels impairs spermatogenesis and sperm quality in rats. *Reprod Toxicol.* 2017;73:128-141.
- Mathaiyan M, Natarajan A, Rajarathinam X, Rajeshkumar S. Assessment of Pb, Cd, As and Hg concentration in edible parts of broiler in major metropolitan cities of Tamil Nadu, India. *Toxicol Rep.* 2021;8:668-675.
- Morrow H. Cadmium and cadmium alloys. *Kirk Othmer encyclopedia of chemical technology.* 2000;1-36.
- Morshdy AEMA, El Bayomi RM, Abd El Galil GM, Mahmoud AF. Heavy metal concentrations and their risk assessment in marketed slaughtered animals in Sharkia governorate, Egypt. *Slovenian Veterinary Research.* 2018;55(20):103-112.
- Mottalib MA, Zilani G, Suman TI, Ahmed T, Islam S. Assessment of Trace Metals in Consumer Chickens in Bangladesh. *J Health Pollut.* 2018;8(20):181208.
- Moulis JM. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals. *Biometals.* 2010;23(5):877-96.
- Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, van Eps CL, ve ark. Do aluminium-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol.* 2011;12:20.
- Mudgal V, Madaan N, Mudgal A. Human health and heavy metal exposure. *IJAES.* 2010;5(3):383-393.
- Müller M, Anke M, Illing-Günther H. Aluminium in foodstuffs. *Food Chemistry.* 1998;61(4):419-428.
- Nakade UP, Garg SK, Sharma A, Choudhury S, Yadav RS, Gupta K, ve ark. Lead-induced adverse effects on the reproductive system of rats with particular reference to histopathological changes in uterus. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(1):22-6.

National Research Council, Division on Earth, Life Studies, Board on Environmental Studies, Committee on Toxicology, Committee on Potential Health Risks from Recurrent Lead Exposure of DOD Firing Range Personnel. (2013). Potential health risks to DOD firing-range personnel from recurrent lead exposure. National Academies Press.

Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circ*. 2004;109:3196-3201.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Sharrett R, Calderon-Aranda E, Selvin E, Guallar E. Metals in urine and peripheral arterial disease. *EHP*. 2005;113:164-169.

Nkansah MA, Ansah JK. Determination of Cd, Hg, as, Cr and Pb levels in meat from the Kumasi central abattoir. *IJSRP*. 2014;4(8):1-4.

NTP 2012. NTP Monograph on Health Effects of Low-Level Lead . Erişim Tarihi 18 Mart 2025. Erişim adresi: <https://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=4F04B8EA-B187-9EF2-9F9413C68E76458E>

Nwude DO, Okoye PA, Babayemi JO. Heavy metal levels in animal muscle tissue: a case study of Nigerian raised cattle. *Research Journal of Applied Sciences*, 2010;5(2):146-50.

Obeid PJ, Younis M, Saliba C, El-Nakat J. Distribution levels of lead and cadmium within various fresh meat tissues of beef, goat and lamb and their consumption risk assessment. *WIT Transactions on Ecology and the Environment*. 2016;203:101-111.

Obeng-Gyasi E. Sources of lead exposure in various countries. *Rev Environ Health*. 2019;34(1):25-34.

Ogbomida ET, Nakayama SMM, Bortey-Sam N, Oroszlany B, Tongo I, Enuneku AA, ve ark. Accumulation patterns and risk assessment of metals and metalloid in muscle and offal of free-range chickens, cattle and goat in Benin City, Nigeria. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;151:98-108.

Okut, N. Van İlinden Seçilmiş Bazı Tıbbi Bitkilerin Ağır Metal İçerikleri. *Journal of the Institute of Science and Technology*. 2019;9(1):533-544.

Oliveira RB, Carvalho AB, Jorgetti V. Bone aluminum accumulation in the current era. *J Bras Nefrol*. 2024;46(3):e20240023.

Onur E. Alüminyum Toksisitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997;74-9.

Orr SE, Barnes MC, Joshee L, Uchakina O, McKallip RJ, Bridges CC. Potential mechanisms of cellular injury following exposure to a physiologically relevant species of inorganic mercury. *Toxicol Lett*. 2019;304:13-20.

