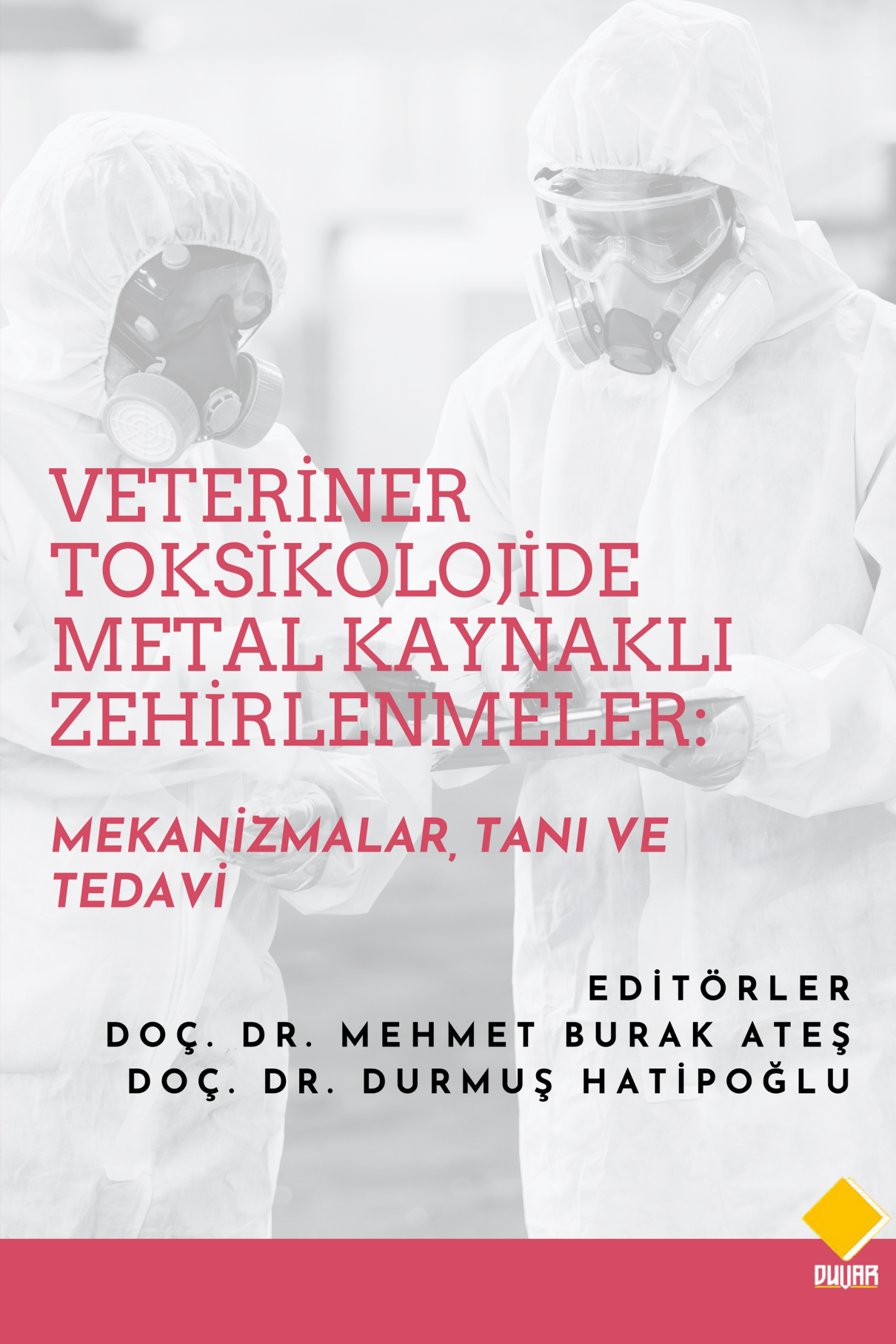




VETERİNER TOKSİKOLOJİDE METAL KAYNAKLI ZEHİRLENMELER:

**MEKANİZMALAR, TANI VE
TEDAVİ**

EDİTÖRLER
DOÇ. DR. MEHMET BURAK ATEŞ
DOÇ. DR. DÜRMÜŞ HATİPOĞLU

**VETERİNER TOKSİKOLOJİDE
METAL KAYNAKLI
ZEHİRLENMELER:
MEKANİZMALAR, TANI VE TEDAVİ**

Editörler

Doç. Dr. Mehmet Burak ATEŞ

Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU



Veteriner Toksikolojide Metal Kaynaklı Zehirlenmeler:

Mekanizmalar, Tanı ve Tedavi

Editörler: Doç. Dr. Mehmet Burak ATEŞ, Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak Tasarımı: Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU

Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Aralık 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-8734-62-1

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Ön Söz

Değerli Meslektaşlarımız,

Veteriner hekimlikte karşılaşılan en karmaşık ve zorlu tanı alanlarından biri şüphesiz metal kaynaklı zehirlenmelerdir. Bu disiplinlerarası konu, çevresel kirlilikten hayvan beslemeye kadar uzanan geniş bir yelpazede hem hayvan hem de halk sağlığını yakından ilgilendirmektedir.

Metal toksikasyonlarının çok geniş bir yelpazeyi kapsaması ve her bir metalin kendine özgü patofizyolojisinin bulunması, konunun tek bir eserde bütünüyle ele alınmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, kitabımızın kapsamını veteriner hekimlik pratiğinde en sık karşılaşılan, çevresel ve gıda güvenliği açısından en yüksek riskleri taşıyan Alüminyum, Bakır, Cıva, Kadmiyum ve Kurşun ile sınırlandırmayı tercih ettik.

Kitabımız, metal toksisitesini hücresel ve fizyolojik mekanizmalardan başlayarak, makroskobik ve mikroskobik patolojiye, şelasyon tedavisinin farmakolojisinden üreme ve genetik üzerindeki etkilere kadar bütüncül bir yaklaşımla ele almaktadır.

Bu multidisipliner eserin ortaya çıkmasında, kendi alanlarında uzman olan ve değerli bilgi birikimlerini bizlerle paylaşan saygıdeğer bölüm yazarlarımıza en içten teşekkürlerimizi sunarız.

"Veteriner Toksikolojide Metal Kaynaklı Zehirlenmeler" kitabının, sahadaki meslektaşlarımıza, akademisyenlere ve bu alana gönül veren genç araştırmacılara günlük pratiklerinde ve bilimsel çalışmalarında faydalı bir rehber olmasını diliyoruz.

Saygılarımızla,

Editörler

YAZARLAR

Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Burak DİK

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve
Toksikoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Burak ATEŞ

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet EKİCİ

Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Durmuş HATİPOĞLU

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr.Üyesi Burcugül ALTUĞ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı

Dr. Fatih ALADAĞ

Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü

Vet.Hek. Samed DAMAR

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm 1

Metal Toksisitesinin Veteriner Fizyolojik Temelleri

Mehmet EKİCİ

2. Bölüm 18

Metallerin Hücresel Düzeydeki Etki Mekanizmaları

Durmuş HATİPOĞLU

3. Bölüm 35

Metal Zehirlenmelerinde Genel Numune Alma Prensipleri ve Makroskopik Patoloji

Mehmet Burak ATEŞ

4. Bölüm 51

Metal Zehirlenmelerinde Dokulardaki Mikroskopik Değişiklikler

Fatih HATİPOĞLU

5. Bölüm 67

Metal Zehirlenmelerinde Genel İlkeler ve Hayvan Besleme Açısından Şelatörlerin Önemi

Samed DAMAR

6. Bölüm 74

Şelasyon Tedavisi: Şelatör Ajanların Farmakolojisi ve Klinik Uygulamaları

Samed DAMAR, Burak DİK

7. Bölüm91

Metallerin Üreme Sağlığı ve Embriyonal Gelişim Üzerine Etkileri

Fatih ALADAĞ

8. Bölüm 110

Metallerin Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar Üzerine Etkileri

Burcugül ALTUĞ

Metal Toksisitesinin Veteriner Fizyolojik Temelleri

Mehmet EKİCİ¹

1. Giriş ve Temel Kavramlar

1.1. Ağır Metallerin Tanımı ve Sınıflandırması

"Ağır metal" terimi, genellikle atomik ağırlığı yüksek ve yoğunluğu 5 g/cm³'ten fazla olan metal ve yarı-metalleri ifade etmekle birlikte, toksikolojideki asıl önemi, bu elementlerin canlı organizmalar üzerinde düşük konsantrasyonlarda dahi toksik etkiler gösterebilme potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Bu metaller, biyolojik sistemlerde birikme (biyoakümülyasyon) ve besin zinciri yoluyla taşınma (biyomagnifikasyon) özellikleri nedeniyle hem tek tek hayvanların hem de popülasyonların sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir.

Ağır metaller, biyolojik sistemlerdeki rolleri temel alınarak iki ana gruba ayrılır:

- **Esansiyel (Gerekli) Ağır Metaller:** Organizma için belirli biyolojik fonksiyonların (enzimatik reaksiyonlar, oksijen taşınması, antioksidan savunma vb.) yerine getirilmesi için eser miktarlarda gerekli olan metallerdir. Ancak, gereken dozun üzerinde alındıklarında toksik etkileri kaçınılmazdır. Bakır (Cu) ve Çinko (Zn) bu gruba örnek teşkil eder. Bakır, demir metabolizması, bağ dokusu oluşumu ve antioksidan enzim sistemleri için elzemken; Çinko, sayısız enzimin yapısına katılır, bağışıklık fonksiyonu, yara iyileşmesi ve büyüme için hayati öneme sahiptir.
- **Toksik (Zararlı) Ağır Metaller:** Bilinen herhangi bir biyolojik fonksiyonu olmayan ve çok düşük dozlarda bile toksisiteye neden olabilen metallerdir. Kurşun (Pb), Cıva (Hg), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As) ve Alüminyum (Al) bu gruba dahil edilir. Alüminyum teknik olarak hafif bir metal olmasına rağmen, nörotoksik etkileri nedeniyle toksik metal grubunda anılır. Toksisite açısından önemli metaller (Pb, Hg, Cd, As) genellikle periyodik tablonun p-blokunda yer alır. Bu metaller, elektron verme (metalik karakter) ve kükürt, azot, oksijen gibi biyomoleküllerle güçlü bağlar kurma eğilimindedir. Bu özellikleri, hücre içindeki enzimlerin yapısını bozarak (örneğin sülfhidril gruplarına bağlanarak) veya esansiyel metallerin yerini alarak toksik etkilerini gösterirler.

¹ Doç.Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı, Sivas/Türkiye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2163-6214>

1.2. Veteriner Hekimlikte Ağır Metal Toksisitesinin Önemi ve Tarihsel Arka Planı

Ağır metal toksikasyonları, veteriner hekimlik tarihinde pek çok önemli vakanın ve salgının kaynağı olmuştur. Kurşun bazlı boyaların kullanıldığı ahırlarda bu boyaları kazıyıp yiyen sığırların toplu ölümleri; maden atıklarıyla kirlenmiş nehir sularını içen çiftlik hayvanlarında yaşanan kitlesel kadmiyum ve kurşun zehirlenmeleri; cıva bazlı fungusitlerle muamele edilmiş tohumluk tahılların tüketilmesi sonucu görülen nörolojik semptomlar, bu tarihsel vakalara örnek teşkil etmektedir.

Günümüzde ise endüstriyel alanlar, tarımsal uygulamalar (fosfatlı gübreler, atık su çamurları, pestisitler), evcil hayvan pratiği (kurşun içeren balık ağırlıkları, eski boyalar, piller, cıva içeren deniz ürünleri) ve atık yönetimi gibi çeşitli kaynaklar, hayvanlarda ağır metal maruziyeti riskini artırmaktadır. Bu zehirlenmeler sadece hayvan sağlığını değil, aynı zamanda gıda güvenliğini de doğrudan tehdit eder. Et, süt, yumurta gibi gıdalara geçen ağır metaller, insan sağlığı için de ciddi bir risk oluşturur.

1.3. Biyoakümülyasyon ve Biyomagnifikasyon Kavramları

Biyoakümülyasyon, bir organizmanın çevresinden aldığı kirleticileri, eliminasyon hızından daha hızlı bir şekilde dokularında biriktirmesi sürecidir. Ağır metaller, özellikle lipofilik yapıları ve yavaş eliminasyon oranları nedeniyle biyolojik sistemlerde kolayca birikirler. Biyomagnifikasyon ise, besin zinciri boyunca kirleticilerin konsantrasyonunun artması fenomenidir. Ağır metaller, besin zincirinin alt basamaklarındaki organizmalardan üst basamaklardaki predatörlere doğru aktarılırken, her basamakta daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu durum, özellikle uzun ömürlü ve besin zincirinin tepesinde yer alan hayvan türleri için ciddi sağlık riskleri oluşturur.

1.4. Bölümün Amacı ve Kapsamı

Bu bölüm, ağır metallerin veteriner fizyolojisi üzerindeki etkilerini mekanistik düzeyde incelemeyi, klinik bulguların fizyolojik temellerini ortaya koymayı ve korunma stratejileri için bilimsel bir altyapı sunmayı amaçlamaktadır. Modern hayvancılık pratiğinde ağır metal maruziyeti; endüstriyel kirlilik alanlarında otlatılan hayvanlar, kontamine yemler, su kaynakları, tarımsal ilaç kalıntıları ve hatalı ahır/barınak malzemeleri gibi çeşitli kaynaklardan ortaya çıkabilmektedir. Özellikle biyoakümülyasyon özelliği yüksek olan kadmiyum ve kurşun gibi metaller, besin zinciri yoluyla hem hayvan sağlığını hem de insan tüketimine sunulan hayvansal ürünlerin güvenliğini tehdit etmektedir.

2. Ağır Metallerin Hücresel ve Fizyolojik Etki Mekanizmaları

Ağır metallerin hücresel düzeydeki toksisite mekanizmaları, bu metallerin fizyopatolojik etkilerinin anlaşılmasında temel teşkil eder. Bu mekanizmaların başında enzim inhibisyonu gelmektedir. Metaller, özellikle enzimlerin fonksiyonel gruplarındaki sülfhidril (-SH) gruplarına yüksek afinite ile bağlanarak yapısal konformasyonlarını bozmakta ve katalitik aktivitelerini engellemektedir. Örneğin, δ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) enziminin kurşun tarafından inhibisyonu, hem sentez yolunda ciddi aksamalara ve sonuçta anemi tablosunun gelişmesine yol açar.

2.1. Enzim İnhibisyonu ve Sülfhidril Grupları ile Etkileşimler

Ağır metaller, proteinlerin ve enzimlerin aktif bölgelerindeki sülfhidril (-SH) grupları ile güçlü kovalent bağlar oluşturarak enzimlerin üç boyutlu yapısını ve dolayısıyla fonksiyonunu bozar. Bu durum, metabolik yollarda blokajlara, enerji üretiminde azalmaya ve hücre fonksiyonlarında genel bir bozulmaya yol açar. Özellikle kurşun, hem sentezinde görevli ALAD enzimini inhibe ederek eritrosit üretimini olumsuz etkilerken, cıva ve kadmiyum da benzer şekilde birçok enzimin aktivitesini baskılar.

2.2. Oksidatif Stres İndüksiyonu: ROS Üretimi ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Ağır metaller, hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak oksidatif strese neden olurlar. Bu ROS'lar, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi hücresel bileşenlerde ciddi hasarlara yol açar. Hücrenin antioksidan savunma sistemleri (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi) ağır metal maruziyeti karşısında yetersiz kalabilmekte ve oksidatif stres sarmalı başlamaktadır. Kronik oksidatif stres, hücre ölümü (apoptozis veya nekroz) ve doku hasarına yol açarak organ disfonksiyonuna katkıda bulunur.

2.3. İyonik Homeostazın Bozulması ve Esansiyel Elementlerle Etkileşimler

Bazı ağır metaller, esansiyel elementlerin (çinko, demir, kalsiyum) taşınma, depolanma ve biyolojik kullanım mekanizmalarını bozarak dolaylı toksik etkiler gösterirler. Örneğin, kadmiyum, çinkonun biyolojik rol aldığı pek çok enzimatik süreçte çinkonun yerine geçebilmekte ancak enzimatik aktiviteyi sürdürememektedir. Benzer şekilde, kurşun kalsiyum kanallarından geçerek hücre içi kalsiyum homeostazını bozabilir ve sinyal iletiminde aksamalara neden olabilir.

2.4. Hücre Zarı Bütünlüğünün Bozulması ve Membran Geçirgenliği

Metaller, hücre zarındaki fosfolipidler ve yapısal proteinlerle etkileşerek zar geçirgenliğini artırır ve hücre içi ortamın dengesini bozarlar. Bu durum, iyon dengesizliklerine, hücre şişmesine ve lizise yol açabilir. Nöronal hücre zarlarındaki bu etki, sinir iletiminde bozulmalara ve nörolojik semptomlara katkıda bulunur.

2.5. Genetik Materyal Üzerine Etkiler: Mutajenez ve Karsinogenez

Bazı ağır metaller, DNA tamir mekanizmalarını inhibe eder, kromozomal anormalliklere yol açar ve mutajenik etkiler gösterirler. Bu mekanizmalar, uzun dönemde kanserojenik süreçleri başlatabilmektedir. Özellikle arsenik, kadmiyum ve nikel gibi metaller, genotoksik ve karsinojenik potansiyelleri ile bilinirler.

2.6. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkiler

Ağır metaller, mitokondrinin yapısını ve fonksiyonunu bozarak hücresel enerji üretimini (ATP sentezi) olumsuz etkiler. Elektron taşıma zincirindeki enzimleri inhibe edebilir, mitokondriyal membran potansiyelini düşürebilir ve ROS üretimini artırabilirler. Bu durum, hücrenin enerji ihtiyacını karşılayamamasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açar.

Tablo 1: Ağır Metallerin Başlıca Hücresel Etki Mekanizmaları ve Fizyolojik Sonuçları

Etki Mekanizması	Hedef Yapılar	Fizyolojik Sonuçlar
Enzim İnhibisyonu	Sülfhidril gruplu enzimler (ALAD, ALA-S)	Metabolik yollarda blokaj, anemi, enerji üretiminde azalma
Oksidatif Stres	Hücre membranları, mitokondri, DNA	Lipit peroksidasyonu, membran bütünlüğünün bozulması, apoptozis
İyonik Homeostazın Bozulması	İyon kanalları, taşıyıcı proteinler	Elektrolit dengesizlikleri, sinir iletiminde bozulmalar
Kalsiyum Yerine Geçme	Kalsiyum bağlama proteinleri, kanallar	Hücre içi kalsiyum homeostazının bozulması, sinyal iletiminde aksama
DNA Hasarı	Nükleik asitler, tamir enzimleri	Mutasyonlar, karsinogenez, hücre ölümü
Mitokondriyal Disfonksiyon	Elektron taşıma zinciri, ATP sentaz	Enerji yetmezliği, hücre ölümü

3. Kurşun (Pb) Toksisitesinin Fizyolojik Temelleri

Kurşun (Pb), veteriner toksikolojide en sık karşılaşılan ve en yaygın toksik ağır metallerin başında gelmektedir. Kurşunun fizyolojik sistemler üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır ve multisistemik bir patoloji ile karakterizedir. Sindirim sisteminden emilen kurşun, portal dolaşım ile karaciğere taşınır ve buradan sistemik dolaşıma katılır. Kan-beyin bariyerini geçebilen kurşun, nörolojik sistemde geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilmektedir. Özellikle genç hayvanlarda kan-beyin bariyerinin daha geçirgen olması, onları kurşun toksisitesine karşı daha duyarlı hale getirmektedir.

3.1. Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon (ADME)

Kurşunun vücuda alımı başlıca oral ve inhalasyon yollarıyla gerçekleşir. Gastrointestinal sistemden emilim oranı, hayvan türüne, yaşına, beslenme durumuna ve kurşunun kimyasal formuna göre değişiklik gösterir. Genç hayvanlarda emilim oranı yetişkinlere göre daha yüksektir. Emildikten sonra kurşun, kan dolaşımında eritrositlere bağlanarak taşınır. Vücutta başlıca kemik, karaciğer, böbrek ve sinir dokusunda birikir. Kemik dokusu, vücut kurşununun %90'ından fazlasını depolayabilen önemli bir rezervuardır. Eliminasyon ise başlıca böbrekler yoluyla idrarla ve bir miktar da safra yoluyla dışkıyla gerçekleşir. Ancak eliminasyon hızı oldukça yavaştır, bu da kronik birikime yol açar.