- Oskarsson A, Jorhem L, Sundberg J, Nilsson NG, Albanus L. Lead poisoning in cattle--transfer of lead to milk. *Sci Total Environ.* 1992;111(2-3):83-94.
- Osman K, Akesson A, Berglund M, Bremme K, Schütz A, Ask K, ve ark. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem.* 2000;33(2):131-8.
- Oymak T, Ulusoy Hİ, Hastaoglu E, Yılmaz V, Yıldırım Ş. Some heavy metal contents of various slaughtered cattle tissues in Sivas-Turkey. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry.* 2017;4(3):721-728.
- Önal B. Amalgam toksikolojisi, İzmir Diş Hekimleri Odası Dergisi. 1995;6:28-34.
- Özbolat G, Tuli A. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2016;25(4):502-521.
- Pandey G, Madhuri S. Heavy metals causing toxicity in animals and fishes. *Research Journal of Animal, Veterinary and Fishery Sciences.* 2014;2(2):17-23.
- Park J, Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *J Prev Med Public Health.* 2012;45:344-52.
- Peng T, O'Connor D, Zhao B, Jin Y, Zhang Y, Tian L, Zheng N, Li X, Hou D. Spatial distribution of lead contamination in soil and equipment dust at children's playgrounds in Beijing, China. *Environ Pollut.* 245, 363-370.
- Petersdottir AHE. Determination of toxic and non-toxic arsenic species in Icelandic fish meal [Masters thesis]. Iceland: University of Iceland; 2010.
- Piomelli S. Childhood lead poisoning. *Pediatr Clin North Am.* 2002;49:1285-304. *Pollut.* 2019;245:363-370.
- Priest ND, Talbot RJ, Austin JG, Day JP, King SJ, Fifield K, ve ark. The bioavailability of ²⁶Al-labelled aluminium citrate and aluminium hydroxide in volunteers. *Biometals.* 1996;9(3):221-8.
- Prince LM, Rand MD. Notch Target Gene *E(spl)mδ* Is a Mediator of Methylmercury-Induced Myotoxicity in *Drosophila*. *Front Genet.* 2018;8:233.
- Priya AK, Muruganandam M, Ali SS, Kornaros M. Clean-Up of Heavy Metals from Contaminated Soil by Phytoremediation: A Multidisciplinary and Eco-Friendly Approach. *Toxics.* 2023;11(5):422.
- Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Lead metabolism in the normal human: stable isotope studies. *Science.* 1973;182(4113):725-7.
- Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest.* 1976;58(2):260-70.

- Raeeszadeh M, Gravandi H, Akbari A. Determination of some heavy metals levels in the meat of animal species (sheep, beef, turkey, and ostrich) and carcinogenic health risk assessment in Kurdistan province in the west of Iran. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022;29(41):62248-62258.
- Rahimzadeh MR, Rahimzadeh MR, Kazemi S, Amiri RJ, Pirzadeh M, Moghadamnia AA. Aluminum Poisoning with Emphasis on Its Mechanism and Treatment of Intoxication. *Emerg Med Int*. 2022;2022:1480553.
- Ratnaike R. Acute and Chronic Arsenic Toxicity. *Postgraduata Medical Journal*. 2003;79(933):391-396.
- Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):157-184.
- Resmi Gazete 2004. Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği [Internet]. [Erişim Tarihi 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://webdosya.csb.gov.tr/db/cygm/icerikler/su-k-rl-1-g--kontrolu-yonetmel-g--20190104091110.pdf](https://webdosya.csb.gov.tr/db/cygm/icerikler/su-k-rl-1-g--kontrolu-yonetmel-g--20190104091110.pdf)
- Reto M, Figueira ME, Filipe HM, Almeida CM. Chemical composition of green tea (*Camellia sinensis*) infusions commercialized in Portugal. *Plant Foods Hum Nutr*. 2007;62:139–144.
- Sabow AB, Yakub NY, Saleh SJ. Essential and toxic metals determination in imported and fresh beef cattle meat sold in Erbil markets. *Animal Review*. 2020;7(1):14-18.
- Sakajiri T, Yamamura T, Kikuchi T, Ichimura K, Sawada T, Yajima H. Absence of binding between the human transferrin receptor and the transferrin complex of biological toxic trace element, aluminum, because of an incomplete open/closed form of the complex. *Biol Trace Elem Res*. 2010;136:279–286.
- Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health*. 2009;24(1):15-45.
- Sarkar A, Ravindran G, Krishnamurthy V. A brief review on the effect of cadmium toxicity: from cellular to organ level. *Int J Biotechnol Res*. 2013;3(1):17-36.
- Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):182-90.
- Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Cien Saude Colet*. 2011;16(5):2587-602.
- Sathyamoorthy K, Sivaruban T, Barathy S. Assessment of heavy metal pollution and contaminants in the cattle meat. *J Ind Pollut Control*. 2016;32(1):350-355.