3.2. Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri: Anemi Mekanizmaları

Kurşun, hematopoetik sistem üzerinde iki ana mekanizma ile anemi gelişimine neden olur: hem sentezinin inhibisyonu ve eritrosit yaşam süresinin kısalması. Kurşun, hem sentez yolundaki iki temel enzimi, δ -aminolevulinik asit sentaz (ALA-S) ve δ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD), inhibe eder. Özellikle ALAD enzimi, kurşuna karşı oldukça hassastır ve inhibisyonu, hem öncüllerinin birikimine yol açar. Bu durum, hemoglobin üretimini azaltarak mikrositik, hipokromik anemiye neden olur. Ayrıca kurşun, kırmızı kan hücrelerinin membran frajilitesini artırarak hemolize ve eritrosit yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır.

3.3. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Nörotoksisite Mekanizmaları

Kurşunun nörotoksisitesi, miyelinasyon bozukluğu, aksonal transportun bozulması ve nörotransmitter salınımının etkilenmesi gibi mekanizmalarla ortaya çıkar. Kurşun, kalsiyum kanallarından geçerek hücre içi kalsiyum homeostazını bozar ve sinyal iletiminde aksamalara neden olur. Özellikle glutamaterjik, kolinerjik ve dopaminerjik sistemler üzerinde inhibitör etkileri bulunmaktadır. Bu durum, hayvanlarda ataksi, körlük, nöbetler, davranış değişiklikleri ve ruminantlarda görülen ensefalopati tablosunun altında yatan temel mekanizmalardır. Genç hayvanların kan-

beyin bariyerinin daha geçirgen olması, onları nörotoksik etkilere karşı daha savunmasız kılar.

3.4. Kemik Dokusu Üzerine Etkileri: Kalsiyum Metabolizması ile İlişkisi ve Depolanma

Kemik dokusu, vücut kurşununun %90'ından fazlasını depolayabilmektedir. Kurşun, kimyasal olarak kalsiyuma benzerliği nedeniyle kalsiyum yerine geçerek kemik matriksinde birikir. Bu birikim, osteoblast ve osteoklast aktivitelerini bozarak kemik mineralizasyonunu ve remodeling süreçlerini etkiler. Kronik kurşun maruziyeti, kemik yoğunluğunda azalmaya ve kemik kırılabilirliğinde artışa yol açabilir. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde kemikten mobilize olan kalsiyumla birlikte kurşun da serbestleşerek fetal gelişimi olumsuz etkileyebilmekte veya süt yoluyla yavruya geçebilmektedir, bu da yavruların toksisiteye maruz kalmasına neden olur.

3.5. Böbrek Üzerine Etkileri: Proksimal Tübülüs Hasarı ve Fanconi Sendromu

Kronik kurşun maruziyeti, böbreklerde proksimal tübülüs epitel hücrelerinde hasara ve fonksiyon kaybına yol açar. Bu durum, tübülüs reabsorpsiyon kapasitesinin azalmasına ve idrarla aminoasit, glikoz ve fosfat kaybına neden olur. Şiddetli vakalarda, bu durum Fanconi sendromu olarak bilinen bir tabloya ilerleyebilir. Kurşun ayrıca böbreklerde inklüzyon cisimcikleri oluşturarak hücre hasarını artırır ve uzun vadede kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir.

3.6. Üreme ve Gelişim Üzerine Etkileri

Kurşun, üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir. Erkeklerde sperm kalitesini ve motilitesini azaltabilirken, dişilerde fertiliteyi düşürebilir, embriyonik ölümlere ve fetal gelişim anormalliklerine neden olabilir. Plasentayı geçebilme özelliği nedeniyle, anne karnındaki yavrular da kurşun toksisitesine maruz kalır ve bu durum gelişimsel bozukluklara yol açabilir. Genç hayvanlarda büyüme geriliği ve gelişimsel gecikmeler de gözlemlenebilir.

4. Cıva (Hg) Toksisitesinin Fizyopatolojisi

Cıva (Hg) toksisitesi, elementel cıva (Hg), inorganik cıva tuzları (HgCl_2 , HgO) ve organik cıva bileşikleri (metil cıva, etil cıva) olmak üzere üç farklı formda ortaya çıkabilmekte ve her bir formun farmakokinetiği ve toksikolojik özellikleri önemli farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, cıvanın absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) süreçlerini ve dolayısıyla hedef organ toksisitesini belirler.

4.1. Cıva Formları ve Farmakokinetik Farklılıkları

•**Elementel Cıva (Hg):** Oda sıcaklığında buharlaşabilen sıvı bir metaldir. Özellikle amalgam dolgulardan veya endüstriyel maruziyetlerden buharlaşma yoluyla inhalasyonla alınabilir. Yüksek lipofilik özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerini ve plasentayı kolayca geçebilir, bu da merkezi sinir sistemi (MSS) toksisitesine yol açar. Vücutta oksitlenerek inorganik cıvaya dönüşebilir.

•**İnorganik Cıva Tuzları (HgCl₂, HgO):** Genellikle oral yolla veya dermal temasla alınır. Gastrointestinal sistemden emilimi elementel cıvaya göre daha düşüktür. Kan-beyin bariyerini zor geçer, bu nedenle MSS toksisitesi daha az belirgindir. Başlıca böbreklerde birikir ve nefrotoksisiteye neden olur. Eliminasyonu elementel cıvaya göre daha hızlıdır.

•**Organik Cıva Bileşikleri (Metil Cıva, Etil Cıva):** Sucul ekosistemlerde mikroorganizmalar tarafından inorganik cıvanın metilasyonu sonucu oluşur. Besin zincirinde biyomagnifikasyona uğrayarak predatör balıklarda ve deniz memelilerinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Gastrointestinal sistemden emilimi oldukça yüksektir (%90-95). Yüksek lipofilik özelliği sayesinde kan-beyin bariyerini ve plasentayı kolayca geçer, bu da şiddetli nörotoksisiteye ve gelişimsel bozukluklara yol açar. Eliminasyonu çok yavaştır, biyolojik yarı ömrü haftalar hatta aylar sürebilir.

4.2. Nörolojik Sistem Toksisitesi

Cıva, özellikle organik formları, nöronal hücre zarlarına yüksek afinite gösterir ve nörotransmitter salınımı, aksonal transport ve miyelinasyon süreçlerini bozar. Bu durum, sinaptik iletimde aksaklıklara ve nöronal dejenerasyona yol açar. Özellikle serebellum, görme korteksi ve dorsal kök gangliyonları gibi bölgelerde selektif hasara neden olur. Hayvanlarda ataksi, görme bozuklukları, tremor, koordinasyon kaybı, nöbetler ve davranış değişiklikleri gibi nörolojik semptomlar gözlemlenmektedir. Fetal dönemde maruziyet, kalıcı gelişimsel nörolojik bozukluklara yol açabilir.

4.3. Böbrek Toksisitesi

Cıva, özellikle inorganik formları, proksimal tübülüs epitel hücrelerinde birikerek hücre ölümüne ve akut tubulonekroza neden olur. Cıva, tübülüs hücrelerindeki sülfhidril gruplarına bağlanarak enzimatik fonksiyonları bozar ve oksidatif stresi artırır. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında ciddi bozulmalara, proteinüri, glikozüri ve azotemi gibi bulgulara yol açabilir. Kronik maruziyet, böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.

4.4. Kardiyovasküler ve İmmünolojik Etkiler

Cıva, oksidatif stres yoluyla endotel disfonksiyonuna, vasküler inflamasyona ve ateroskleroza yol açabilmektedir. Miyokard hücrelerinde kalsiyum homeostazını bozarak kardiyak aritmilere ve miyokardiyal hasara neden olabilir. İmmün sistem üzerinde de etkileri vardır; cıva, otoimmün reaksiyonları tetikleyebilir ve immün regülasyonu bozabilir. Özellikle Th1/Th2 dengesini etkileyerek immün yanıtı modüle edebilmektedir, bu da enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırabilir veya otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir.

4.5. Metil Cıvanın Biyomagnifikasyonu ve Gıda Zinciri Önemi

Metil cıva, sucul ekosistemlerdeki biyomagnifikasyon özelliği nedeniyle özellikle önemlidir. Mikroorganizmalar tarafından üretilen metil cıva, planktonlar tarafından alınır ve besin zinciri boyunca balıklara, oradan da balık yiyen kuşlara ve memelilere aktarılır. Her trofik seviyede konsantrasyonu artarak, besin zincirinin en üstündeki predatörlerde (örneğin, büyük balıklar, deniz memelileri, balık yiyen kuşlar ve insanlar) yüksek seviyelere ulaşır. Bu durum, özellikle balık ve deniz ürünleri tüketen hayvanlar ve insanlar için ciddi bir halk sağlığı riski oluşturur.

Tablo 2: Cıva Formlarının Farmakokinetik Özellikleri ve Toksikolojik Hedef Organlar

Cıva Formu	Absorpsiyon Yolları	Dağılım ve Birikim	Başlıca Hedef Organlar
Elementel Cıva (Hg)	İnhalasyon	MSS, Böbrek, Karaciğer	MSS, Akciğer
İnorganik Cıva Tuzları	Oral, Dermal	Böbrek, Karaciğer	Böbrek, Gastrointestinal Sistem
Organik Cıva (Metil Cıva)	Oral, Dermal	MSS, Böbrek, Karaciğer, Fetus	MSS, Böbrek, Üreme Sistemi

5. Kadmiyum (Cd) Toksisitesinin Mekanizmaları ve Etkileri

Kadmiyum (Cd), çevresel kirleticiler olarak yaygın bulunan ve biyolojik sistemlerde uzun süre kalabilen, yüksek toksisiteye sahip bir ağır metaldir. Endüstriyel atıklar, fosfatlı gübreler ve sigara dumanı başlıca kadmiyum kaynaklarıdır. Kadmiyumun toksik etkileri, özellikle böbrekler, kemikler ve üreme sistemi üzerinde belirgindir.

5.1. Absorpsiyon ve Biyolojik Yarılanma Ömrü

Kadmiyumun gastrointestinal sistemden emilimi düşüktür (%1-10), ancak solunum yoluyla emilimi daha etkilidir. Emildikten sonra kan dolaşımında proteinlere bağlanarak taşınır ve başlıca karaciğer ve böbreklerde birikir.

Kadmiyumun en dikkat çekici özelliklerinden biri, vücuttaki biyolojik yarılanma ömrünün oldukça uzun olmasıdır (insanlarda 10-30 yıl, hayvanlarda türlere göre değişmekle birlikte benzer şekilde uzundur). Bu durum, kronik maruziyetlerde kadmiyumun dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ve uzun süreli toksik etkilere yol açmasına neden olur.

5.2. Böbrek Toksisitesi: Tübüler Hasar ve Proteinüri

Kadmiyumun en belirgin hedef organlarından biri böbreklerdir. Özellikle proksimal tübülüs hücrelerinde birikerek mitokondriyal disfonksiyona, oksidatif strese ve hücre ölümüne neden olur. Bu durum, tübüler reabsorpsiyon kapasitesinin bozulmasına ve idrarla düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (örneğin, β 2-mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein) atılımına (proteinüri) yol açar. Kronik kadmiyum maruziyeti, ilerleyici böbrek yetmezliğine ve tubulointerstisyel nefrite neden olabilir.

5.3. Kemik Dokusu Üzerine Etkileri: Osteomalazi ve Osteoporoz Mekanizmaları

Kadmiyum, kemik metabolizmasını doğrudan ve dolaylı yollarla etkiler. Doğrudan etkisi, osteoblast ve osteoklast fonksiyonlarını bozarak kemik oluşumunu ve rezorpsiyonunu dengesizleştirmesidir. Dolaylı olarak ise, böbreklerde neden olduğu hasar sonucu D vitamini metabolizmasını ve kalsiyum emilimini etkileyerek kemik mineralizasyonunu bozar. Bu durum, osteomalazi (kemik yumuşaması) ve osteoporoz (kemik yoğunluğunda azalma) gibi kemik hastalıklarına yol açabilir. Özellikle Japonya'da görülen "Itai-Itai" hastalığı, kadmiyum toksisitesine bağlı şiddetli kemik ağrıları ve kırıklarla karakterize bir örnektir.

5.4. Üreme ve Gelişim Üzerine Etkileri

Kadmiyum, üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir. Erkeklerde testislerde hasara, sperm üretiminde azalmaya ve infertiliteye neden olabilir. Dişilerde ise yumurtalık fonksiyonlarını bozabilir, ovulasyonu etkileyebilir ve embriyonik gelişimi olumsuz etkileyebilir. Plasentayı geçebilme özelliği nedeniyle, fetal gelişimde gecikmelere ve konjenital anomalilere yol açabilir.

5.5. Karsinogenik Potansiyel

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından Grup 1 karsinogen olarak sınıflandırılan kadmiyum, insanlarda ve hayvanlarda çeşitli kanser türlerinin (akciğer, böbrek, prostat) gelişim riskini artırır. Karsinogenik

mekanizmaları arasında DNA hasarı, tamir mekanizmalarının inhibisyonu, oksidatif stres indüksiyonu ve hücre proliferasyonunun artırılması yer alır.

6. Alüminyum (Al) ve Bakır (Cu) Toksisitesi

6.1. Alüminyum Toksisitesi

Alüminyum (Al), yeryüzünde en bol bulunan metallerden biri olmasına rağmen, biyolojik sistemlerde bilinen bir fizyolojik rolü yoktur ve yüksek konsantrasyonlarda toksik etkilere neden olabilir. Alüminyum toksisitesi, özellikle asidik topraklarda yetişen bitkiler aracılığıyla veya kontamine su kaynakları yoluyla hayvanlara maruziyet sonucu ortaya çıkar. Teknik olarak hafif bir metal olmasına rağmen, nörotoksik etkileri nedeniyle ağır metallerle birlikte değerlendirilir.

6.1.1. Nörotoksisite ve Ensefalopati

Alüminyumun en belirgin toksik etkilerinden biri nörotoksisitesidir. Kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sisteminde birikebilir ve nöronal hasara yol açabilir. Nöronlarda oksidatif stresi artırır, mitokondriyal disfonksiyona neden olur ve nörotransmitter metabolizmasını etkiler. Bu durum, hayvanlarda davranış değişiklikleri, koordinasyon bozuklukları, ataksi ve ensefalopati gibi klinik belirtilerle kendini gösterebilir. Özellikle diyaliz hastalarında görülen diyaliz ensefalopatisi, alüminyum birikimi ile ilişkilendirilmiştir.

6.1.2. Kemik ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri

Alüminyum, kemik dokusunda birikerek kalsiyum ve fosfor metabolizmasını bozabilir. Osteoblast aktivitesini inhibe ederek kemik oluşumunu engeller ve kemik mineralizasyonunda bozukluklara yol açar. Bu durum, osteomalazi ve kemik kırılabilirliğinde artışa neden olabilir. Hematopoetik sistem üzerinde ise, eritrosit üretimini etkileyerek anemiye katkıda bulunabilir. Demir metabolizmasını bozarak veya eritrositlerin yaşam süresini kısaltarak anemi gelişimine yol açabilir.

6.1.3. Ruminantlarda Alüminyum Toksisitesi

Ruminantlar, asidik topraklarda otlayan veya alüminyum açısından zengin yemlerle beslenen bölgelerde alüminyum toksisitesine daha duyarlı olabilirler. Rumen ortamının pH'ı, alüminyumun çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını etkileyebilir. Kronik alüminyum maruziyeti, ruminantlarda büyüme geriliği, iştahsızlık, kilo kaybı ve nörolojik semptomlara neden olabilir.

6.2. Bakır (Cu) Toksisitesi

Bakır (Cu), organizma için esansiyel bir eser element olmasına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda toksik etkilere neden olabilir. Bakır, birçok enzimin (sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz gibi) yapısına katılır ve demir metabolizması, bağ dokusu oluşumu ve antioksidan savunma gibi önemli biyolojik fonksiyonlarda rol oynar. Ancak, esansiyel doz ile toksik doz arasındaki farkın dar olması, bakır toksisitesini önemli bir sorun haline getirir.

6.2.1. Esansiyel Rolü ve Toksik Dozlar Arasındaki Denge

Bakır, vücutta homeostatik mekanizmalarla sıkı bir şekilde düzenlenir. Fazla bakır, karaciğerde depolanır ve safra yoluyla atılır. Ancak, bu düzenleyici mekanizmaların aşırı bakır alımı veya genetik yatkınlık (örneğin, bazı koyun ırklarında) nedeniyle yetersiz kalması durumunda toksisite gelişir. Bakır toksisitesi, özellikle karaciğerde birikerek hepatosellüler hasara yol açar.

6.2.2. Hepatotoksisite ve Oksidatif Stres

Bakır, serbest radikal oluşumunu katalize ederek oksidatif stresi artırır. Bu durum, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açarak hepatositlerde hasara neden olur. Akut bakır toksisitesi, karaciğer nekrozu, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Kronik bakır birikimi ise siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir.

6.2.3. Tür Spesifik Duyarlılıklar (Örn: Koyunlarda Bakır Toksisitesi)

Bakır toksisitesine karşı türler arasında önemli farklılıklar vardır. Koyunlar, bakıra karşı diğer çiftlik hayvanlarına göre çok daha duyarlıdır. Bunun nedeni, koyunların bakırı karaciğerde daha kolay biriktirmesi ve safra yoluyla atılımının daha az etkili olmasıdır. Yüksek bakır içeren yemlerle beslenme veya bakır takviyelerinin aşırı kullanımı, koyunlarda kronik bakır toksisitesine yol açabilir. Klinik belirtiler arasında iştahsızlık, depresyon, sarılık, hemolitik anemi ve karaciğer yetmezliği bulunur.

7. Ağır Metal Toksisitelerinde Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Ağır metal toksisitesi, klinik belirtilerin spesifik olmaması ve diğer hastalıklarla karışabilmesi nedeniyle tanı koymada zorluklar yaşanabilen bir durumdur. Doğru tanı ve etkili tedavi için kapsamlı bir yaklaşım gereklidir.

7.1. Klinik Belirtiler ve Ayırıcı Tanı

Ağır metal toksisitesinin klinik belirtileri, maruz kalınan metalin türüne, dozuna, maruziyet süresine, hayvanın türüne, yaşına ve genel sağlık durumuna

göre büyük farklılıklar gösterir. Genellikle gastrointestinal (kusma, ishal, kolik), nörolojik (ataksi, tremor, konvülsiyonlar, davranış değişiklikleri), hematolojik (anemi) ve renal (poliüri, polidipsi) sistemlere ait belirtiler gözlenir. Örneğin, kurşun toksisitesinde ruminantlarda ensefalopati, köpeklerde gastrointestinal ve nörolojik belirtiler ön plandayken, cıva toksisitesinde daha çok nörolojik bozukluklar ve böbrek hasarı dikkat çeker. Kadmiyum ise kronik maruziyetlerde böbrek ve kemik hastalıklarına yol açar. Ayırıcı tanıda, enfeksiyöz hastalıklar, beslenme yetersizlikleri, diğer toksik maddelerle zehirlenmeler ve metabolik bozukluklar göz önünde bulundurulmalıdır. Detaylı bir anamnez (çevresel maruziyet öyküsü) ve klinik muayene, tanıya giden yolda kritik öneme sahiptir.

7.2. Laboratuvar Tanısı: Biyomarkerlar ve Doku Analizleri

Ağır metal toksisitesinin kesin tanısı, laboratuvar analizleriyle konulur. Bu analizler hem maruziyetin doğrulanması hem de toksisitenin şiddetinin belirlenmesi açısından önemlidir.

- **Kan Analizleri:** Kan kurşun seviyesi, kurşun toksisitesinin tanısında en yaygın kullanılan biyomarkerdir. Ayrıca, eritrositlerdeki ALAD aktivitesinin azalması da kurşun maruziyetinin erken bir göstergesi olabilir. Cıva ve kadmiyum seviyeleri de kanda ölçülebilir, ancak bu metallerin kanda yarı ömürleri kısa olduğu için akut maruziyeti yansıtır. Kronik maruziyetlerde doku seviyeleri daha bilgilendiricidir.
- **İdrar Analizleri:** İdrarda metal seviyelerinin ölçülmesi, özellikle böbrekler yoluyla atılan metaller için (örneğin kadmiyum) maruziyetin ve eliminasyonun bir göstergesi olabilir. Kadmiyum toksisitesinde idrarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (β 2-mikroglobulin) artışı, böbrek tübülüs hasarının önemli bir biyomarkeridir.
- **Doku ve Organ Analizleri:** Karaciğer, böbrek, kemik, beyin ve kıl gibi dokularda metal konsantrasyonlarının ölçülmesi, kronik maruziyetin ve doku birikiminin değerlendirilmesinde en güvenilir yöntemdir. Özellikle post-mortem vakalarda kesin tanı için bu analizler esastır. Kıl analizi, uzun süreli maruziyetin retrospektif değerlendirilmesinde kullanılabilir.
- **Radyografik İncelemeler:** Kurşun toksisitesinde, genç hayvanların uzun kemiklerinin metafaz bölgelerinde kurşun hatları (lead lines) görülebilir. Bu, kurşunun kemiklerde birikimini gösterir.

7.3. Korunma ve Önleme Stratejileri: Çevresel Yönetim ve Beslenme Yaklaşımları

Ağır metal toksisitesinde en etkili yaklaşım, tedaviden ziyade korunmadır. Korunma stratejileri, çevresel yönetimi ve beslenme yaklaşımlarını içerir.

- Çevresel Yönetim: Kontamine alanların belirlenmesi ve hayvanların bu alanlardan uzak tutulması, endüstriyel atıkların uygun şekilde bertaraf edilmesi, tarımsal uygulamalarda ağır metal içeriği düşük gübre ve pestisitlerin kullanılması önemlidir. Eski boyaların ve akülerin güvenli bir şekilde imha edilmesi de maruziyeti azaltır.
- Beslenme Yaklaşımları: Hayvanların yeterli ve dengeli beslenmesi, ağır metallerin emilimini ve toksik etkilerini azaltabilir. Özellikle kalsiyum, çinko, demir ve selenyum gibi esansiyel elementlerin yeterli düzeyde alınması, ağır metallerin emilimini rekabetçi bir şekilde azaltabilir veya detoksifikasyon mekanizmalarını destekleyebilir. Antioksidan vitaminler (E ve C vitaminleri) ve selenyum gibi antioksidanlar, ağır metallerin neden olduğu oksidatif stresi azaltmada rol oynayabilir.

8. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Ağır metal toksisitesi, veteriner hekimlikte hayvan sağlığı, gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından giderek artan bir tehdit olmaya devam etmektedir. Bu derleme, başlıca ağır metallerin (kurşun, cıva, kadmiyum, alüminyum ve bakır) veteriner fizyolojik sistemler üzerindeki karmaşık etki mekanizmalarını, spesifik organ toksisitelerini ve klinik yaklaşımları kapsamlı bir şekilde ele almıştır. Ağır metallerin enzim inhibisyonu, oksidatif stres indüksiyonu, iyonik homeostazın bozulması, hücre zarı bütünlüğünün bozulması ve genetik materyal üzerindeki olumsuz etkileri, hücresel düzeyde geniş çaplı disfonksiyonlara yol açmaktadır. Bu hücresel hasarlar, anemi, nörolojik bozukluklar, böbrek yetmezliği, kemik hastalıkları ve üreme sorunları gibi multisistemik klinik tablolarla sonuçlanmaktadır.

Her bir ağır metalin kendine özgü farmakokinetik ve toksikodinamik özellikleri bulunmakla birlikte, ortak paydada yatan mekanizmalar, bu kirleticilerin canlı organizmalar üzerindeki yıkıcı etkilerini anlamamızı sağlamaktadır. Özellikle biyoakümülyasyon ve biyomagnifikasyon özellikleri, ağır metallerin besin zinciri boyunca taşınarak hem hayvan popülasyonlarını hem de insan tüketimine sunulan hayvansal ürünleri tehdit etmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tanı koymada klinik belirtilerin spesifik olmaması, detaylı anamnez, klinik muayene ve ileri laboratuvar analizlerinin (kan, idrar, doku metal seviyeleri) önemini vurgulamaktadır. Tedavi stratejileri, maruziyetin sonlandırılması, destekleyici tedavi ve şelasyon tedavisini içermekle birlikte, korunma ve önleme yaklaşımları (çevresel yönetim, beslenme stratejileri) toksisitenin kontrol altına alınmasında en etkili yöntemlerdir.

Gelecek Perspektifleri:

Veteriner hekimlikte ağır metal toksisitesi alanındaki araştırmalar, multidisipliner bir yaklaşımla devam etmelidir. Gelecekteki çalışmaların odak noktaları şunları içerebilir:

- **Yeni Biyomarkerların Geliştirilmesi:** Erken tanı ve maruziyetin değerlendirilmesi için daha hassas ve spesifik biyomarkerların keşfedilmesi. Özellikle non-invaziv yöntemlerle tespit edilebilen biyomarkerlar, saha koşullarında tanıya büyük katkı sağlayacaktır.
- **Nanoteknolojinin Kullanımı:** Ağır metallerin detoksifikasyonunda ve çevresel remediasyonunda nanomalzemelerin potansiyelinin araştırılması. Nanopartiküllerin, metalleri bağlama ve vücuttan atılımını kolaylaştırma yetenekleri umut vaat etmektedir.
- **Genetik Duyarlılık ve Direnç Mekanizmaları:** Hayvan türleri ve ırkları arasındaki genetik farklılıkların, ağır metal toksisitesine karşı duyarlılık veya direnç üzerindeki etkilerinin daha derinlemesine incelenmesi. Bu bilgiler, genetik ışlah programları aracılığıyla daha dirençli hayvan popülasyonları geliştirmeye yardımcı olabilir.
- **Entegre evresel İzleme Sistemleri:** Hayvan popülasyonlarında ağır metal maruziyetini izlemek için entegre çevresel izleme sistemlerinin geliştirilmesi ve uygulanması. Bu sistemler, erken uyarı mekanizmaları sağlayarak potansiyel salgınları önleyebilir.
- **Bitkisel ve Doğal şelatörler:** Sentetik şelatörlerin yan etkilerini azaltmak amacıyla, bitkisel kaynaklı veya doğal bileşiklerin ağır metal şelasyonundaki potansiyelinin araştırılması. Özellikle antioksidan ve metal bağlayıcı özelliklere sahip bitki ekstreleri bu alanda umut vaat etmektedir.
- **Halk Sağlığı Entegrasyonu:** Veteriner hekimlik ve halk sağlığı arasındaki iç birliğinin güçlendirilmesi. Hayvanlardaki ağır metal toksisitesi vakalarının, insan sağlığı için potansiyel riskleri gösteren birer erken uyarı sistemi olarak değerlendirilmesi ve "Tek Sağlık" yaklaşımının daha etkin bir şekilde uygulanması.

Bu alanlardaki ilerlemeler, ağır metal toksisitesinin önlenmesi, tanısı ve tedavisi konusunda daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyacak ve hem hayvan refahını hem de küresel gıda güvenliğini artıracaktır.

Kaynaklar

- Acheampong, S. (2023). Heavy metals' poisoning in farm animals. In *IntechOpen Book Series*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/86552>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2012). *Toxicological profile for cadmium*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Afzal, A. (2024). Emerging insights into the impacts of heavy metals exposure on health, reproductive and productive performance of livestock. *Frontiers in Pharmacology*, 15, Article 1375137. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1375137>
- Ates, M. B., Ozdemir, O., Ozturk, A. E., Bucak, M. N., & Bulut, A. (2022). Histopathological evaluation of the effects of thymoquinone and resveratrol on the liver in rats administered doxorubicin. *Eurasian J Vet Sci*. 38(3):150–158.
- Bernhoft, R. A. (2012). Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 460508. <https://doi.org/10.1155/2012/460508>
- Berny, P., Caloni, F., Croubels, S., Sachana, M., Vandenbroucke, V., Davanzo, F., & Guitart, R. (2010). Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *The Veterinary Journal*, 183(3), 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.034>
- Bridges, C. C., Mishra, M., & Farrell, E. R. (2024). Transport and toxicity of mercury in the kidney. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-95488-4.00084-x>
- Clarkson, T. W., & Magos, L. (2006). The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(8), 609–662. <https://doi.org/10.1080/10408440600845619>
- Ekici, M., Ateş, M. B., Baş-Ekici, H., & Özgür, A. (2024). Effect of dexpanthenol on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity: a histological and molecular study in rats. *Reproductive BioMedicine Online*, 48(5), 103778. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103778>
- Flora, S. J., & Pachauri, V. (2010). Chelation in metal intoxication. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(7), 2745–2788. <https://doi.org/10.3390/ijerph7072745>
- Friberg, L. T., Elinder, G.-G., Kjellstrom, T., & Nordberg, G. F. (Eds.). (1985). *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal: Volume 2: Effects and response* (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780429260599>

- Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 330–338. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
- Hejna, M. (2018). Review: Nutritional ecology of heavy metals. *Animal Feed Science and Technology*, 355, 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2017.12.012>
- İriş, C., & Çınar, M. (2019). Antioksidan vitaminler ve ağır metal toksisitesi üzerine etkileri. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 10(3), 135–151.
- Kaur, R., Sharma, S., & Kaur, H. (2019). Heavy metals toxicity and the environment. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(6), 247–249.
- Kawahara, M., Tanaka, K., & Kato-Negishi, M. (2021). Neurotoxicity of aluminum and its link to neurodegenerative diseases. *Metallomics Research*, 1(1), rev-47–rev-65. <https://doi.org/10.11299/metallomicsresearch.MR202104>
- Korotkov, S. M. (2023). Mitochondrial oxidative stress is the general reason for apoptosis induced by different-valence heavy metals in cells and mitochondria. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14459. <https://doi.org/10.3390/ijms241914459>
- Krewski, D., Yokel, R. A., Nieboer, E., Borchelt, D., Cohen, J., Harry, J., Kacew, S., Lindsay, J., Mahfouz, A. M., & Rondeau, V. (2007). Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 10(sup1), 1–269. <https://doi.org/10.1080/10937400701597766>
- Lech, T. (2015). Detection of Mercury in Human Organs and Hair in a Case of a Homicidal Poisoning of a Woman Autopsied 6 Years After Death. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 36(3), 227–231. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000164>
- Linder, M. C., & Hazegh-Azam, M. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(5), 797S–811S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.5.797>
- Mercan Yücel, U., Atasoy, N., & Gürsoy, T. (Ed.). (2022). *Ağır metal maruziyetinin doku ve organlar üzerindeki etkileri*. Duvar Yayınları.
- Nordberg, G. F., & Costa, M. (Eds.). (2021). *Handbook on the toxicology of metals: Volume II: Specific metals*. Academic Press.
- Özbolat, G., & Tuli, A. (2016). Effects of heavy metal toxicity on human health. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4), 502–521.

- Rafati Rahimzadeh, M., Rafati Rahimzadeh, M., Kazemi, S., & Moghadamnia, A. A. (2024). Copper Poisoning with Emphasis on Its Clinical Manifestations and Treatment of Intoxication. *Advances in Public Health*. <https://doi.org/10.1155/2024/6001014>
- Santhosh, K., Kamala, K., Ramasamy, P., Musthafa, M. S., Almuji, S. S., Asdaq, S. M. B., & Sivaperumal, P. (2024). Unveiling the silent threat: Heavy metal toxicity devastating impact on aquatic organisms and DNA damage. *Marine Pollution Bulletin*, 200, 116139. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2024.116139>
- Satarug, S., & Moore, M. R. (2004). Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1099–1103. <https://doi.org/10.1289/ehp.6751>
- Tahir, I. (2023). A review of important heavy metals toxicity with special emphasis on nephrotoxicity and its management in cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1149720. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1149720>
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. In L. Tran (Ed.), *Molecular, clinical and environmental toxicology: Vol. 3. Environmental toxicology* (pp. 133–164). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6
- Tokar, E. J., Boyd, W. A., Freedman, J. H., & Waalkes, M. P. (2013). Toxic effects of metals. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons* (8th ed.). McGraw-Hill Education. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=958§ionid=53483748>
- Wang, Y., Yan, Q., Shi, Y., & Long, M. (2025). Copper toxicity in animals: A review. *Biological Trace Element Research*, 203(5), 2675–2686. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04345-8>

2. Bölüm

Metallerin Hücresel Düzeydeki Etki Mekanizmaları

Durmuş HATİPOĞLU¹

GİRİŞ

Metallerin biyolojik sistemlerle etkileşimi, yalnızca kimyasal özellikleriyle sınırlı kalmaz; aynı zamanda hücresel bileşenlerle iyonik formlar üzerinden kurdukları karmaşık ve dinamik ilişkilerle de belirlenir. Özellikle alüminyum, bakır, kadmiyum, kurşun ve cıva gibi elementler, yapısal benzerlikleri sayesinde biyometallerin (örneğin Fe, Zn, Ca) bağlanma bölgelerine erişim sağlayabilir. Ancak bu elementlerin farklı redoks özellikleri ve bağlanma kinetikleri, hücresel düzeyde işleyişi bozan fizyolojik aksamalara yol açabilir.

Metal toksisitesi, hücre içinde birden fazla temel biyolojik süreci etkileyerek zararlı sonuçlar doğurur. Hücre zarının bütünlüğünün bozulması, mitokondriyal enerji üretiminin sekteye uğraması, kalsiyum sinyal iletiminde düzensizlik, redoks dengesinde sapmalar ve proteinlerin yanlış katlanması bu süreçlerin önde gelen örneklerindendir. Çoğu toksik metalin ortak etkisi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırmaları ya da hücrenin bu türlere karşı geliştirdiği antioksidan savunma mekanizmalarını zayıflatmalarıdır. Bunun sonucu olarak, protein tiyollerinin oksidasyonu, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve bazı hayati enzimlerin işlev kaybı gibi oksidatif stres belirtileri ortaya çıkar. Bu süreçte, özellikle redoks hassasiyeti yüksek olan mitokondri, endoplazmik retikulum ve lizozom gibi organeller, metal kaynaklı hasarın birincil hedefleri hâline gelir. Bu organeller, metal toksisitesinin neden olduğu fizyolojik bozulmanın en savunmasız bileşenleri olarak öne çıkar.

Veteriner hekimlik açısından değerlendirildiğinde ise bu etkiler yalnızca hücresel bazda kalmaz; aynı zamanda doku bütünlüğü, organ fonksiyonu ve türler arası fizyolojik farklılıklar bağlamında da kritik önem taşır. Bu nedenle, metal iyonlarının hücresel düzeydeki etkilerinin anlaşılması, yalnızca toksikoloji açısından değil aynı zamanda fizyopatolojik süreçlerin aydınlatılması için büyük önem taşır .

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, ORCID: 0000-0003-3790-7821

2.1. Alüminyum

Alüminyum (Al), oksijen ve silikondan sonra yer kabuğunun üçüncü en bol elementidir; doğada serbest halde değil, çoğunlukla üç değerlikli Al^{3+} halinde, oksijen verici ligandlara bağlanmış olarak bulunur. “Sert” bir Lewis asidi olarak sitrat, fosfat ve fosfolipid fosfatlarına yüksek afinite göstermesi, Fe^{3+} ve kısmen Mg^{2+} ile bağlanma bölgelerinde rekabete girmesi ve hidrolozla polinükleer kompleksler oluşturma eğilimi onun biyokimyasını belirler. Nötr pH koşullarında alüminyum bileşikler genellikle düşük biyoyararlanıma sahip, kimyasal olarak görece inert formlar hâlinde bulunur. Ancak çevresel ortamda meydana gelen asitleşme, bu bileşiklerin çözünürlüğünü ve biyolojik sistemler içerisindeki hareketliliğini anlamlı ölçüde artırarak toksik etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Özellikle toprak pH’sındaki düşüş, alüminyumun bitki kök uçlarında birikmesine, balıkların solungaç epitellerinde yapısal bozulmalara ve asidifikasyona duyarlı ekosistemlerde yaygın ekotoksik belirtilerin gözlenmesine neden olabilir.

İnsanlarda klinik açıdan belirgin alüminyum toksisitesi nadir görülmekle birlikte, özellikle uzun süreli mesleki maruziyetlerde ya da diyaliz tedavisi gören hastalarda gözlemlenen nörolojik semptomlar, bu elementin sistemik toksik potansiyelini ortaya koymaktadır. Deneysel çalışmalarda nörofibriller yumak oluşumu ile bilişsel ve motor işlev bozuklukları bildirilmiş olsa da, Alzheimer hastalığıyla doğrudan nedensel bir bağlantıyı destekleyen tutarlı epidemiyolojik kanıtlar bulunmamaktadır. Bu bağlamda, kan–beyin bariyeri bütünlüğündeki bozulma gibi ikincil mekanizmalar veya belirli duyarlılık dönemleri, gözlenen nörotoksisiteyi açıklamak açısından daha olası görünmektedir.

Hücresel düzeyde alüminyumun toksik etkileri, doğrudan serbest radikal üretiminden çok, hücreyi oksidatif hasara eğilimli hale getiren koordinasyon kimyasına dayanır. Al^{3+} iyonu, fizyolojik koşullarda ATP ve protein fosfatlarının oksijen atomlarına, Mg^{2+} iyonuna kıyasla daha yüksek bir afinite ile bağlanma eğilimindedir. Bu bağlanma, hücre içi sinyal iletiminde kritik rol oynayan kinaz–fosfataz dengesini bozarak fosforilasyon akışlarını değiştirir. Aynı zamanda proteinlerin konformasyonel esnekliğini azaltır ve hücre zarındaki fosfolipidlerin mikroorganizasyonunu etkileyerek membran yapısının yeniden düzenlenmesine yol açar. Bu değişimlerin en yoğun biçimde hissedildiği hücresel yapı, mitokondridir. Uzun süreli alüminyum maruziyeti, mitokondriyal solunum zincirinde özellikle kompleks I ve III düzeyinde elektron akışını zayıflatırken, sitokrom oksidaz aktivitesini de düşürür. Bu süreç aynı zamanda mitokondriyal DNA’da oksidatif hasarın birikmesine neden olur. Böylece hücre enerji üretimi ciddi biçimde aksar; elektron kaçakları artarak süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif türlerin üretimini hızlandırır. Kardiyolipin peroksidasyonunun

ilerlemesi ise mitokondriyal geçirgenlik geçiş porlarının açılmasını kolaylaştırır, bu da sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonunun daha düşük bir eşikte başlamasına yol açar. Enerji metabolizmasındaki bu çöküş, özellikle yüksek iletim frekansına sahip ve uzun akson-sonlanmaları barındıran nöronlarda sinaptik aktivitenin zayıflamasına neden olur. Bu bağlamda, sistemik alüminyum düzeyi düşük kalsa dahi, merkezi sinir sisteminde belirgin nörolojik belirtilerin ortaya çıkması mümkündür.

Alüminyum toksisitesinde ikinci önemli kırılma noktası hücrel kalsiyum dengesinin bozulmasıdır. Al^{3+} iyonu, plazma membranında yer alan Ca^{2+} -ATPaz pompasını fosforillenmiş E2P konformasyonunda sabitleyerek defosforilasyon sürecini yavaşlatır ve pompanın Mg^{2+} bağlanma bölgesindeki magnezyumu yerinden eder. Bu durum, pompanın yüzeyde aktifmiş gibi görünmesine rağmen işlevsel döngüsünü tamamlayamamasına yol açar. Endoplazmik retikulumdaki SERCA pompası üzerindeki etkilenme mekanizması farklılık gösterse de sonuç benzerdir: organel içine kalsiyum geri alımı azalır ve sitozoldeki Ca^{2+} dalgalanmalarının şiddeti artar. Artan sitozolik kalsiyum seviyesi, mitokondriye fazladan Ca^{2+} yüklenmesine neden olur; bu da oksidatif fosforilasyon üzerindeki metabolik baskıyı artırırken reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini de belirgin ölçüde hızlandırır. Bu sürecin eritrositler üzerindeki yansıması ise eryptoz olarak adlandırılır. Al^{3+} maruziyeti, eritrositlerde Ca^{2+} kanallarını aktive eder; bu da hücre zarının büzülmesine ve fosfatidilserinin hücre yüzeyine taşınmasına neden olur. Sonuç olarak, eritrositlerin deformabilitesi azalır, kapiller düzeyde geçişleri zorlaşır ve dokuların oksijenlenmesi bozulur.

Üçüncü boyut demir biyokimyasıyla ilgilidir. Alüminyum, transferrin ve sitratla kompleks oluşturarak taşınırken, demirin bağlanma bölgeleriyle rekabete girer ve böylece labil demir havuzunun yer-zaman dengesini bozar. Bu ince kaymalar, Fenton reaksiyonlarının etkinliğini artırarak hidroksil radikallerinin özellikle çekirdek, mitokondri ve lizozom gibi mikronişlerde yoğun, kısa menzilli hasar oluşturmaya yol açar. Lizozomların asidik içeriği, metallerin serbestleşmesini kolaylaştırarak bu “mikro-reaktör” etkisini daha da güçlendirir.