Shah AQ, Kazi TG, Baig JA, Afridi HI, Kandhro GA, Arain MB, ve ark. Total mercury determination in different tissues of broiler chicken by using cloud point extraction and cold vapor atomic absorption spectrometry. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(1):65-9.

Shahid M, Khalid S, Abbas G, Shahid N, Nadeem M, Sabir M, Aslam M, Dumat C. Heavy metal stress and crop productivity. *Crop production and global environmental issues.* 2015;1-25.

Shaheen N, Ahmed MK, Islam MS, Habibullah-Al-Mamun M, Tukun AB, Islam S, Rahim AT (2016). Health risk assessment of trace elements via dietary intake of 'non-piscine protein source' foodstuffs (meat, milk and egg) in Bangladesh. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23:7794-7806.

Shen Z, Hou D, Zhang P, Wang Y, Zhang Y, Shi P, ve ark. Lead-based paint in children's toys sold on China's major online shopping platforms. *Environ Pollut.* 2018;241:311-318.

Shirley DG, Lote CJ. Renal Handling of Aluminium. *Nephron Physiol.* 2005;100:99–103.

Steinhausen C, Kislinger G, Winklhofer C, Beck E, Hohl C, Nolte E, ve ark. Investigation of the aluminium biokinetics in humans: a ²⁶Al tracer study. *Food Chem Toxicol.* 2004;42(3):363-71.

Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi F, ve ark. A Review of Human Carcinogens–Part C: Metals, Arsenic, Dusts, and Fibres. *The Lancet Oncology.* 2009;10(5):453-454.

Swaileh KM, Abdulkhalik A, Hussein RM, Matani M. Distribution of toxic metals in organs of local cattle, sheep, goat and poultry from the West Bank, Palestinian Authority. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2009;83(2):265-8.

Şen, H. (1993). Van Gölünde avlanan chalcaburnus Tarichi (inci kefali) balığında; kurşun, kadmiyum, çinko ve bakır gibi ağır metallerin birikim düzeylerinin ve toksik etkilerinin araştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, Van.

Şenavcı V, Gürsel B, Erdiñç B, Sonal S, Seval S. Ankara ve Bursa'da tüketime sunulan sığır, koyun ve kanatlı karaciğer ve böbreklerinde ağır metal (Pb, Cd, Hg) kalıntı düzeylerinin araştırılması. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü. Yayın. 1997;(30).

Tayar M. Ağır Metaller. Gıda Güvenliği. T.C. Marmara Belediyeler Birliği Yayını. 2010;90-95.

Tayfur M, Ünlüoğlu İ, Bener Ö. Alüminyum ve Sağlık. *Gıda Dergisi.* 2002; 27(4): 305-9.

Tchounwou PB, Centeno JA, Patlolla AK. Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis--a health risk assessment and management approach. *Mol Cell Biochem.* 2004;255(1-2):47-55.

Teyin G, Nizamlioglu HF. Mutfaklardaki Ağır Metal Kontaminasyonları: Pişirme Ekipmanları. *Journal of Tourism & Gastronomy Studies.* 2020;1578-1591.

Thompson J, Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reprod Toxicol.* 2008;25(3):304-15.

Thun MJ, Schnorr TM, Smith AB, Halperin WE, Lemen RA. Mortality Among a Cohort of U.S. Cadmium Production Workers—an Update. *Journal of the National Cancer Institute.* 1985;74(2):325-333.

Tinkov AA, Skalny AV, Domingo JL, Samarghandian S, Kirichuk AA, Aschner M. A review of the epidemiological and laboratory evidence of the role of aluminum exposure in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Environ Res.* 2024;242:117740.

Tiritoğlu M, Köprülü H, Soyal A, Alpaslan G. Preklinik öğrencilerinde amalgam dolgu çalışmaları öncesinde ve sonrasında kandaki (eritrosit ve plazmada) civa düzeylerinin atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile incelenmesi. *GÜ Dış Hek Fak Derg.* 1992;9:81 90.

Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem.* 2011;18(17):2630-7.

Tseng CH, Huang YK, Huang YL, Chung CJ, Yang MH, Chen CJ, ve ark. Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;206:299-308

Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. 16 Kasım 1997 tarih 23172 sayılı Resmi Gazete Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23172_1.pdf

Türközü D, Şanlıer N. Current overview: heavy metal contamination of food. *Selcuk Journal of Agriculture and Food Sciences.* 2012;26(4):73-80.

Türkyılmaz H. Kurşun iyonlarının kesikli adsorpsiyon prosesi ile gideriminin cevap yüzey yöntemiyle optimizasyonu [Yüksek lisans tezi]. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2011.

Ullah AKMA, Afrin S, Hosen MM, Musarrat M, Ferdoushy T, Nahar Q, ve ark. Concentration, source identification, and potential human health risk assessment of heavy metals in chicken meat and egg in Bangladesh. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(15):22031-22042.

Uluozlu OD, Tuzen M, Mendil D, Soylak M. Assessment of trace element contents of chicken products from Turkey. *J Hazard Mater.* 2009; 163(2-3):982-987.

Uluturhan E. Ege Denizi'nde *Pagellus erythrinus* (Kırmızı mercan) farklı organlarındaki ağır metal seviyeleri ile çevresel parametreleri [Doktora tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi;2004.

UNEP (United Nations Environment Programme), 2006. Interim review of scientific information on cadmium. Version of October 2006. <http://www.chem.unep.ch/Pb_and_Cd/SR/Files/Interim_reviews/UNEP_Cadmium_review_Interim_Oct2006.doc>.

USEPA, 2000. Guidance for Assessing Chemical Contaminant Data for Use in Fish Advisories, Volume II. Risk Assessment and Fish Consumption Limits. EPA 823-B-00-008. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC.

USEPA 1995. Arsenic, Inorganic. Erişim Tarihi: 20 Şubat 2025. Erişim adresi: https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=278

Usero, J., Izquierdo, C., Morillo, J., & Gracia, I. (2003). Heavy metals in fish (*Solea vulgaris*, *Anguilla anguilla* and *Liza aurata*) from salt marshes on the southern Atlantic coast of Spain, *Environment International*, 29, 949-956.

Uzu G, Sobanska S, Sarret G, Muñoz M, Dumat C. Foliar lead uptake by lettuce exposed to atmospheric fallouts. *Environ Sci Technol*. 2010;44(3):1036-42.

Verbruggen N, Hermans C, Schat H. Molecular mechanisms of metal hyperaccumulation in plants. *New Phytol*. 2009;181(4):759-776.

Vigeh M, Smith DR, Hsu PC. How does lead induce male infertility? *Iran J Reprod Med*. 2011;9(1):1-8.

Violante A, Cozzolino V, Perelomov L, Caporale AG, Pigna M. Mobility and bioavailability of heavy metals and metalloids in soil environments. *J. Soil Sci. Plant Nutr*. 2010;10(3):268- 292.

Waalkes MP, Rehm S, Riggs CW, Bare RM, Devor DE, Poirier LA, Wenk ML, Henneman JR. Cadmium carcinogenesis in male Wistar [Crl:(WI) BR] rats: dose-response analysis of effects of zinc on tumor induction in the prostate, in the testes, and at the injection site. *Cancer Res*. 1989; 49(15):4282-4288.

Waalkes MP. Cadmium Carcinogenesis. *Mutation Research*. 2003;533(1-2): 107-120.

Waisberg M, Black WD, Chan DY, Hale BA. The effect of pharmacologically altered gastric pH on cadmium absorption from the diet and its accumulation in murine tissues. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(5):775-82.