Dördüncü eksen antioksidan savunmadır. Karaciğer ve böbrekte glutatyon havuzları küçülür, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi düşer. Mitokondriyal aksaklık ve pentoz fosfat yolundaki yavaşlama NADPH üretimini azaltır, GSSG'nin GSH'a indirgenmesi aksar ve peroksit temizliği gecikir. Eritrositlerde ATPaz aktivitelerinin gerilemesi ve membran bütünlüğünün bozulması bu oksidatif-iyonik gerilimin pratik göstergeleridir.

Alüminyum toksisitesinin beşinci ve en çok vurgulanan etki alanı membran biyofiziğiyle ilgilidir. Al^{3+} iyonunun fosfolipidlerin fosfat gruplarına bağlanması, hücre zarının akışkanlığını azaltmakta; bu durum özellikle mikrodomenlerde

gerçekleşen Ca^{2+} sinyallerinin yayılımını değiştirmekte ve zar proteinlerinin kapı açılma-kapanma kinetiklerini bozarak taşıyıcı ve kanal işlevlerini sekteye uğratmaktadır. Bu bağlamda, Na^+/K^+ -ATPaz ve PMCA gibi zar pompaları, lipid çevrelerine duyarlılıkları nedeniyle doğrudan etkilenebilen yapılar hâline gelir. Sonuç olarak hücre içi iyon dengesi bozulur, sinyal iletimi fizyolojik gürültüyle bulanıklaşır, lipid peroksidasyon ürünlerinin birikimi hızlanır ve tüm hücresel düzen kırılgan bir dengeye sürüklenir.

Bu çok yönlü etkilerin temelinde yatan ortak mekanizma, Al^{3+} iyonunun oksijen donörlerine yüksek afiniteyle bağlanarak "yanlış" etkileşimler kurmasıdır. Bu bağlanmalar, enerji metabolizması, kalsiyum sinyali ve membran mimarisi üzerinde eşzamanlı bozulmalara yol açar. Süreç ilerledikçe mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türü (ROS) üretimi artarken, hücrenin antioksidan temizleme kapasitesi zayıflar. Aynı zamanda, alüminyumun demirle kurduğu çapraz etkileşim hidroksil radikali oluşumunu önemli ölçüde artırır. Klinik açıdan bakıldığında, bu tablo yalnızca yüksek doz alüminyum maruziyetlerinde değil, düşük ve orta düzeydeki kronik maruziyetlerde dahi belirgin etkiler doğurabilir. Bunlar arasında artan nöronal duyarlılık, porfirin ve antioksidan profillerinde sapmalar, eritrosit deformabilitesinde düşüş ile böbrek ve karaciğerde artan metabolik yük sayılabilir.

2.2. Bakır

Bakır (Cu), rüzgârla taşınan toz, orman yangınları ve volkanik çıkışlar gibi doğal süreçlerle de, madencilik, eritme, fungusit kullanımı ve Cu-nanomateriyaller gibi insan etkinlikleriyle de çevreye sürekli giren, elektriği ve ısıyı çok iyi ileten, korozyona dayanaklı bir geçiş metalidir. Doğada çoğunlukla sülfürlü cevherler hâlinindedir. Yirminci yüzyıldaki üretim patlaması, bakırı elektrik-elektronikten inşaata ve ulaştırmaya uzanan geniş bir yelpazede vazgeçilmez kıldı. Yüksek geri dönüşüm oranı nedeniyle “kentsel maden” stoku kalıcıdır. Bu yaygınlık, kara ve su ekosistemlerine düşük-orta dozda ama süregelen Cu girdisi demektir. Özellikle sulak alan kuşları ve bazı memeliler, çevresel yükteki değişimleri organ ve tüy/kıl dokularında biriktirerek iyi biyobelirteç görevi görür.

Fizyolojik düzlemde bakır esastır. Sitokrom-c oksidaz, Cu/Zn-SOD, tirozinaz ve lizil oksidaz gibi çok sayıda metalloenzimin çalışması bakıra bağlıdır. Böylece oksidatif fosforilasyon, süperoksit temizliği, pigment biyolojisi ve kollajen-elastin çapraz bağları ayakta kalır. Günlük yaşamda başlıca maruziyet gıda, içecek ve sudur. Erişkin için önerilen alım 0,9 mg/gün, çocukta 0,2–0,9 mg/gün, gebelik ve laktasyonda 1,0–1,3 mg/gün aralığındadır. Diyetle tipik alım çoğu toplumda 1,2–1,7 mg/gün düzeyindedir. Endüstride bakır dumanı ve tozu solunarak da alınabilir; bakır tesisattan asidik suya sızıntı ev içi yükü artırabilir.

Ruminant fizyokimyası bakır dengesini ayrıca zorlar. Rumenin indirgen ortamında fazla kükürt sülfürür oluşturur ve emilimi düşürür. Molybdenle birleşince tri-tetratyomolibdatlar oluşur ve bakırı bağırsakta bağlar. Bu kompleksler sistemik düzeyde de bakırı “kullanılamaz” forma kilitleyebilir. Sonuç, aynı sahada bir sürüde toksisite, diğerinde işlevsel yetersizlik görülebilmesidir. Rasyonun Cu:Mo oranı bu nedenle kritiktir. Koyunda 6:1’in üzerine çıkan oran risklidir, 20:1 ve üstü tehlikelidir.

Yaban hayvanlarında dağılım örüntüsü çevre yükünü okumada yardımcıdır. Kuşlarda tipik dizi karaciğer > böbrek > tüy > kas > beyin > kan > yumurta > kemiktir. Tüy, keratinindeki sülfhidril zenginliğiyle bakırı bağlar ve non-invaziv izleme sağlar. Sulak alan türleri, su ve sedimentten yükselen Cu nedeniyle karasal kuşlara kıyasla daha çok biriktirir. Memelilerde kıl-yün matriksi toplam bakırın anlamlı bölümünü tutar ve uzun dönem maruziyeti gösterebilir. Kısa süreli dalgalanmaları ise kan daha iyi yansıtır.

Emilim ve dağılım, bakırın biyolojisini belirler. Ağızdan alınan Cu’nun yaklaşık yarısından fazlası duodenumda emilir. Apikal girişte CTR1 başrolüdür. Dolaşıma geçen Cu, önce albumin ve küçük peptitlere, karaciğerde işlendikten sonra da serüloplazmine bağlanır. Vücudun ana deposu karaciğerdir. Hepatositte ATP7B, bakırı serüloplazmine yükler ve fazlayı safra ile uzaklaştırır. Periferik dokularda ATP7A, hücreden dışarı ve salgı yoluna çıkışı sağlar. Hücre içinde “serbest” bakır neredeyse yoktur; glutatyon (GSH), metallotiyonin (MT) ve özgül bakır şaperonları (örneğin ATOX1, CCS, COX17) onu güvenle taşır. Bu tamponların gücü türden türe değişir. İşte klinik duyarlılık da burada ayrışır: koyunlar zayıf MT yanıtı ve sınırlı safra atılımı nedeniyle bakırı yıllar içinde karaciğerde biriktirmeye yatkındır ve eşik aşıldığında ani hemolitik kriz gelişebilir.

Toksisite mekanizmasının özü redokstur. Cu^{2+}/Cu^{+} çevrimi, özellikle hidrojen peroksit bulunduğu Fenton-benzeri reaksiyonları hızlandırır. Ortaya çıkan serbest radikaller membran lipidlerini peroksideder, proteinleri ve DNA’yı oksideder. Hepatosit ve eritrosit bu stresin ön cephesindedir. Mitokondride elektron taşınımı aksar, kardiyolipin oksitlenir, membran potansiyeli düşer ve ATP üretimi zayıflar. Eritrositte GSH hızla tükenir, membran geçirgenliği artar ve hemoliz eşiği düşer. Hücre içi bakır yükseldiğinde sülfhidril zengini enzim kümeleri ve iyon pompaları da hedef olur. Bu tablo akut gastrointestinal iritasyon ve hepatik nekroz, kronikte ise depolanan bakırın safra atılımını aşmasıyla hepatotoksisite ve hemoliz atakları olarak karşımıza çıkar. Duyarlılık sıralamasında koyun ve genç gevişgetirenler baştadır. Monogastrikler diyetle daha yüksek bakırı tolere eder. Köpeklerde ise Wilson benzeri kalıtsal yatkın ırklarda yıllara yayılan hepatik birikim kronik aktif hepatite ve fibrozise ilerler.

Son dönemde, bakır biyolojisi sadece redoks tepkimeleriyle değil, mitokondride ortaya çıkan yeni bir hücre ölüm biçimi olan cuproptosis ile de ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Elesclomol gibi iyonofor bileşikler, Cu^{2+} iyonlarını mitokondriye taşır. Bu ortamda bakır, özellikle trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde görevli bazı enzimlerin taşıdığı lipoil kollarla yüksek afiniteyle bağlanır. Lipoik asit, enzime kovalent bağlı bir modüldür ve indirgenmiş formunda iki serbest tiyol grubu içerir. Bu tiyoller, özellikle DLAT proteinini üzerinde, Cu(I) ile koordinasyon bağları kurarak disülfid benzeri çapraz bağlanmalara neden olur. Sonuç olarak çözünmeyen protein agregatları oluşur ve mitokondri içi proteotoksik stres başlar. Bu süreçte klasik hücre ölüm yollarından (apoptoz, nekrotoz, ferroptoz vb.) farklı olarak kaspaz aktivitesi gözlenmez ve bilinen inhibitörlerle engellenemez. Dolayısıyla cuproptosis, tanımlanmakta olan özgün bir ölüm programı olarak değerlendirilir.

Duyarlılık özellikle oksidatif fosforilasyona bağımlı hücrelerde yüksektir. Çünkü bu hücrelerde lipoylasyona uğramış enzim sayısı artar ve FDX1 aracılığıyla Cu(II)'nin Cu(I)'e indirgenmesi kolaylaşır. Oluşan yerel Cu(I), indirgenmiş lipoyl kollarla bağlanarak DLAT'nin kümelenmesine neden olur. Bu durum, TCA döngüsünün yavaşlaması, OXPHOS kırılabilirliği ve mitokondriyal stres tepkisinin kontrolden çıkmasıyla sonuçlanır. Aynı anda, Fe-S küme proteinleri de destabilize olur ve bu yıkımın cuproptosis üzerindeki katkısı hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. Yine de bu bozulma, hücreyi ölüm eşiğine yaklaştıran ikincil bir faktör olarak değerlendirilmektedir..

Redoks tamponları burada da belirleyicidir. Mitokondriyal GSH, hem Cu(I)'i şelatlayarak hem de lipoil kolların disülfitleşmesini baskılayarak DLAT kümelenmesini sınırlar. Bu nedenle GSH havuzu azaldığında daha düşük doz bakırla eşik aşılır. Ferroptozla kıyaslandığında ise imza farklıdır. Ferroptoz lipid peroksidasyonunun artışı ve mitokondri büzüşmesi ile tanınır. Cuproptosis'te baskın olan, lipoil kollu mitokondri enzimlerinin Cu'ya bağlanıp çökmesidir. Fakat bu hücre ölüm tipinin morfolojik atlası tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.3. Cıva

Cıva (Hg), “quicksilver” olarak bilinen ve oda sıcaklığında sıvı kalan bir metaldir. Çevrede üç ana formda bulunur: elementel buhar (Hg^0), inorganik tuzlar (Hg^{2+}) ve toksikolojik açıdan en önemlisi metilcıva (MeHg). Son 150 yılda özellikle fosil yakıt yakımı nedeniyle atmosferik cıva düzeyleri üç ila beş kat artmıştır. Hg^0 atmosferde uzun süre kalır, daha sonra oksitlenerek yağışla yeryüzüne döner. Sedimanter kayalarda sülfat ve demir indirgeme bakterileri tarafından MeHg 'ye dönüştürülür. MeHg , planktondan balıklara ve deniz memelilerine doğru biyobirikim ve biyobüyütülme gösterir. Pişirme bu bileşiğin

düzeyini düşürmez ve bu yüzden insanlar en çok balık tüketimiyle maruz kalır. Karasal besin ağlarında da, özellikle eski kirlilik alanlarında, örümcek–böcek–ötücü kuş zincirlerinde yerel birikimler görülebilir.

Yaban hayatta başlıca maruziyet yolu beslenmedir: sedimanlarda mikroorganizmalarca oluşan MeHg, sucul besin ağlarında biyobüyütülerek yırtıcı balıklarda, balıkla beslenen kuş ve deniz memelilerinde yüksek düzeylere ulaşır; çiftlik ve evcil türlerde ise kontamine balık/sakatlat, geçmişte cıva bazlı fungusitlerle işlem görmüş tahıllar, yanlış kullanılan cıva içeren ürünler ya da kazara dökülen elementel cıva kaynak olabilir.

Toksikokinetik bağlamda form belirleyicidir. Hg^0 buharı akciğerden yüksek oranda emilir, oksitlenmeden önce kan–beyin bariyerini ve plasentayı geçebilir. İnorganik Hg^{2+} sindirim kanalından sınırlı emilir ancak böbrek proksimal tübüllerine yönelir ve bağışıklık aracılı glomerülopatiler oluşturabilir. MeHg sindirim kanalından büyük ölçüde emilir, sisteinle kompleks oluşturarak metiyonini taklit eder ve nöral taşıyıcılar üzerinden beyne ve fetüse taşınır. Klinik olarak Hg^0 'nün kronik solunumu tremor, gingivit ve eretizm tablosuyla; inorganik Hg^{2+} nefrotoksisiteyle; MeHg ise parestezi, ataksi, dizartri, görme ve işitme kaybı ile seyreder. Prenatal beyin özel olarak duyarlıdır ve bu nedenle MeHg için EPA referans dozu 0,1 $\mu g/kg/gün$ 'dür.

Cıvanın hücre düzeyindeki toksik etkileri, tiyol gruplarına olan yüksek afiniteye dayanır. Bu bağlanma, enerji üretimi, iyon dengesi, membran taşıyıcı sistemleri ve protein fonksiyonlarında aynı anda bozulmalara neden olur. Cıva sadece sülfhidril (-SH) gruplarına değil; aynı zamanda amino, fosforil ve karboksil yan zincirlere de kovalent ya da koordinatif bağlarla etki eder. Bu özellik, ATPaz enzimleri, pirüvat metabolizması enzimleri, laktat dehidrogenaz ve yağ asidi sentazı gibi kritik “SH-bağımlı” düğüm enzimlerini hızla inhibe etmesine yol açar. Lizozomlarda biriken cıva, asit fosfataz aktivitesini artırmakla birlikte, membran bütünlüğünü de zayıflatır. Zar geçirgenliğindeki bu artış, lizozomal hidrolazların sitozole sızmasına neden olarak proteolitik aktivitenin kontrolden çıkmasına ve membran lipidlerinin oksidatif yıkımıyla hücre hasarının ilerlemesine yol açar.

Böbrek dokusu, özellikle de proksimal tübül epitel hücreleri, cıva birikimi açısından başlıca hedef bölgelerdendir. Bunun temel nedeni, cıva–tiyol konjugatlarının böbrek tarafından seçici ve hızlı biçimde tutulmasıdır. Dolaşımda glutatyon (GSH) veya sisteinle kompleksleşmiş hâlde bulunan cıva, OAT1 ve OAT3 gibi bazolateral organik anyon taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine alınır. Bu mekanizma, cıvanın tübül hücrelerinde lokal olarak yoğunlaşmasına neden olur.

Ayrıca glomerüler filtrasyonla tübül lümenine geçen GSH-cıva konjugatları, apikal membranda sırasıyla γ -glutamiltanspeptidaz ve dipeptidazlar tarafından parçalanır. Açığa çıkan sistein-cıva kompleksi, sistin benzeri yapısıyla apikal amino asit taşıyıcılarını “aldatarak” hücre içine girer. Bu özgün taşıma stratejisi, böbreğin cıvaya olan duyarlılığının temel fizyolojik açıklamasını oluşturur.

Toksik sürecin erken evrelerinde mitokondriyal disfonksiyon ön plandadır. HgCl_2 'ye maruz kalan proksimal tübül hücrelerinde sitoplazmik Ca^{2+} seviyesi yükselir, elektron taşıma zincirinde sızıntılar artar ve mitokondri membran potansiyeli çöker. Bu olaylar mitokondriyal geçirgenlik geçiş bölgelerinin açılmasına neden olur ve artan ROS üretimi, lipid peroksidasyonu ile oksidatif fosforilasyonun bozulmasına yol açar. Enerjiye bağımlı taşıma sistemleri aksar, özellikle de solüt geri emilimi işlevi bozulur. Klinik düzeyde bu tablo, Fanconi sendromunu andıran tübülopati bulgularına ve zamanla interstisyel doku hasarına yol açabilir.

Organik cıva bileşiklerinden metilcıva (MeHg), nörotoksik etkilerini büyük ölçüde taşıma ve biyoyararlanım mekanizmaları üzerinden gösterir. MeHg , öncelikle glutatyonla konjuge edilerek safrayla dışarı atılır; ancak bağırsaklarda bu konjugatlar sistein formuna dönüşebilir ve tekrar emilebilir. Aynı zamanda MeHg doğrudan sisteinle kompleks oluşturabilir. Oluşan MeHg -sistein kompleksi, yapısal olarak metiyonine benzediği için LAT1 benzeri taşıyıcılar aracılığıyla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilir. Beyin dokusunda özellikle astrositler tarafından alınan MeHg , proteinlerdeki tiyol gruplarına bağlanarak glutatyon rezervlerinin azalmasına neden olur. Bununla birlikte, GPx ve tiyoredoksin redüktaz gibi bazı seleno-enzimlerin etkinliği düşer. Ek olarak, EAAT1/2 taşıyıcılarının inhibisyonu sinaptik glutamat düzeyini yükseltir ve bu durum NMDA reseptörleri aracılığıyla aşırı kalsiyum girişine yol açar. Artan kalsiyum yükü ve oksidatif stres, mitokondriyal işlevleri zayıflatır; mikrotübül yapısı bozulur ve belirli beyin bölgelerinde nöronal kayıplar ortaya çıkar. Özellikle serebellumun sınırlı antioksidan kapasitesi, klinikte denge kaybı, konuşma bozukluğu ve koordinasyon sorunları şeklinde belirti verir.

MeHg 'nin enterohepatik döngüye katılması ve metiyonini taklit etme yeteneği, yarılanma ömrünü uzatır ve doku birikimini kolaylaştırır. Buna karşın inorganik cıva, böbrek proksimal tübül hücrelerine özgü taşıyıcılar üzerinden hücre içine girer. Bu taşıma süreci, birden fazla aşamayı içeren karmaşık bir yol izler ve tekrar eden maruziyetlerde böbrekte birikimi artırır. Her iki formun ortak noktası, hücrede antioksidan savunmanın zayıflaması ve mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türlerinin artışıdır.

2.4. Kadmiyum

Kadmiyum (Cd), 1817 yılında çinko karbonat cevherindeki bir safsızlık olarak tanımlanmış ve ismini bu bileşikteki antik adı olan *kadmia* kelimesinden almıştır. Keşfedildiği dönemde önemi sınırlı olsa da, günümüzde endüstriyel açıdan çok yönlü bir kullanım profiline sahiptir.

Günümüzde üretilen kadmiyumun yaklaşık %75'i, nikel-kadmiyum (Ni-Cd) pillerin üretiminde kullanılmaktadır. Bunun dışında, korozyon direnci sağlaması nedeniyle elektrokaplama işlemlerinde ve galvanizli alaşımlarda yaygın olarak yer bulur. Ayrıca boyalarda ve plastiklerde renk pigmenti olarak; lehimleme işlemlerinde, nükleer reaktörlerde nötron soğurucu bariyer olarak; plastik stabilizatörü ve özel alaşımların üretiminde de kadmiyumdan yararlanılır. Kadmiyum doğada genellikle çinko ve kurşun cevherleriyle birlikte bulunur. Ticari üretimi çoğunlukla bu metallerin ergitilmesi sırasında yan ürün olarak elde edilir. Bu süreçler, aynı zamanda çevresel kadmiyum maruziyetinin temel kaynaklarını oluşturur.

Çiftlik hayvanlarının kadmiyuma maruziyeti, hem çevresel koşullar hem de beslenme yoluyla gerçekleşebilir. Sanayi üretimi, madencilik faaliyetleri ve fosfatlı gübrelerin yoğun biçimde kullanılması gibi insan kaynaklı etkenler; toprak, su ve yem hammaddelerinde Cd^{2+} birikimine yol açar. Bu kirleticiler, özellikle kontamine topraklarda yetişen tahıllar ve kaba yem bitkileri aracılığıyla bitkisel dokularda birikir. Sonrasında bu ürünlerin hayvan yemi olarak kullanılması, kadmiyumun besin zinciriyle hayvan organizmasına taşınmasını sağlar. Fosfatlı gübrelerin toprağın kadmiyum içeriğini kalıcı olarak artırması, bitkiler tarafından alımını kolaylaştırır ve kadmiyumla kirlenmiş yemleri hayvansal maruziyetin başlıca kaynağı hâline getirir. Merada otlayan gevişgetirenler toprak yutma davranışı nedeniyle doğrudan topraktan Cd^{2+} alabilir. Metal ergitme tesisleri ve maden sahaları çevresinde atmosfere yayılan partiküllerin mera yüzeyine çökmesi, otlakların kadmiyumla kirlenmesini hızlandırır; bu durum söz konusu bölgelerde otlayan sığır ve koyunların dokularında (böbrek, karaciğer, kas, kemik) belirgin birikimle sonuçlanabilir. İçme sularının atık sular veya maden drenajlarıyla kirlenmesi ikinci bir maruziyet yoludur. İnhalasyon katkısı, sindirim yoluna kıyasla genelde daha düşüktür; ancak endüstriyel odaklara yakın işletmelerde hava kaynaklı kadmiyum yükünün hem bitkide hem hayvanda kümülatif etkisi göz ardı edilemez. Sucul türlerde ise suyun kendisi başlıca kaynaktır. Balıklar solungaçlarından yüksek debide su geçirirken çözünmüş Cd^{2+} 'yi doğrudan absorbe eder; yem kökenli katkılar olsa da su kalitesi belirleyicidir. Ev akvaryumlarında eski tesisatlardan sızan metaller veya kaynağa özgü kirlilik, su kolonunda kadmiyum birikimine yol açabilir.

Kadmiyumun yüksek organizmalarda bilinen bir fizyolojik görevi yoktur. Buna rağmen kronik düşük düzeyli maruziyet; böbrek proksimal tübüllerinde nefrotoksisite, iskelette mineral kaybı ve kırılabilirlik, sinir dokusunda işlev bozuklukları, genotoksik etkiler, teratojenite ve endokrin/üreme parametrelerinde sapmalar dahil çok sayıda organda hasar biriktirir. Bu geniş fenotipin ortak eksenini oksidatif streştir. Maruziyet, pro-oksidan üretimi ile antioksidan savunma arasındaki dengeyi pro-oksidanlar lehine kaydırır; yalnızca makromoleküler hasarı artırmakla kalmaz, aynı zamanda redoks-duyarlı sinyal şebekelerini de farklı eşiklerde yeniden ayarlar.

Hücre düzeyinde birkaç birbirini besleyen süreç öne çıkar. Plazma membranındaki NADPH oksidaz ailesi (NOX), elektronu NADPH'ten oksijene aktararak süperoksit üretir. Kronik maruziyette NOX4'ün ifadesi artabilir; EF-hand Ca^{2+} bağlanma alanları taşıyan NOX5 ve DUOX izoformları ise sitozolik Ca^{2+} yükselmelerine duyarlıdır. Kadmiyum, kalsiyum dengesi ve akışlarını bozduğundan bu Ca^{2+} -bağımlı NOX'ların aktivasyonu kolaylaşır; üretilen süperoksit hızla hidrojen peroksit dönüşür ve H_2O_2 , tiol bakımından zengin sensör proteinlere (örneğin Keap1) difüze olarak aşağı akım yanıtları başlatır. Eşzamanlı olarak mitokondriyal elektron taşıma zincirinde, özellikle kompleks III'ün Q-döngüsünde yarı-ubikinon ara ürünlerinin birikmesi, Q_0 lokusunda oksijene tek elektron kaçacağını artırır. Bu kaçak matriks ve krista aralıklarında reaktif oksijen türlerini yükseltir; membran potansiyelinin çökmesi, geçirgenlik geçiş porunun açılması, sitokrom-c salınımı ve kaspaz aktivasyonu birbirini izleyebilir. NOX kaynaklı H_2O_2 mitokondriyi oksidatif yüke sokarken, mitokondri kökenli ROS da NOX ifadesini ve aktivitesini (özellikle NOX4) besleyerek pozitif geri besleme döngüsü kurar.

Kadmiyum, hücre içinde demir ve bakır gibi geçiş metalleriyle yarışarak bu elementleri taşıyıcı proteinlerden uzaklaştırabilir. Bu durum, labil metal havuzunda dengesizlik yaratarak serbest Fe^{2+} iyonlarının artmasına neden olur. Fe^{2+} , hidrojen peroksitle Fenton reaksiyonuna girerek toksik hidroksil radikalleri üretir. Oluşan süperoksit radikalleri ise Fe^{3+} 'ü tekrar indirger ve Haber–Weiss döngüsünü hızlandırır. Ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS), özellikle mitokondri, çekirdek ve lizozom gibi hassas bölgelerde oksidatif hasara yol açar.

Bu süreci dengelemek üzere glutatyon (GSH) ve metallothiyoninler (MT) devreye girer. GSH, redoks ortamının temel belirleyicisidir ve Cd^{2+} ile bağ yapılarak $Cd(GS)_2$ gibi kompleksler oluşturur. Ancak bu komplekslerin kararlılığı ortam pH'ı ve tiyol miktarı gibi faktörlere bağlıdır. Akut maruziyetlerde GSH hızla tükenir; bu durumda Nrf2 aracılı mekanizmalar GSH sentezini uyarır. Yine de bu yanıt, sistein taşınımı ve NADPH üretimi gibi kaynaklarla sınırlıdır. Metallothiyoninler ise serbest Cd^{2+} iyonlarını bağlayarak tampon görevi görür;

ancak zamanla bu kompleksler, metalleri protein tiyol gruplarına aktarabilir ve bazı enzimlerde işlev kaybı oluşabilir.

Kadmiyum maruziyeti, proteinlerde S-glutatyonylasyon gibi post-translasyonel değişimlerin de artmasına yol açar. Bu modifikasyon, bazı transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını veya enzim aktivitesini etkileyebilir. Aktin filamentlerinde gerçekleştiğinde, hücresel yapı ve hareket üzerinde belirgin değişikliklere neden olur. Bu etkilerin yalnızca ROS artışıyla açıklanamayacağı, EGFR, PI3K ve PKC gibi yukarı akımlı sinyal yollarının da sürece katkı sağladığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak kadmiyum toksisitesi, çevresel yükün gıda zinciri ve su yolu üzerinden organizmaya taşınmasıyla başlar; hücresel düzeyde NOX-mitokondri ekseninde artan ROS üretimi, labil Fe/Cu aracılı Fenton kimyası ve antioksidan tamponların tükenmesiyle derinleşir. Böbrek proksimal tübülünde enerjiye bağımlı geri emilim basamakları aksar, iskelet dokusunda redoks ve mineralizasyon dengesinin kayması kemik kırılabilirliğini artırır, nöral dokuda sinaptik ve iskelet proteomundaki redoks duyarlı düğümler bozulur. Klinik fenotipin ağırlığını, maruziyetin dozu ve süresi kadar, GSH/MT kapasitesi, kalsiyum homeostazının kırılabilirliği ve redoks-duyarlı sinyal ağlarının eşiği belirler. Bu çerçeve, saha kaynaklı maruziyetin kontrolünden laboratuvar tanısına kadar tüm adımlarda yorum rehberi olarak kullanılabilir.

2.5. Kurşun

Kurşun (Pb) insanlığın ilk ergittiği metallerden biridir ve madenciliğin başlamasından beri atmosfere yayılan antropojenik kurşun, Grönland buz çekirdeklerinde izotop imzasıyla izlenebilmiştir. Tarih boyunca alıtajla gümüş arıtımı, boru/çatı/kaplar, mühimmat, radyasyon kalkanları, akümülatörler ve (tarihsel olarak) boyalar ile kurşunlu benzin başlıca kullanım ve yayılım alanları olmuştur. Doğada başlıca Pb(II) bileşikleri (örn. galen, PbS) hâkimdir; kömür yanması, maden/eritme ve kentsel trafik kaynaklı toz emisyonları hava-toprak-su döngüsünü besler. Toprakta düşük pH biyoyararlanımı artırır; bitkiler/mantarlar kök ve organlarında biriktirebilir; içme suyunda eski kurşun tesisatlar önemli kaynaktır. İnsanda başlıca maruziyet yutma ve solunumladır; erişkinde alınan kurşunun %5–15'i (retansiyon <%5), çocukta ~%42'si (retansiyon ~%32) emilir ve Ca/Fe/Zn/Mn yetersizlikleri emilimi artırır. Kanda kurşunun ~%99'u eritrosit hemoglobinine bağlıdır; önce yumuşak dokulara (karaciğer/böbrek) dağılır, sonra kemiğe geçer. Yarı ömür: kan ~30–35 gün, beyin ~2 yıl, kemik 1–30 yıl; kemik deposu gebelik/laktasyon/menopoz-osteoporozda kana yeniden salınabilir. Plasentayı geçer; atılım öncelikle

böbrekten (bir kısmı safra-dışkı) olur. Güncel maruziyetin biyobelirteci bütün kan kurşunu (Pb-B)'dur; ancak Pb-B beyin düzeyini tam yansıtmaz

Kurşun, birçok enzimin sülfhidril (-SH) ve diğer nükleofilik bölgelerine bağlanarak konformasyonu bozar; kalsiyum/vitamin D metabolizması basamaklarını (örn. 1α -hidroksilaz) aksatır. Heme biyosentezinde δ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) ve ferrokelatazı inhibe eder; bunun sonucu heme azalır, Zn-protoporfirin artar, mikrositik-hipokrom anemi ve eritrosit kırılabilirliği gelişir. Sinir sisteminde Ca^{2+} 'u taklit eder ya da Ca^{2+} alımını engeller: protein kinaz C'yi uygunsuz aktive eder, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını bloke eder; dopamin/asetilkolin/GABA'nın spontan salımını artırıp uyarılmış salımını azaltır, sinaptik iletimi dengesizleştirir. NR2A/NR2C/NR2D içeren NMDA reseptörlerini inhibe ederek nörona Ca^{2+} girişini ve BDNF üretimini düşürür; uzun dönemli potansiyasyon, öğrenme-hafıza ve nöronal sağkalım zayıflar. Oksidatif stres, ALAD inhibisyonu ve ALA birikiminin Fe^{2+} salınımını tetiklemesiyle; ayrıca ROS artışı ve lipid peroksidasyonu üzerinden güçlenir. Yüksek düzeylerde ($\approx 4 \mu M$, $\approx 83 \mu g/dL$) endotel-astrosit etkileşimi bozulur, kan-beyin bariyeri sızdırır; albumin/iyon/su geçişi serebral ödem, intrakraniyal basınç artışı, perfüzyon azalması ve iskemiye doğurabilir

Güvenli eşik olmadığı geniş ölçüde kabul görür; çocuklarda çok düşük düzeyler bile nörogelişimsel risk taşır. Genel bir kılavuz olarak memelilerde Pb-B $>5 \mu g/dL$ nörodavranışsal etkilerle, $>20 \mu g/dL$ üreme etkileriyle, $>40 \mu g/dL$ nefro/hematolojik değişikliklerle, $>80 \mu g/dL$ mortaliteyle ilişkilendirilmiştir; toplum sağlığında hedef, çocuklarda $<5 \mu g/dL$ 'nin dahi altına inmek ve kaynak kontrolüdür. Memeli, kuş ve sürüngenlerde kurşun (Pb) toksisitesi görülür; yavrular pica eğilimi ve yüksek bağırsak emilimi nedeniyle daha hassastır. En yaygın maruziyet yolu oral alımdır: sahada/bahçede bırakılmış aküler ve yapı malzemeleri (sığırlar), ev içi küçük kurşun parçaları ve yenileme tozu (köpek-kedi; grooming ile toz yutma), mühimmat/saçma ve eski boyalar; atlarda düşük günlük alımlarda bile kronik toksisite gelişebilir. Kuşlarda su kuşları ve yırtıcılar kronik zayıflama ve periferik nöropatiyle, psittasinler ise daha çok GİS ve nörolojik belirtilerle seyredir.

Kurşun maruziyeti-kinetiği, heme yolak blokajı ve bunun tetiklediği oksidatif stres birbirine eklemlenen bir zincirdir: Pb başlıca GİS ve solunumla alınır, kana geçip tüm dokulara taşınır; kan-beyin bariyerini görece kolay aşar ve beyinde kana kıyasla çok daha uzun bir yarılanma ömrüyle (≈ 2 yıl) kalır. Ayrıca kemikte hidroksiapatite bağlanmış depo, gebelik/osteoporoz gibi durumlarda tekrar kana salınarak endojen maruziyeti artırır

Mekanizma düzeyinde kurşun heme biyosentezini birden çok noktadan inhibe eder: ALAS, ALAD, koproporfirinogen oksidaz, ferrokelataz ve heme oksidaz

basamaklarında blokaj oluşur; bunun sonucunda protoporfirin birikir, ferrokelataz baskılanması nedeniyle demir yerine çinko-protoporfirin oluşur ve heme düşer. Heme eksikliği yalnızca hemoglobini azaltmakla kalmaz; heme-bağımlı enzimler (örn. sitokrom P-450, myoglobin, katalaz vb.) üzerinden hücresel enerji ve antioksidan kapasiteyi de zayıflatır. Bu erken biyokimyasal aksaklıklar idrarda ALA/koproporfirin artışı, kanda serbest eritrosit protoporfirini ve Zn-protoporfirin yükselişi gibi belirteçlerle izlenebilir

Bu çoklu enzim blokajı doğrudan oksidatif stresi besler:

ALAD inhibisyonu → ALA birikimi; ALA'nın oto-oksidasyonu ve reaktif türevleri ROS üretimini artırır.

Ferrokelataz inhibisyonu → heme eksikliği; mitokondriyal ETZ verimi ve heme-bağımlı antioksidan enzimlerin (katalaz/peroksidazlar) aktivitesi azalır.

Net etki, ROS artışı + temizleme kapasitesinde azalma dengesizliğidir; bu da lipit peroksidasyonu (zar akışkanlığı, taşıyıcı/kanal ve sinyal bozulur), protein/enzim inaktivasyonu ve DNA oksidatif hasarına yol açar. Kısacası, maruziyetin sürekliliğini sağlayan dağılım/yarılma-ömrü özellikleri ile heme yolundaki çoklu blokaj birlikte, Pb toksisitesinin çekirdeğini oluşturan oksidatif stres mekanizmasını açıklar.

Kaynaklar

- Azirar, S., A. El Hamzaoui, M. Lamtai, M. El Brouzi, A. El HessniandA. Mesfioui (2025). Neurocognitive and affective disorders induced by inorganic mercury exposure in male wistar rats: Unraveling the role of oxidative stress. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 13(2): 304-315.
- Altug, B., Soykan, M. N., Eyubova, S., Eker Sariboyaci, A., Dogan, C., Ozalp, O., & Atalay, E. (2024). Crosstalk among miR-29, α -SMA, and TGF β 1/ β 3 in melatonin-induced exosome (Mel-prExo) treated human limbal mesenchymal stem cells (hLMSCs): An insight into scarless healing of the cornea. *Biofactors*, 50(6), 1287-1297.
- Altug Tasa, B., Kerschbaum, HH., Koparal A. (2023) Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Investigation Of Melatonin, Prolactin And, Oxytocin On Neurogenesis Applied To Neural Stem Cells And Protective Effect Of Their Conditioned Media Against A β Toxicity On Sh-Sy5y Cells, *Cytotherapy*, 25(6) s37.
- Ates, M. B., Ozdemir, O., Ozturk, A. E., Bucak, M. N., & Bulut, A. (2022). Histopathological evaluation of the effects of thymoquinone and resveratrol on the liver in rats administered doxorubicin. *Eurasian J Vet Sci.* 38(3):150–158.
- Ateş, M. B., & Hatipoğlu, D. (2022). Effect of nigella sativa oil on bisphenol a-induced hepatotoxicity in wistar albino rats: histopathological and biochemical investigation. *International Journal of Agriculture Environment and Food Sciences*, 6(3), 402-409.
- Baranowska-Bosiacka, I., J. KorbeckiandM. Marchlewicz. (2019). Lead, Pb. In *Mammals and Birds as Bioindicators of Trace Element Contaminations in Terrestrial Environments: An Ecotoxicological Assessment of the Northern Hemisphere* (pp. 563-592). Springer.
- Bulut, A., Senturk, G., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2023). Carvacrol alleviates acrylamide-induced hepatotoxicity in rats: An Experimental insights. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 39(4). doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2023.415
- Cacciatore, I., E. Fornasari, L. Baldassarre, C. Cornacchia, S. Fulle, E. S. Di Filippo, T. PietrangeloandF. Pinnen (2013). A potent (R)-alpha-bis-lipoyl derivative containing 8-hydroxyquinoline scaffold: synthesis and biological evaluation of its neuroprotective capabilities in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Pharmaceuticals*. 6(1): 54-69.
- Diako, K., S. Rahimi, S. A. Mirbagheri Saghaleksari, S. M. Mousavi Eshkelani, N. Keshavarz Taramsari, A. Beigi Harchegani, Z. Mohsenifar, M. ShahriarinourandN. Ranji (2025). N-Acetylcysteine as an anti-oxidant and

- anti-inflammatory agent in decreasing histopathological damages and oxidative stress after mercury exposure in lung tissue of rats. *BMC biotechnology*. 25(1): 108.
- Dik, B., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2024). Potential effects of Resatorvid and alpha lipoic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacology Research & Perspectives*, 12(4), e1222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prp2.1222>
- Dobrakowski, M., N. Pawlas, A. Kasperczyk, A. Kozłowska, E. Olewińska, A. Machoń-Grecka and S. Kasperczyk (2017). Oxidative DNA damage and oxidative stress in lead-exposed workers. *Human & experimental toxicology*. 36(7): 744-754.
- Ekici, M., Ateş, M. B., Baş-Ekici, H., & Özgür, A. (2024). Effect of dexpanthenol on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity: a histological and molecular study in rats. *Reproductive BioMedicine Online*, 48(5), 103778. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103778>
- Gungor, H., Ekici, M., Karatas, O., & Dik, B. (2023). Protective effect of *Allium scorodoprasum* L. ethanolic extract in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity model in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 75(5), 625-634.
- Gupta, R. C. (2012). *Veterinary toxicology: basic and clinical principles*. Academic press.
- Hao, D., W. Luo, Y. Yan and J. Zhou (2024). Focus on cuproptosis: Exploring new mechanisms and therapeutic application prospects of cuproptosis regulation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 178: 117182.
- Hatipoglu, D., Demircioglu, İ., Filikci, K., Korkmaz, Y., Gungor, H., Demircioglu, M., & Dik, B. (2024). Assessment of the protective effects of pomegranate peel extract and N-acetyl cysteine alone or in combination with Ornipur® against Cadmium-induced bone toxicity in rat. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 40(1).
- Hatipoglu, D., Ates, M. B. & Bodu, M. Protective effects of *Nigella sativa* oil against bisphenol A-induced testicular toxicity in rats. (2023). *Medycyna Weterynaryjna-Veterinary Medicine-Science Pract.* 79, 28–35. <https://doi.org/10.21521/mw.6719>
- Jomova, K., S. Y. Alomar, R. Valko, E. Nepovimova, K. Kuca and M. Valko (2025). The role of redox-active iron, copper, manganese, and redox-inactive zinc in toxicity, oxidative stress, and human diseases. *EXCLI journal*. 24: 880.
- Kalisińska, E., N. Łanocha-Arendarczyk and D. I. Kosik-Bogacka. (2019). Mercury, Hg. In *Mammals and birds as bioindicators of trace element*

- contaminations in terrestrial environments: An Ecotoxicological assessment of the northern hemisphere* (pp. 593-653). Springer.
- Klein, C., M. Costa, G. Nordberg and B. Fowler. (2007). Handbook on the Toxicology of Metals. In: Volume II: Specific Metals (eds Nordberg, G.F. et al.) (Elsevier, 2015).
- Łanocha-Arendarczyk, N. and D. I. Kosik-Bogacka. (2019). Copper, Cu. In *Mammals and birds as bioindicators of trace element contaminations in terrestrial environments: an ecotoxicological assessment of the Northern Hemisphere* (pp. 125-161). Springer.
- Lopes, A. C. B. A., T. S. Peixe, A. E. Mesas and M. M. Paoliello (2016). Lead exposure and oxidative stress: a systematic review. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* Volume 236: 193-238.
- Nabi, S. (2014). *Toxic effects of mercury*. Springer.
- Queiroz, M. I., C. M. Lazaro, L. M. Dos Santos, T. Rentz, J. V. Virgilio-da-Silva, P. M. Moraes-Vieira, F. A. Cunha, J. C. Santos, A. E. Vercesi and A. C. R. Leite (2024). In vivo chronic exposure to inorganic mercury worsens hypercholesterolemia, oxidative stress and atherosclerosis in the LDL receptor knockout mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 275: 116254.
- Psav, S. D., Koroglu, L., Altug, B., Berber, B., Ayas, E., & Koparal, A. T. (2025). Monticellite-based ceramic powders obtained from boron derivative waste as bone graft substitutes: the effect of particle size on in vitro cytotoxicity and genotoxicity. *Journal of the Australian Ceramic Society*, 1-11.
- Ramchandani, D., M. Berisa, D. A. Tavaréz, Z. Li, M. Miele, Y. Bai, S. B. Lee, Y. Ban, N. Dephoure and R. C. Hendrickson (2021). Copper depletion modulates mitochondrial oxidative phosphorylation to impair triple negative breast cancer metastasis. *Nature communications*. 12(1): 7311.
- Rangel-Méndez, J. A., F. E. Arcega-Cabrera, L. F. Fargher and R. E. Moo-Puc (2016). Mercury levels assessment and its relationship with oxidative stress biomarkers in children from three localities in Yucatan, Mexico. *Science of the Total Environment*. 543: 187-196.
- Sahota, P. S., R. H. Spaet, P. Bentley and Z. Wojcinski. (2019). *The illustrated dictionary of toxicologic pathology and safety science*. CRC Press.
- Smart, R. C. and E. Hodgson. (2013). *Molecular and biochemical toxicology*. John Wiley & Sons.
- Spiller, H. A. (2018). Rethinking mercury: the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity. *Clinical toxicology*. 56(5): 313-326.