Wang J, Chen C. Biosorption of heavy metals by *Saccharomyces cerevisiae*: a review. *Biotechnol Adv*. 2006;24(5):427-51.

WHO 2008. Mercury: Assessing the environmental burden of disease at national and local levels [Internet]. [Erişim Tarihi 25 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596572>

WHO 2007. Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution [Internet]. [Erişim Tarihi 20 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789289071796>

WHO/FAO 2011. Food Standards Programme Codex Committee on Contaminants in Foods. Fifth Session Codex Alimentarius Commission, The Hague, The Netherlands.

Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, ve ark. Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis*. 1996;17(4):767-70.

Yarsan E, Bilgili A, Türel, İ. Heavy metal levels in mussels (*Unio stevenianus* Krynicki) obtained from Van Lake. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*. 2000;24(1):93-96.

Yavuz CI. Çevresel civa maruz kalımı ve sağlık etkileri. *Turk J Public Health*. 2020;18(2).

Yazdankhah A, Moradi SE, Amirmahmoodi S, Abbasian M, Shoja SE. Enhanced sorption of cadmium ion on highly ordered nanoporous carbon by using different surfactant modification. *Micropor Mesopor Mat*. 2010;133(1-3):45-53.

Yerli C, Çakmakçı T, Sahin U, Tüfenkçi Ş. Ağır metallerin toprak, bitki, su ve insan sağlığına etkileri. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 2020;9(Özel Sayı);103-114.

Yılmaz H. Ağır Metal Zehirlenmesi ile İlişkili nörolojik vaka örnekleri [Internet]. 2009. [Erişim Tarihi 20 Mayıs 2025] Erişim adresi: <http://www.hisam.hacettepe.edu.tr/isvemeslekhastaliklarisemp/11.pdf>

Zahrana DA, Hendy B. Heavy metals and trace elements composition in certain meat and meat products sold in Egyptian markets. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*. 2015;20:282-293.

Zhang X, Yang L, Li Y, Li H, Wang W, Ye B. Impacts of lead/zinc mining and smelting on the environment and human health in China. *Environ Monit Assess*. 2012;184(4):2261-73.

Zhao D, Wang JY, Tang N, Yin DX, Luo J, Xiang P, ve ark. Coupling bioavailability and stable isotope ratio to discern dietary and non-dietary contribution of metal exposure to residents in mining-impacted areas. *Environ Int*. 2018;120:563-571.

Zhou Y, Harris WR, Yokel RA. The influence of citrate, maltolate and fluoride on the gastrointestinal absorption of aluminum at a drinking water-relevant concentration: A ^{26}Al and ^{14}C study. *J Inorg Biochem.* 2008;102(4):798-808.

Zhu F, Qu L, Fan W, Qiao M, Hao H, Wang X. Assessment of heavy metals in some wild edible mushrooms collected from Yunnan Province, China. *Environ Monit Assess.* 2011;179:191-199.



ÖZGEÇMİŞ

Gülümser ÇAĞLI, ilköğrenimini ve liseyi Ankara'da tamamladı. 2010 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Ebelik bölümünden mezun oldu. 2010-2011 yıllarında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesi plastik cerrahi ve çocuk cerrahi servisinde, 2011-2012 yıllarında Lokman Hekim hastanesi kadın doğum servisinde ve 2012 yılında Dursun Odabaşı Tıp Merkezi kadın hastalıkları ve doğum servisinde çalıştı. Halen Dursun Odabaşı Tıp Merkezinde görevine devam etmektedir. 2011 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim dalında yüksek lisansa başladı. Evli ve 4 çocuk annesidir.

EKLER

Ek 1. Tez Orjinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 – TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Van İlinde Tüketilen Sığır, Koyun ve Tavuk Etlerinde Toksik Ağır Metal Düzeylerinin Belirlenmesi ve İnsan Sağlığı Riskinin Değerlendirilmesi.			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
2	2	36	17	57
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
Turnitin		05 / 05 / 2025	%15	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
- Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç,				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.				
Gereğini bilgilerinize arz ederim.			Gülümser ÇAĞLI	

Öğrencinin Adı Soyadı	Gülümser ÇAĞLI
Anabilim Dalı	Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji
Öğrenci No	11930710005
Programı	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR
---	----------------------------------