- Tang, J., L. Zhao, X. Qiu and Q. Chen (2025). Copper ionophore enhanced cisplatin efficiency through DLAT-cuprotosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*: 117496.
- Timbrell, J. A. (2008). *Principles of biochemical toxicology*. CRC press.
- Tokar, E. J., W. A. Boyd, J. H. Freedman and M. P. Waalkes (2013). Toxic effects of metals. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*: 981-1030.
- Tras, B., Faki, H. E., Kutahya, Z. O., Bahcivan, E., Dik, B., Bozkurt, B., & Uney, K. (2021). Treatment and protective effects of metalloproteinase inhibitors alone and in combination with N-acetyl cysteine plus vitamin E in rats exposed to aflatoxin B1. *Toxicon*, 194, 79-85.
- Vaidya, V. S., K. Shankar, U. M. Apte, S. P. Sawant and P. B. Limaye (2001). Introduction to Biochemical Toxicology. *International Journal of Toxicology*. 20(5): 331-333.
- Vo, T. T. T., T.-Y. Peng, T. H. Nguyen, T. N. H. Bui, C.-S. Wang, W.-J. Lee, Y.-L. Chen, Y.-C. Wu and I.-T. Lee (2024). The crosstalk between copper-induced oxidative stress and cuproptosis: a novel potential anticancer paradigm. *Cell Communication and Signaling*. 22(1): 353.
- Wang, Y., Q. Yan, Y. Shi and M. Long (2025). Copper Toxicity in Animals: A Review. *Biological Trace Element Research*. 203(5): 2675-2686. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04345-8>
- Zafar, A., S. Javed, N. Akram and S. A. R. Naqvi. (2024). Health risks of mercury. In *Mercury toxicity mitigation: sustainable nexus approach* (pp. 67-92). Springer.

3. Bölüm

Metal Zehirlenmelerinde Genel Numune Alma Prensipleri ve Makroskopik Patoloji

Mehmet Burak ATEŞ¹

GİRİŞ

Ağır metal zehirlenmeleri, veteriner hekimlik pratiğinde hem bireysel hayvan sağlığını tehdit eden hem de sürü sağlığı ve halk sağlığı açısından ciddi riskler barındıran karmaşık vakalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tür şüpheli ölümlerde, ölüm nedenini aydınlatmak, maruziyet kaynağını tespit etmek ve gerekli koruyucu önlemleri almak amacıyla yapılan postmortem muayene, yani nekropsi, adli toksikoloji ve epidemiyolojik araştırmaların temel taşıdır. Toksikolojik bir vakada gerçekleştirilen nekropsi, sadece organlardaki patolojik değişiklikleri saptamakla kalmaz, aynı zamanda pahalı, zaman alıcı ve spesifik analizler gerektiren laboratuvar incelemeleri için doğru numunelerin seçilmesinde kritik bir yol haritası sunar.

Makroskopik bulgular, zehirlenmenin kronolojisi, yani maruziyetin süresi hakkında paha biçilmez ipuçları sunar. Örneğin, sindirim kanalı boyunca gözlenen şiddetli kanamalı ve ülseratif yangı (hemorajik gastroenteritis), genellikle yüksek dozda toksine kısa süreli maruziyeti, yani akut bir zehirlenmeyi düşündürür. Patoloğun lezyonların doğasına (yangısal, dejeneratif, yapısal) ilişkin ilk değerlendirmesi, olayın zamansal dinamiği hakkında bir hipotez oluşturmasını sağlar. Bu ön tanı, hem hayvan sahibinden alınacak anamnez bilgilerinin hedefe yönelik sorgulanmasını kolaylaştırır hem de toksikolojik analiz için hangi dokuların öncelikli olarak seçileceğini belirler. Dolayısıyla, nekropside yapılan dikkatli bir makroskopik inceleme, teşhisin yönünü temelden değiştirebilecek ve tanısal başarıyı doğrudan etkileyebilecek bir öneme sahiptir.

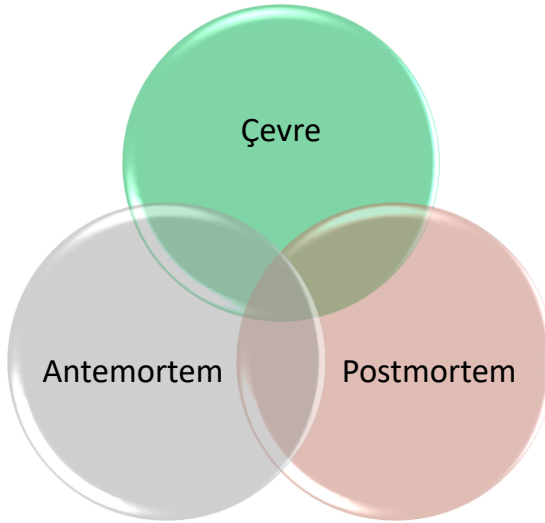
1. Toksikolojik Vakalara Genel Yaklaşım

Bir zehirlenme vakasında olası toksikant kaynaklarını belirlemek için öncelikle çevresel ve zamanla ilgili koşullar dikkatle incelenmelidir Çevresel faktörlerle birlikte olayların kronolojik sırası, bulguların başlangıcını belirlemeye

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji ABD, ORCID: 0000-0003-1297-426X

yardımcı olacaktır. Yararlı epidemiyolojik bilgiler, vaka oranları, coğrafi konum, etkilenen ve etkilenmeyen hayvanların sayısı, aşılama, beslenme, bulguların başlangıcı, bulguların özgüllüğü, şiddeti, ilerlemesi ve tedaviye yanıtın geçmişi gözden geçirilmelidir.

Toksikoloji testleri için numuneler çevresel, antemortem ve postmortem olmak üzere üç genel kategoriye ayrılır (Şekil 1). Toksikolojik analizlerin doğası gereği hem maliyetli ve zaman alıcı olmaları hem de örnekleme ve saklama koşullarına karşı gösterdikleri yüksek hassasiyet, tanısal laboratuvarlardan güvenilir sonuçlar elde edebilmek için titiz bir örnek toplama stratejisi izlenmesini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, histopatolojik veya mikrobiyolojik gibi diğer tamamlayıcı testlerin sonuçları, etkilenen organ sistemleri ve potansiyel toksikantlar hakkında kritik ön bilgiler sağlayabileceğinden, toksikoloji numunelerinin bu testler tamamlanana kadar toplanıp uygun koşullarda saklanması tavsiye edilir. Nitekim, öncül incelemelerle patolojik lezyonların veya değişikliklerin tespit edilmesi, daha hedefe yönelik ve spesifik toksikoloji testlerinin seçilmesine olanak tanıyarak tanı sürecinin verimliliğini artırır.



Şekil 1. Zehirlenme şüpheli olgularda çevreden, canlı ve cansız hayvanlardan alınan örnekler analiz edilmelidir.

1.1. Çevresel Numuneler

Birçok ağır metal, dokularda birikim gösterse de, zehirlenmenin kaynağını kesin olarak belirlemek ve ortadan kaldırmak için çevresel numunelerin analizi kritik öneme sahiptir. Bu metaller çevrede kalıcıdır ve hayvanların doğrudan temas edebileceği veya yem ve sularına karışabileceği kaynaklarda

yoğunlaşabilir. Bu nedenle, endüstriyel atık alanları, eski maden sahaları, boyalı yüzeylerden dökülen parçacıklar, tarım ilaçları veya gübrelerin uygulandığı alanlar ve yalama veya çığneme yoluyla maruz kalınabilecek metal ekipmanlar gibi potansiyel kirlilik kaynaklarından numune almak teşhis için önemlidir. Toprak numuneleri alınırken, yüzeyden (0-15 cm) ve daha derin katmanlardan ayrı ayrı örnekler alınması, kontaminasyonun kaynağı ve dağılımı hakkında değerli bilgiler sunar.

Ağır metal kontaminasyonu, yemin tamamında homojen bir dağılım göstermeyebilir. Bu nedenle, seyreltmeyi önlemek ve doğru sonuçlar elde etmek için yem numuneleri farklı lotlar, sevkiyatlar veya yemlikler arasında karıştırılmamalıdır.

Zehirlenme şüphesi durumunda, sadece genel yemden değil, aynı zamanda şüpheli yem katkı maddelerinden (örneğin mineral blokları, vitamin-mineral karışımları) da ayrı numuneler alınmalıdır. Numunenin temsil ettiği yığın veya lottan, farklı noktalardan birden fazla (en az 5-6 farklı bölgeden) örnek alınarak ayrı ayrı gönderilmesi, yoğun kirlilik alanlarının gözden kaçırılmasını engeller. Her bir numunenin yaklaşık 500 gr olması idealdir. Numuneler, dışarıdan gelebilecek metal kontaminasyonunu önlemek için temiz, kapaklı plastik torbalarda veya kaplarda saklanmalıdır.

Su, ağır metaller için önemli bir maruziyet yolu olabilir. Bu nedenle numuneler sadece kaynaktan (kuyu, şebeke, gölet) değil, aynı zamanda hayvanların suyu tükettiği son noktadan (metal suluklar, eski borular, tankerler) da alınmalıdır. Özellikle Pb ve Cu, eski lehimli borulardan veya metal tesisatlardan suya karışabilir. Suyun pH değeri gibi özellikleri metal çözünürlüğünü etkileyebilir. Her bir noktadan en az iki adet 1 L'lik numune alınması tavsiye edilir. Ağır metal analizi için plastik (polipropilen veya polietilen) şişeler, cam şişelere tercih edilir çünkü metaller cam yüzeyine tutunabilir. Numune alınmadan önce şişenin numune alınacak su ile birkaç kez çalkalanması, dış kaynaklı kontaminasyonu en aza indirir. Numune kapları ağızına kadar doldurulmalı ve sızıntıyı önleyecek şekilde sıkıca kapatılmalıdır.

Bitki zehirlenmeleri genellikle bitkinin kendi toksinlerinden kaynaklansa da, ağır metal şüphelerinde bitkiler, topraktaki metalleri biriktiren birer gösterge olarak değerlendirilmelidir. Meralar ve otlaklar, endüstriyel serpinti veya kontamine su kaynakları yoluyla ağır metallerle kirlenebilir. Bu durumlarda, sadece bitki örnekleri değil, aynı zamanda o bitkilerin yetiştiği topraktan da numune alınmalıdır. Bitki numuneleri alınırken, kökler ve toprak yüzeyine yakın kısımlar ayrı, yaprak ve gövde gibi toprak üstü kısımlar ayrı olarak paketlenmelidir. Bu, metalin bitkinin hangi kısımlarında biriktiğini anlamaya yardımcı olur. Numuneler, üzerlerindeki toprağı ve tozu en aza indirecek şekilde

dikkatlice alınmalı ancak yıkanmamalıdır. Toprak ve bitki numuneleri, çapraz kontaminasyonu önlemek için ayrı ve temiz torbalarda laboratuvara gönderilmelidir. Hayvanın bu bitkileri tükettiğine dair kanıtlar ve meranın potansiyel kirlilik kaynaklarına yakınlığı, teşhis sürecinde önemli ipuçları sunar.

1.2. Antemortem (Ölüm Öncesi) Numuneler

Ağır metal zehirlenmesi, bazen ani ölümlere yol açsa da bazı durumlarda üretimde azalma, kilo kaybı, iştahsızlık gibi spesifik olmayan klinik belirtiler de gözlemlenebilir. Hayvanların kondisyonundaki, yem ve su tüketimindeki ani değişiklikler veya endüstriyel alanlara yakınlık gibi çevresel faktörler, ağır metal zehirlenmesi şüphesini gündeme getirmelidir. Klinik belirtiler genellikle belirsiz olduğundan, doğru teşhis için doğru numunelerin alınması ve analizi hayati önem taşır. Bir ağır metal zehirlenmesi vakasını araştırmanın ilk adımı, etkilenen hayvanların detaylı bir klinik muayenesidir. Zehirlenmenin seyri; maruz kalınan metalin türüne (örneğin, kurşun ve cıva genellikle nörolojik belirtilere, kadmiyum ve kurşun böbrek hasarına, bakır ise karaciğer hasarına neden olur), maruziyetin yoluna ve süresine (akut veya kronik) ve hayvanın türü, yaşı gibi konak faktörlerine bağlı olarak değişir. Klinik belirtiler genellikle spesifik olmadığından (örneğin, depresyon, letarji, yürüme güçlüğü), anamnez (hastalık öyküsü) büyük önem taşır. Hayvanların eski boyalı yüzeylere (kurşun), endüstriyel atıklara, yanlış formüle edilmiş mineral takviyelerine (bakır), akülere (kurşun) veya tarım kimyasallarına maruz kalıp kalmadığı dikkatle araştırılmalıdır. Klinik belirtiler mevcut olduğunda hayvanlarda maruziyet açısından ek testler yapılabilir. Klinik testler genellikle serum biyokimyası, tam kan sayımı ve idrar tahlilini içermektedir. Sonuçlar hedef organı seçiminde yol gösterici olarak rol oynar. Kıl, tüy, sindirim sistemi içeriği, dışkı ve parankimal organ biyopsisi (örneğin karaciğer, böbrek) de diğer önemli antemortem numunelerdir. Ayrıca gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlardan elde edilen ürünlerde de (örn. et, süt, yumurta) kalıntı tehlikesi göz önüne bulundurularak numune alınması gerekmektedir.

1.3. Postmortem (Ölüm sonrası) Numuneler

Toksikasyon şüpheli vakalarda, canlı hayvandan alınan antemortem (kan, idrar) ve çevresel (yem, su, toprak) numuneler, maruziyetin ve kaynağın tespiti için hayati öneme sahip ilk adımlardır. Ancak, özellikle ölümle sonuçlanan olgularda, teşhisin kesinleştirilmesi ve zehrin vücuttaki etkilerinin tam olarak anlaşılması için postmortem muayene vazgeçilmezdir. Bu süreç, tüm organ sistemlerinin makroskobik düzeyde incelendiği sistemik bir nekropsi ile yürütülmelidir. Sistemik nekropsi, sadece ölüm nedenini ortaya koymakla

kalmaz, aynı zamanda toksikantın biriktiği hedef organların belirlenmesini ve histopatolojik analiz ile toksikoloji için en doğru doku numunelerinin alınmasını sağlar. Böylece, antemortem bulgular, postmortem lezyonlar ve doku analiz sonuçları birleştirilerek toksikasyon vakasına dair bütüncül ve kesin bir sonuca ulaşılır.

2. Toksikolojik Vakalarda Sistemik Nekropsi Yaklaşımı

Zehirlenme şüpheli bir vakada nekropsinin başarısı, titiz bir hazırlık, sistemik bir uygulama ve en önemlisi, ileri analizler için doğru numunelerin uygun şekilde toplanmasına bağlıdır. Bu süreç, kontaminasyon riskini en aza indirmeyi ve elde edilen bulguların güvenilirliğini en üst düzeye çıkarmayı hedefler.

Nekropsiye başlamadan önce, vaka ile ilgili mümkün olan tüm bilgilerin toplanması esastır. Hayvan sahibi veya bakıcısından alınacak detaylı bir anamnez; klinik belirtilerin başlangıcı ve seyri, hayvanın bulunduğu ortam, beslenme alışkanlıkları, çevredeki potansiyel toksin kaynakları hakkında kritik bilgiler sağlar. Mahalden alınan şüpheli yem, su, toprak veya yabancı cisim örneklerinin de toplanarak laboratuvara gönderilmesi çok önemlidir.

Nekropsiyi gerçekleştiren personelin güvenliği her zaman önceliklidir. Bu nedenle, su geçirmez önlük, çizme, eldiven ve maske gibi kişisel koruyucu ekipmanların eksiksiz kullanılması zorunludur. Bazı toksikasyon vakalarının ani ölümle seyretmesi nedeniyle özellikle antraks gibi zoonoz potansiyeli taşıyan ve ani ölümlere neden olabilen bazı hastalıklarla karıştırılabilir. Nekropsi işlemi, iyi havalandırılan, temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi kolay bir alanda yapılmalıdır. İşlem sonrası kullanılan tüm aletler, çalışma yüzeyleri ve ortaya çıkan kadavra atıkları, uygun dezenfektanlar kullanılarak ve yasal prosedürlere uygun şekilde imha edilmelidir.

2.1. Sistemik Prosedür

Sistemik bir yaklaşım, önemli bulguların gözden kaçmasını engeller. İşlem, kadavranın kimlik bilgilerinin (kulak küpesi, mikroçip vb.) doğrulanması ve genel durumunun kaydedilmesiyle başlar. Hayvanın türü, ırkı, yaşı, cinsiyeti ve besi durumu not edilmelidir. Ölüm sonrası değişikliklerin (rigor mortis, livor mortis, otoliz, timpani vb) derecesi değerlendirilmelidir.

Nekropsiye kadavraya türüne uygun pozisyona verilerek başlanır. Genellikle büyük ruminantlar sol taraflarına ve tek tırnaklılar sağ taraflarına yatırılarak, küçük ruminantlar ile kedi ve köpekler ise sırt üstü (dorsal) pozisyonda muayene edilir. Deri ve deri altı dokular incelendikten sonra, vücut boşlukları kontaminasyonu önlemek amacıyla belirli bir sırayla açılır. Boşluklar

açıldığında, organlar yerlerinden çıkarılmadan önce *in situ* değerlendirilir. Boşluklarda anormal sıvı birikimi (asites, hidrotoraks), sıvının rengi ve niteliği (seröz, kanlı, fibrinli), serozal yüzeylerdeki (periton, pleura) renk değişiklikleri, kanamalar, yapışmalar ve organların normal anatomik pozisyonlarında olup olmadığı dikkatlice incelenir.

Toksikoloji ve histopatoloji laboratuvarlarının farklı analizler için farklı saklama koşullarına ihtiyaç duyması nedeniyle, numune alımı iki ayrı protokol çerçevesinde, büyük bir titizlikle yürütülmelidir.

2.1.1. Toksikolojik Analiz İçin Numune Alımı

Bu analizin amacı "Hangi kimyasal madde ve ne miktarda mevcut?" sorusuna yanıt bulmaktır. Bu nedenle, numunelerdeki kimyasalın yapısını veya miktarını değiştirebilecek herhangi bir fiksatif kesinlikle kullanılmamalıdır.

Postmortem toksikolojik incelemelerde, doğru bir teşhise ulaşmak için uygun numunelerin seçimi, toplanması ve muhafazası temel öneme sahiptir. Bu bağlamda, temel metabolizasyon ve birikim merkezi olması nedeniyle karaciğer ile ana atılım yolu olan böbrekler, öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken organlardır. Özellikle akut zehirlenme vakalarında henüz emilmemiş toksik maddeleri içirme potansiyeli taşıdığından, mide ve bağırsak içeriği de hayati önem arz etmektedir. Bu temel numunelere ek olarak, pıhtılaşmayı önleyici tüplere alınmış kan, idrar, safra ve yağ doku gibi diğer biyolojik materyaller de değerli analitik veriler sunabilir. Numune toplama ve gönderme sürecinde, analitik sonuçların güvenilirliğini tehlikeye atabilecek kontaminasyon ve bozulma risklerini en aza indirmek esastır. Bu amaçla, tüm toksikoloji numuneleri kontaminasyonu bertaraf etmek için temiz, tercihen steril aletler kullanılarak alınmalı; her biri ayrı ayrı ve okunaklı bir şekilde etiketlenmiş plastik torbalara veya sızdırmaz kaplara yerleştirilmelidir. Son olarak, numunelerin biyokimyasal bütünlüğünü korumak ve laboratuvara ulaşana kadar bozulmalarını engellemek amacıyla, kesintisiz bir soğuk zincir altında muhafaza edilmeleri zorunludur.

2.1.2. Histopatolojik Analiz İçin Numune Alımı

Bu analizin amacı ise "Kimyasalın/ Toksik maddenin doku ve organlarda oluşturduğu hasar nedir?" sorusunu cevaplamaktır. Bu amaçla, doku mimarisinin ölüm sonrası otolizden korunması esastır.

Histopatolojik incelemelerde, numune alma metodolojisi, sonuçların güvenilirliği açısından kritik bir rol oynamaktadır. Numune seçimi, hem patolojik değişikliklerin gözlemlendiği lezyonlu bölgelerden hem de karşılaştırmalı değerlendirme yapabilmek amacıyla bu lezyonların bitişiğindeki normal

morfolojiye sahip dokulardan örnek almayı kapsamalıdır. Herhangi bir makroskobik lezyon görülmeyen durumlarda ise tüm doku ve organlar ile beyinden yeterince örnekleme yapılmalıdır. Fiksasyonun başarısı, büyük ölçüde numune boyutuna bağlıdır; fiksatif solüsyonun dokunun merkezine kadar tam ve homojen bir şekilde nüfuz edebilmesi için alınan doku kesitlerinin kalınlığı 1-2 cm'yi geçmemelidir. Fiksasyon işlemi için, numuneler, doku hacminin en az 10 katı hacimde %10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonu içeren uygun kaplara yerleştirilmelidir. Beyin gibi yumuşak ve otolize yatkın organların tespiti ise özel dikkat gerektirir; bu tür organlar, anatomik yapılarını ve hücrel detaylarını korumak amacıyla, bütün olarak veya ikiye ayrıldıktan sonra bol miktarda fiksatif içerisinde en az 24 ila 48 saat tespit edilmelidir.

Bu iki farklı numune toplama protokolü, iki farklı tanısal soruyu yanıtlamaya yöneliktir. Toksikoloji kimyasalın varlığını ve miktarını hedeflerken, histopatoloji bu kimyasalın neden olduğu yapısal hasarı ortaya koyar. Fakat, tam bir tanısal değerlendirme için tablonun bu iki alanla sınırlı kalmayabileceği akılda tutulmalıdır. Vakanın bütüncül bir yaklaşımla ele alınması; potansiyel mikrobiyolojik, virolojik veya metabolik bozukluklar gibi ayırıcı tanıların da göz ardı edilmemesi ve bu alanlara yönelik ilgili numunelerin toplanması kritik önem taşır.

3. Sistemlere Göre Genel Makroskobik Bulgular

Ağır metaller, genellikle birden fazla organ sistemini etkileyen sistemik toksinlerdir. Maruz kalınan metale, doza, süreye ve hayvan türüne göre bulgular değişiklik gösterse de, belirli organ sistemlerinde sıkça karşılaşılan ortak makroskobik lezyonlar mevcuttur. Ağır metallerin çoğu sindirim yoluyla alındığından, ilk ve en belirgin lezyonlar genellikle mide ve bağırsaklarda görülür. Mukoza yüzeyinde şiddetli gastroenteritis sıklıkla gözlenir. Bu durum, hiperemi, ödem, toplu iğne başı büyüklüğünden geniş alanlara yayılan kanamalar, erozyonlar ve ülserlerle karakterizedir. Bağırsak lümeninde kanlı, sulu veya dökülmüş mukoza parçaları içeren bir içerik bulunabilir. Karaciğer ve böbrekler metallerin vücuttaki detoksifikasyon, metabolizma ve atılım merkezleri olmaları nedeniyle zehirlenmelerde birincil hedeflerdir. Nekropside her iki organda da büyüme (hepatomegali, nefromegali) sıkça rastlanan bir bulgudur. Renk değişiklikleri oldukça değişkendir; akut toksisiteye bağlı şok ve anemi durumlarında solgunluk, hemolize veya safra kanalı hasarına bağlı olarak sarılık veya şiddetli konjesyona bağlı olarak koyu kırmızı bir görünüm alabilirler. Dejenerasyon ve nekroza bağlı olarak organların kıvamı yumuşayabilir ve doku normalden daha gevrek, kolay parçalanabilir bir hal alabilir. Bazı metaller (kurşun ve civa gibi) nörotoksiktir ve merkezi sinir sisteminde belirgin lezyonlara

neden olabilir. Makroskobik olarak, beyin yüzeyindeki damarlarda hiperemi, ödem, giruslarda düzleşme ve matlaşma sıklıkla gözlenen bulgulardır. Kafatası açıldığında beyin foremen occipitale magnuma doğru fıtıklaşabilir. Beynin kesit yüzeyinde, özellikle serebral kortekste polioensefalomalasi görülebilir. Kalpteki makroskobik lezyonlar, kıvam, boyut, şekil veya renkteki değişikliklerle karakterizedir. Kıvamdaki değişiklikler yağ infiltrasyonu ve ödem nedeniyle aşırı yumuşaklık veya sertleşme şeklinde olabilir. Renk açısından, kanama kırmızı-kahverengi, nekroz soluk renkli alanlar halinde görünür. Kalbin endokard ve dış zarlarındaki kanamalar sistemik hasarın bir göstergesi olarak kabul edilir. Dolaşım sistemi üzerindeki etkilere veya doğrudan akciğer hasarına bağlı olarak akciğer ödemi gelişebilir. Bu durumda akciğerler normalden ağır, ıslak ve hamurumsu bir kıvamdadır. Kesit yapıldığında yüzeyden köpüklü, bazen kanlı bir sıvı akar ve bu sıvı trakea ile bronşlarda da gözlenir.

3.1. Spesifik Metallere İlişkin Nekropsi Bulguları

Genel patolojik değişikliklerin yanı sıra, bazı ağır metaller daha karakteristik ve tanıya yardımcı olabilecek spesifik lezyonlara neden olurlar. Bu bölümde alüminyum, bakır, kadmiyum, kurşun ve civa zehirlenmelerinde gözlenen tipik makroskobik bulgular detaylandırılacaktır.

3.1.1. Alüminyum (Al) Zehirlenmesi

Alüminyum, özellikle asidik topraklarda veya endüstriyel atıklarla kirlenmiş meralarda bitkiler tarafından alınarak ya da alüminyum fosfit gibi rodentisitlerin kazara yenmesiyle hayvanlar için toksik hale gelebilir. Alüminyum zehirlenmesinde nekropsi bulguları genellikle non-spesifik olmakla birlikte, daha çok Al biriktiği hedef organa bağlıdır. Al kemikte hem sentezini engelleyerek anemiye, miyokardda infarktüse ve beyinde nörotoksisiteye neden olabilir. Alüminyum klorür verilen ratlarda yapılan çalışmalarda böbreklerde konjesyon, dejenerasyon ve nekroz gibi lezyonlar rapor edilmiştir. Makroskobik olarak, mide ve bağırsak mukozası baştan sona hiperemik ve ödemlidir. Bağırsak içeriği genellikle sulu, kötü kokulu ve dökülmüş mukoza parçaları içerir. Karaciğer ve böbreklerde genellikle pasif konjesyona bağlı olarak kanlanma ve hafif bir büyüme ve bazen küçük boz-beyaz nekroz odakları dışında belirgin bir değişiklik gözlenmeyebilir. Kronik alüminyum toksisitesinde postmortem bulgular, alüminyum elementinin vücutta, özellikle kemik, beyin ve akciğerde uzun süre boyunca birikmesinin sonucudur. En belirgin makroskobik değişiklikler iskelet sisteminde görülür; erişkinlerde osteomalazi ve genç hayvanlarda raşitizm ile karakterizedir. Kemikler normal mineral yapısını kaybeder, yumuşar, kolayca bükülür veya kırılır ve uzun kemiklerin büyüme plaklarında kalınlaşmalar

gözlenir. Beyinde genellikle gözle görülür spesifik bir değişiklik olmazken bazen atrofi gözlenebilir. Eğer toksisite alüminyum tozunun solunmasına bağlıysa, akciğer dokusunun sertleşmesi ve esnekliğini kaybetmesiyle karakterize pulmoner fibrozis gelişebilir. Bazı çalışmalarda kronik maruziyetin ardından karaciğer ve böbrek ağırlıklarında azalma olduğu gözlenmiştir.

3.1.2. Bakır (Cu) Zehirlenmesi

Bakır zehirlenmesi, veteriner patolojide en karakteristik makroskopik bulgulara sahip tablolardan birini oluşturur. Özellikle koyunlar, karaciğerlerinde bakırı etkin bir şekilde detoksifiye edemedikleri için kronik zehirlenmeye oldukça duyarlıdır (koyun için toksik doz 20 mg/ kg). Haftalar veya aylar boyunca karaciğer hücrelerinde (hepatosit) toksik olmayan bir formda biriken bakır, herhangi bir stres faktörü (taşınma, gebelik, beslenme değişikliği) tetiklemesiyle aniden kana salınır. Bu durum, alyuvarların kitlesel olarak parçalandığı şiddetli bir intravasküler hemolize yol açar. Bu klasik tablo, deneysel olarak da doğrulanmıştır; koyunlara oral yolla bakır sülfat verilerek oluşturulan zehirlenme modelinde, karaciğer ve böbreklerde şiddetli morfolojik değişiklikler ve dokularda sarılık tablosu gözlenmiştir. Akut bakır zehirlenmesinin en belirgin özelliği mavi-yeşil renkli sulu dışkı ve hemorajik abomazitistir. Kronik formda ise bulgular daha belirgindir. Alyuvarların yıkımıyla ortaya çıkan aşırı miktardaki bilirubin, dokularda birikerek belirgin bir sarılığa neden olur. Deri altı ve iç organların etrafındaki yağ dokular, vücut boşluklarını döşeyen zarlar, mukozalar ve gözün sklerasında sarılık oldukça belirgindir. Bakır birikiminin merkezi olan karaciğer genellikle büyümüş, şişkin ve kıvam olarak oldukça gevrek, kolay parçalanabilir bir haldedir. Rengi, safra pigmentlerinin birikimine bağlı olarak sarı-turuncu, koyu kahverengi veya bronz rengine dönmüştür. Parçalanan alyuvarlardan açığa çıkan hemoglobinin böbrek tübülllerinde birikmesi sonucu böbrekler aşırı derecede şişkin, koyu kırmızı-siyah bir renk alır. Hemoglobinüri kaynaklı idrar şarap kırmızı renktedir. Dalak genellikle büyümüş ve kesit yüzü koyu kahverengi-siyah renktedir. Şiddetli bir tiftitis gözlenir ve sekumun mukozası kiraz kırmızı renkte ve şişkindir.

3.1.3. Civa (Hg) Zehirlenmesi

Civa ve inorganik tuzları, temas ettikleri dokular üzerinde oldukça irritan ve nekrotizan etkiye sahip potent toksinlerdir. Hayvanlarda genellikle civanın inorganik tuzları toksikasyonlara yol açar. Civa ile kontamine olmuş sularda yaşayan balıklarda ve bu balıkları yiyen hayvanlarda ölümler gözlenebilir. Civa tuzları ağız yoluyla alındığında, temas ettiği mukoza yüzeylerinde şiddetli hasara neden olur. Ağız boşluğu, dil, farenks ve özofagusta gri-beyaz renkli nekroz ve

ülserasyon alanları görülebilir. Mide ve bağırsaklarda mukoza dökülmüş, yüzey kanamalı ve nekrotiktir; bu durum şiddetli bir hemorajik gastroenterokolitis olarak tanımlanır. Böbrekler genellikle belirgin şekilde büyümüş, solgun, ödemli ve normalden daha yumuşak bir kıvamdadır. Hem subkapsüler yerleşimli hem de organ kesit yüzünde kortekste daha yaygın olmak üzere toplu iğne başı büyüklüğünde peteşiler gözlenir. Sistemik dolaşıma geçen civanın neden olduğu damar hasarına bağlı olarak kalpte ve serozal yüzeylerde peteşiyel kanamalar saptanabilir. Klinik olarak şiddetli sinir sistemi belirtileri görülmesine rağmen, hemisferlerde yumuşama dışında beyinde genellikle spesifik bir makroskobik lezyon gözlenmez.

3.1.4. Kadmiyum (Cd) Zehirlenmesi

Kadmiyum, endüstriyel atıklar, fosfatlı gübreler ve piller gibi kaynaklarla çevreye yayılan, özellikle böbreklerde ve karaciğerde birikerek kronik hasara yol açan bir toksindir. Kadmiyum zehirlenmesinin makroskobik bulguları genellikle non-spesifiktir. Bu nedenle, tanı büyük ölçüde anamnez ve laboratuvar analizlerine dayanır. Karaciğer ve böbreklerde büyüme, solgunluk ve kıvamda yumuşama gözlenir. Böbreklerin kortikal yüzeyinde toplu iğne başı büyüklüğünde peteşiler ve gri-beyaz renkte nekroz odakları saptanabilir. Akut zehirlenmelerde sindirim sisteminde hiperemi ve kanamalı bir yangı görülebilir. Kronik maruziyetin kemiklerde osteoporoza yol açtığı bilinmekle birlikte, bu durum genellikle nekropside gözle ayırt edilebilecek makroskobik bir bulguya neden olmaz. Non-spesifik hepatorenal dejenerasyon bulguları ile karşılaşıldığında ve anamnezde endüstriyel kirlilik, gübre veya pil gibi potansiyel kadmiyum kaynaklarına maruziyet öyküsü varsa, kadmiyum zehirlenmesi ayırıcı tanı listesine alınmalı ve toksikolojik analiz için uygun numuneler gönderilmelidir.

3.1.5. Kurşun (Pb) Zehirlenmesi

Kurşun kaynakları genel olarak belirgin, sınırlı alanlardan kaynaklanan “nokta kaynaklar” ve daha geniş alanlara yayılan “çevresel kaynaklar” olmak üzere iki grupta toplanır. Hayvan zehirlenmelerinde en sık karşılaşılan nokta kaynakları arasında terk edilmiş veya yanmış kurşun-asit aküler ile özellikle eski binalarda bulunan ve dökülen kurşunlu boyalar yer alır. Ayrıca terk edilmiş yapı malzemeleri, elektrik kabloları, atık sahaları, şenlik ateşi külleri, eski kurşun su boruları, motor karter yağları, avda kullanılan kurşun saçma ve mermiler, balıkçılık ağırlıkları ve kurşunla kontamine olmuş yem mineralleri de önemli risk oluşturur. Çevresel kaynaklar ise kurşunun yer kabuğunda doğal olarak bulunmasından doğar; örneğin galen (kurşun sülfür) veya serüzit (kurşun

karbonat) gibi mineraller kireçtaşı yataklarında yer alır. Bu minerallerin madencilik, ergitme, geri dönüşüm faaliyetleri veya doğal erozyon yoluyla açığa çıkması; toprağı, bitkileri ve su kaynaklarını kirleterek geniş alanlarda risk yaratabilir.

Kurşun zehirlenmesinde lezyonlar hem sindirim hem de sinir sisteminde yoğunlaşır. Nekropsinin başlangıcında, rumen veya abomazum içeriğı dikkatle incelenmelidir. İçerikte kurşun kaynağı olabilecek yabancı cisimler (eski akü parçaları, boya döküntüleri, macun kalıntıları) bulunabilir. Mide ve bağırsak mukozasında genellikle hafif ila orta şiddette bir hemorajik bir gastroenteritis tablosu vardır. En tipik bulgulardan biri mukoza yüzeyinin kurşun sülfür etkisiyle siyahımsı gri bir renkle kaplanmış olmasıdır. Ayrıca karaciğerde konjesyon vardır ve böbreklerin rengi soluktur. Beyin genellikle ödemlidir; giruslar düzleşmiş ve meninks damarları konjesyonedir. Beynin kesit yüzeyinde, serebral korteksin gri maddesinde simetrik, sarımsı-gri renkte nekroz odakları (polioensefalomalasi) gözlenir. Kronik kurşun zehirlenmesi, büyümekte olan genç hayvanlarda gelişme geriliğı, zayıflama, kas kaybı, osteoporoz ve kemik kırıklarına neden olabilir. Gebelik döneminde maruz kalınan durumlarda fetüslerde gelişimsel anormallikler olabilir. Bazı vakalarda uzun kemiklerin ve yassı kemiklerin metafizlerinde, epifizyal büyüme plağının hemen altında, kemiğın kesit yüzeyinde radyo-opak, yoğun, beyazımsı-gri bir bant şeklinde "kurşun çizgileri" gözlenebilir.

4. Ayırıcı Tanı ve Sonuç

Metal zehirlenmelerinde gözlenen makroskobik bulguların birçoğı, başka hastalık tablolarıyla önemli ölçüde benzeşebilir. Bu nedenle, ayırıcı tanı listesi oluşturmak ve doğru sonuca ulaşmak için tüm verilerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Kurşun zehirlenmesinde görülen serebral kortikal nekroz, makroskobik olarak tiamin eksikliğine bağılı Polioensefalomalasi veya tuz zehirlenmesinden ayırt edilmelidir. Benzer şekilde, koyunlarda kronik bakır zehirlenmesinin yol açtığı şiddetli sarılık ve hemoglobinüri tablosu, Leptospirosis, Babesiosis gibi kan parazitleri veya *Clostridium novyi* Tip D'nin neden olduğı Basiller İkterohemoglobinüri gibi enfeksiyöz hastalıklarla kolayca karışabilir. Akut gastroenteritis bulguları ise Salmonellozis, Klostridial enterotoksemiler veya arsenik gibi diğerk toksinlerle zehirlenmelerde de görülen ortak bir lezyondur.

Sonuç olarak, metal zehirlenmesi şüpheli bir vakada kesin tanıya ulaşmak, çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Dikkatli bir şekilde alınan anamnez bilgileri ve klinik bulguların değerlendirilmesi ilk adımı oluşturur. Bunu takiben, sistematik ve titiz bir şekilde gerçekleştirilen nekropsi, potansiyel tanıları daraltan ve ileri

analizler için yol gösteren morfolojik kanıtları sağlar. Ancak nihai ve kesin tanı, nekropside elde edilen bulgular ışığında, doğru şekilde toplanmış, saklanmış ve laboratuvara gönderilmiş numunelerin toksikolojik ve histopatolojik analiz sonuçlarının bir bütün olarak yorumlanmasıyla konulabilir. Bu yaklaşım, sadece bireysel hayvanın ölüm nedenini aydınlatmakla kalmaz, aynı zamanda sürü ve çevre sağlığını korumak için gerekli önlemlerin alınmasına da olanak tanır.

Kaynaklar

- Acheampong, S. (2023). Heavy metals' poisoning in farm animals. In *Heavy Metals-Recent Advances*. IntechOpen.
- Alloway, B. J. (2012). Heavy metals and metalloids as micronutrients for plants and animals. In *Heavy metals in soils: trace metals and metalloids in soils and their bioavailability* (pp. 195-209). Springer.
- Ates, M. B., Ozdemir, O., Ozturk, A. E., Bucak, M. N., & Bulut, A. (2022). Histopathological evaluation of the effects of thymoquinone and resveratrol on the liver in rats administered doxorubicin. *Eurasian J Vet Sci*. 38(3):150–158.
- Ateş, M. B., & Hatipoğlu, D. (2022). Effect of nigella sativa oil on bisphenol a-induced hepatotoxicity in wistar albino rats: histopathological and biochemical investigation. *International Journal of Agriculture Environment and Food Sciences*, 6(3), 402-409.
- Bartkowiak, A. (2022). Influence of heavy metals on quality of raw materials, animal products, and human and animal health status. In *Environmental impact and remediation of heavy metals*. IntechOpen.
- Bombi, G. G., Corain, B., Favaro, M., Giordano, R., Nicolini, M., Perazzolo, M., Tapparo, A., & Zatta, P. (1990). Experimental aluminum pathology in rabbits: effects of hydrophilic and lipophilic compounds. *Environmental Health Perspectives*, 89, 217-223. <https://doi.org/doi:10.1289/ehp.9089217>
- Brera, C., De Santis, B., & Prantera, E. (2012). Animal feed sampling for contaminant analysis. In *Animal Feed Contamination* (pp. 557-588). Elsevier.
- Bulut, A., Senturk, G., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2023). Carvacrol alleviates acrylamide-induced hepatotoxicity in rats: An Experimental insights. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 39(4). doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2023.415
- Cantile, C., & Youssef, S. (2016). Chapter 4 - Nervous System. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 1 (Sixth Edition)* (pp. 250-406). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5317-7.00004-7>
- Caswell, J. L., & Williams, K. J. (2016). Chapter 5 - Respiratory System. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2 (Sixth Edition)* (pp. 465-591.e464). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5318-4.00011-5>
- Christian, R. G., & Tryphonas, L. (1971). Lead poisoning in cattle: brain lesions and hematologic changes. *Am J Vet Res*, 32(2), 203-216.
- Cianciolo, R. E., & Mohr, F. C. (2016). Chapter 4 - Urinary System. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2*

- (Sixth Edition) (pp. 376-464.e371). W.B. Saunders.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5318-4.00010-3>
- Cullen, J. M., & Stalker, M. J. (2016). Chapter 2 - Liver and Biliary System. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2 (Sixth Edition)* (pp. 258-352.e251). W.B. Saunders.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5318-4.00008-5>
- Çiftçi, M. K., & Hatipoglu, F. (2021). Sinir Sistemi. In H. Erer & M. K. Çitfci (Eds.), *Veteriner Sistemik Patoloji* (Vol. 2). Nobel Tıp.
- Dik, B., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2024). Potential effects of Resatorvid and alpha lipoic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacology Research & Perspectives*, 12(4), e1222.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prp2.1222>
- Durmus, H., Burak, A. M., Goktug, S., & Aysegul, B. (2024). Metabolomic modelling and neuroprotective effects of carvacrol against acrylamide toxicity in rat's brain and sciatic nerve. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 51(3), e13841. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1440-1681.13841>
- Gopinath, C., & Howell, J. M. (1975). Experimental chronic copper toxicity in sheep. Changes that follow the cessation of dosing at the onset of haemolysis. *Research in Veterinary Science*, 19(1), 35-43.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)33551-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)33551-3)
- Gupta, R. C. (2012). *Veterinary toxicology: basic and clinical principles*. Academic press.
- Hancock, D. D., Blodgett, D., & Gay, C. C. (1988). The collection and submission of samples for laboratory testing. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 4(1), 33-60. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)31074-4](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)31074-4)
- Hashemi, M. (2018). Heavy metal concentrations in bovine tissues (muscle, liver and kidney) and their relationship with heavy metal contents in consumed feed. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 154, 263-267.
- Hatipoglu, D., Ates, M. B., Bulut, A., Gezgic, B., & Dik, B. (2024). Efficacy of Resatorvid and Alpha-Lipoic Acid in Ameliorating Gentamicin-Induced Liver Injury: Insights from Rat Model Study. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(3).
- Hatipoglu, D., Burak Ates, M., Senturk, G., Koca, O., Bulut, A., & Donmez, N. (2025). Neuroprotective role of Nigella Sativa seed oil in mitigating bisphenol a-induced neurodegeneration. *Scientific Reports*, 15(1), 22477.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-80654-1>
- Hatipoglu, D., Demircioglu, İ., Filikci, K., Korkmaz, Y., Gungor, H., Demircioglu, M., & Dik, B. (2024). Assessment of the protective effects of pomegranate peel extract and N-acetyl cysteine alone or in combination with Ornipural®

- against Cadmium-induced bone toxicity in rat. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 40(1).
- Hatipoğlu, D., Özsan, M., Dönmez, H. H., & Dönmez, N. (2023). Hepatoprotective effects of Nigella Sativa oil against acrylamide-induced liver injury in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1-22.
- Hatipoğlu, D., Özsan, M., Kısadere, İ., & Dönmez, N. (2023). Quercetin improves renal functional disorder and dyslipidemia caused by acute cadmium exposure. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 13(1), 50-58.
- Hatipoğlu, F., & Erer, H. (2021). Üriner Sistem. In *Veteriner Sistemik Patoloji* (Vol. 2, pp. 151-198). Nobel Akademik Yayıncılık.
- Hejna, M., Gottardo, D., Baldi, A., Dell'Orto, V., Cheli, F., Zaninelli, M., & Rossi, L. (2018). Nutritional ecology of heavy metals. *Animal*, 12(10), 2156-2170.
- Kanwal, H., Raza, A., Zaheer, M. S., Nadeem, M., Ali, H. H., Manoharadas, S., Rizwan, M., Kashif, M. S., Ahmad, U., & Ikram, K. (2024). Transformation of heavy metals from contaminated water to soil, fodder and animals. *Scientific Reports*, 14(1), 11705.
- King, J. M., Roth-Johnson, L., Dodd, D. C., & Newsom, M. E. (2014). *The Necropsy Book: A guide for veterinary students, residents, clinicians, pathologists, and biological researchers*. The Internet-First University Press.
- Malomo, G. A., & Ihegwuagu, N. E. (2017). Some aspects of animal feed sampling and analysis. *Ideas and applications toward sample preparation for food and beverage analysis*.
- McLaughlin, M., Zarcinas, B., Stevens, D., & Cook, N. (2000). Soil testing for heavy metals. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 31(11-14), 1661-1700.
- Ogueche, P. N., Maduka, I. C., & Onah, B. E. (2017). Morphometric and Biochemical Evaluation of Aluminum Intoxicated Rats. *International Journal of Research Studies in Biosciences (IJRSB)*, 5(7), 25-29. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.20431/2349-0365.0507004>
- Ortatatli, M., Hatipoğlu, F., Erer, H., Çiftçi, M., & Ozdemir, O. (2017). *Nekropsi ve Makroskopik Tanı*. Atlas Kitabevi.
- Ozmen, O., Secilmis, H., Ayozyer, L. E. O., & Karakurum, M. C. (2025). Clinical and pathological insights into severe acute copper poisoning in sheep with extreme liver and kidney accumulation. *Veterinary Record Case Reports*, 13(2), e70062.
- Ozsan, M., Hatipoglu, D., Donmez, H., Ündag, İ., & Donmez, N. (2024). Protective Effect Of Nigella Sativa On Some Hematological Parameters In Rats Exposed To Acrylamide JAPS: *Journal of Animal & Plant Sciences*, 34(4).

- Özdemir, Ö., Ateş, M. B., Ortatlatlı, M., Terzi, F., AVCI, T., Hatipoğlu, F., & Ciftci, M. K. (2019). Dog massacre with pesticide for theft: methomyl poisoning. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(5).
- Payne, J., & Livesey, C. (2010). Lead poisoning in cattle and sheep. *In Practice*, 32(2), 64-69. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/inp.b5672>
- Peto, M. V. (2010). Aluminium and Iron in Humans: Bioaccumulation, Pathology, and Removal. *Rejuvenation Research*, 13(5), 589-598. <https://doi.org/10.1089/rej.2009.0995>
- Plumlee, K. (2003). *Clinical veterinary toxicology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Reis, L. S. L. d. S., Pardo, P. E., Camargos, A. S., & Oba, E. (2010). Mineral element and heavy metal poisoning in animals.
- Robinson, W. F., & Robinson, N. A. (2016). Chapter 1 - Cardiovascular System. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3 (Sixth Edition)* (pp. 1-101.e101). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5319-1.00012-8>
- Rotstein, D. S. (2008). How to Perform a Necropsy if a Toxin is Suspected. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 17(1), 39-43. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.jepm.2007.12.007>
- Tahir, I., & Alkheraije, K. A. (2023). A review of important heavy metals toxicity with special emphasis on nephrotoxicity and its management in cattle [Review]. *Frontiers in Veterinary Science*, Volume 10 - 2023. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1149720>
- Tuzcu, M., Çelik, Z., Özdemir, Ö., Ulusoy, Y., Salik, R., Kılınç, B., Öner, M., Dağar, O., Akçakavak, G., Pekkaya, S., & Tarakci, A. (2022). Koyunlarda Premiks Kaynaklı Bakır Zehirlenmesinin Klinik, Patolojik ve Toksikolojik İncelenmesi [Clinical, Pathological, and Toxicological Investigation of Premix-Induced Copper Poisoning in Sheep]. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 33(2), 70-78. <https://doi.org/10.35864/evmd.1187281>
- Uzal, F. A., Plattner, B. L., & Hostetter, J. M. (2016). Chapter 1 - Alimentary System. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2 (Sixth Edition)* (pp. 1-257.e252). W.B. Saunders. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5318-4.00007-3>

4. Bölüm

Metal Zehirlenmelerinde Dokulardaki Mikroskobik Değişiklikler

Fatih HATİPOĞLU¹

1. GİRİŞ

Toksikoloji alanı, zehirlerin tanımlanması ve karakterizasyonu, fiziksel ve kimyasal özellikleri, vücuttaki akıbetleri ve biyolojik etkileri dahil olmak üzere oldukça geniştir. Diğer çevre kirleticilerinin yanı sıra metaller de doğal olarak ortaya çıkabilir ve çevrede kalabilir. Dolayısıyla, insanların metallere maruz kalması kaçınılmazdır.

Ağır metallerin çeşitli akut ve kronik toksik etkileri vücudun farklı organlarını etkiler. Gastrointestinal ve böbrek fonksiyon bozuklukları, sinir sistemi bozuklukları, cilt lezyonları, damar hasarı, bağışıklık sistemi fonksiyon bozukluğu, doğum kusurları ve kanser, ağır metallerin toksik etkilerinin komplikasyonlarına örnektir.

Ağır metallerin toksik mekanizması, genellikle reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu, enzim inaktivasyonu ve antioksidan savunmanın baskılanması yoluyla benzer yollarda çalışır. Ancak bazıları belirli bir düzende toksisiteye neden olur ve belirli makromoleküllere seçici olarak bağlanır. Ağır metallerin farklı toksik mekanizmaları, vücut organları üzerindeki zararlı etkileri hakkındaki bilgimizi artırarak hayvan ve insan zehirlenmelerinin daha iyi yönetilmesine olanak tanır. Ağır metaller vücuda içme suyu, hava, gıda veya bazen de deri yoluyla maruz kalma gibi farklı yollarla girer. Emilimin ardından ağır metaller tutulur ve insan vücudunda birikir. Toksik metallerin biyolojik birikimi, çeşitli vücut dokuları ve organları üzerinde çeşitli toksik etkilere yol açar. Metal toksisitesi akut veya kronik belirtiler gösterebilir. Ağır metaller, büyüme, çoğalma, farklılaşma, hasar onarım süreçleri ve apoptozis dahil olmak üzere hücresel olayları bozar. Sonuçta toksik maddelerin vücuda alınma yolu, dozu ve süresine göre birçok organ ve dokuda mikroskobik değişikliklere neden olmaktadır.

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ORCID: 0000-0002-0103-5868

1.1. Alüminyum

Alüminyum (Al), Dünya kabuğunda en bol bulunan elementlerden biridir ve nispeten inert kimyasal davranışıyla karakterize edilir. Bununla birlikte, özellikle çözünür veya biyoyararlanımlı formlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu, insan sağlığı üzerinde toksik etkilere neden olabilir. Alüminyum, doğal olarak toprak ve kayaların mineral yapısına entegredir. Ayrışma ve jeokimyasal süreçler yoluyla hem yüzey hem de yeraltı sularına sızabilir ve bu da içme suyu kaynaklarında potansiyel olarak yüksek konsantrasyonlara yol açabilir. Ayrıca, alüminyum tuzları, su arıtma tesislerinde arıtma sürecini iyileştirmek için sıklıkla koagülant olarak kullanılır. Gıda endüstrisinde, alüminyum bileşikleri genellikle gıda ürünlerinin dokusunu, görünümünü ve raf ömrünü iyileştirmek için katkı maddesi olarak kullanılır. Son yıllarda, alüminyum ve tuzları, oksitleri ve hidroksitleri de dahil olmak üzere türevleri, ter önleyici, adjuvan ve tamponlama aktiviteleri gibi işlevsel özellikleri nedeniyle farmasötik formülasyonlarda ve kozmetik ürünlerde giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Alüminyumun vücuttaki birçok dokuda, özellikle böbreklerde, karaciğerde, kalpte, kanda, kemiklerde ve beyinde biriktiği bildirilmiştir. Böbrekler ve karaciğer, idrar ve dışkı yoluyla atılımını kolaylaştırarak Alüminyum birikimini azaltmada kritik öneme sahiptir. Standart çevre seviyelerinde Alüminyuma maruz kalmanın genellikle önemli bir sağlık sorunu oluşturmadığı düşünülse de, uzun süreli veya yüksek maruz kalma ciddi olumsuz sağlık etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında böbrek hasarı, hepatotoksisite ve nörotoksisite yer alır; nörotoksisite doğrudan Alzheimer hastalığının gelişimiyle bağlantılıdır.

Endüstriyel boksit madenciliği ve alümina üretiminden kaynaklanan atık sularda büyük miktarda alüminyum bulunur ve bu da genellikle kentsel ve kırsal topluluklardaki içme suyu kaynaklarının kirlenmesinden sorumludur. Al, klorür, fosfit veya sülfatlarla birleşerek mineral ve organik kompleksler oluşturma kapasitesine sahiptir. Maruz kalma profiline (örneğin, toz soluma, kirli yiyecek ve su tüketimi, Al bazlı ilaçların kronik kullanımı), biyoyararlanım, biyotransformasyon süreçleri, doku birikimi ve biyoakümülayona göre Al, lokal ve sistemik toksik etkilere neden olabilir.

Novaes ve ark. (2018), ratlarda yaptıkları çalışmada, uzun süreli (120 gün) Al maruziyeti, doza bağlı biyoakümülayona, mikromineral dengesizliğine, genomik DNA oksidasyonuna, kalp dokusunda yapısal ve ultrastrüktürel anormalliklere neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada Al'un yaygın parankimal kayba, stromal genişlemeye, yaygın yangısal infiltrata, glikokonjugat ve kolajen birikiminde artışa, kolajen ağının bozulmasına ve çökmesine, miyokardiyal vaskülarizasyon indeksinde azalmaya, mitokondriyal şişmeye, sarkomer düzensizliğine, miyofilament ayrışmasına ve kardiyomiyositlerde parçalanmaya yol açtığını bildirmişlerdir. Al,

aşırı serbest radikal üretimi nedeniyle ilerleyici mitokondriyal disfonksiyona neden olur. Bu da deoksiribonükleik asit, protein kalıntılarının nitrasyonu ve LPO'nun artışı dahil olmak üzere diğer biyomoleküllere daha fazla zarar verir.

Akut Al nörotoksitesi, beyin gri maddesinde birikmesiyle ilişkilidir. Akut nörotoksite ile ilişkili semptomlar arasında motor nöbetlere, komaya ve sonunda ölüme yol açan konuşma ve bilişsel bozukluklar bulunur. Akut ensefalopati, Al'ın kısa süreli kullanımıyla ilişkili en sık bildirilen sorundur. Al fosfat bağlayıcılar gibi Al ile kontamine diyalizat, ajitasyon, konfüzyon, konuşma bozuklukları, miyoklonus, nöbetler ve koma gibi ciddi davranış bozuklukları ile birlikte ilerleyici ensefalopatiye neden olabilir.

Liaquat ve ark., (2019), alüminyum klorür ile yaptıkları deneysel çalışmada; kontrol grubunun serebral korteksinde nöronlar sıkı bir şekilde düzenlendiğini, nükleer membran ve çekirdeklerin hafifçe boyandığını, alüminyum klorür verilen ratlarda ise nükleer membran ayırt edilemediğini, nöronların sitoplazmasının küçülmüş ve koyu renkte boyandığını bildirmişlerdir.

Pestisit olarak kullanılan alüminyum fosfit, özellikle pirinç olmak üzere tahıl depolamada, neme maruz kaldığında böcekler ve kemirgenler için oldukça ölümcül olan fosfin gazı salmak için bir fümigant olarak kullanılmaktadır. Fosfin gazının toksik mekanizmasının karmaşık olduğu belirtilmiş ve sitokrom C oksidazı inhibe eden, reaktif oksijen türlerini (ROS) teşvik eden ve doğrudan miyokardiyal hücrelere zarar vererek çoklu organ disfonksiyonu sendromuna yol açan hücresel toksiteyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır Alüminyum fosfit ile ilişkili ölüm, düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Tristan ve ark. (2025) yaptıkları bir çalışmada, otopsi bulgularının olası ve en yaygın özelliklerinin yanı sıra, postmortem muayene ile tespit edilen alüminyum fosfit ile ilişkili ölümlerdeki histopatolojik değişiklikleri sistematik olarak incelemişlerdir. Bu meta-analitik çalışmada; 10 farklı araştırmanın sekizinde, alüminyum fosfit ile ilişkili ölümlerdeki histopatolojik değişiklikler hakkında bilgi verildiği ve bulgularda değişkenlik olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, karaciğerde konjesyon, ödem, yağlı değişiklikler, kanama, nekroz, hücre infiltrasyonu, safra stazı, dejenerasyon ve sinüzoidal dilatasyona ait değişiklikler bildirilmiştir. Akciğerde ise konjesyon, alveoler hemoraji, pulmoner ödem, hücre infiltrasyonu, alveoler kollaps ve kapillar damar genişlemesi gibi bulgular gözlemlendiği ifade edilmiştir. Böbreklerin histopatolojik incelemesinde, konjesyon, tübüler dejenerasyon, nekroz, hücre infiltrasyonu, kanama ve glomerüloskleroz gibi bulgular bildirilmiştir. Gastrointestinal kanalda konjesyon, ödem, mide mukozası ve bağırsak duvarında nekroz, hücre infiltrasyonu ve epitel dökülmesinin gözlemlendiği kaydedilmiştir. Kalp dokusu incelemesinde fokal miyokardiyal nekroz, hücre infiltrasyonu, konjesyon ve ödem, böbreküstü bezi incelemesinde ise kanama, nekroz ve yağ kaybı, dalak dokusunda ise konjesyon ve

nekroz belirtileri görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca beyin dokusu incelemesinde konjesyon, dejenerasyon, kanama ve infiltrasyon bulguları görüldüğü belirtilmiştir. İncelenen çalışmalarda genel olarak, histopatolojik değişikliklerde birincil hasar olarak konjesyon ve nekrozun gözlemlendiği belirtilmiştir.

İbrahim ve ark. (2025) Alüminyum klorür ($AlCl_3$) toksisitesinin farelerin karaciğer ve böbrekleri üzerindeki histopatolojik ve fizyolojik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; karaciğerde Kupffer hücrelerinde artış, hepatoselüler nekroz, safra kanalı hasarı, santral ven konjesyonu, endotel hiperplazisi, apoptozis, plazma membranında kalınlaşma ve karyoreksis gözlemlendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada böbreklerde ise vasküler konjesyon, hemoraji, glomerüler atrofi ve hipertrofi, hiyalin nekrozu, amiloid birikintileri, eozinofilik materyal birikimi, tübüler nekroz ve genişleme, epitel hücre dökülmesi ve Bowman kapsülünde hasar görüldüğü ifade edilmiştir. Biyokimyasal belirteçlerin (AST, ALT, üre ve kreatinin) alüminyum klorür ile tedavi edilen gruplarda önemli ölçüde yüksek olduğu ve bu durumun karaciğer ve böbrek dokularında fonksiyonel bozulma olduğunun bir göstergesi olduğunu da ifade etmişlerdir.

1.2. Bakır

Bakır (Cu) hayvanlar için gerekli bir mikro element olup, birçok biyolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır. Bağ dokusunun oluşumunda, demir metabolizmasında, hücresel solunumda, oksidan strese karşı korumada, katekolamin biyosentetik yolunda, miyelin, melanin pigmenti ve keratin oluşumunda rol oynayan birçok önemli enzimin temel bir bileşenidir ve aynı zamanda etkili bir bağışıklık tepkisi için gerekli olan temel bir eser mineraldir. Bu nedenle, düşük bir Cu durumu çok çeşitli hepatik, nörolojik ve diğer rahatsızlıkların gelişimine katkıda bulunur. Bununla birlikte, aşırı Cu'nun hem insanlarda hem de hayvanlarda toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir.

Hayvanlarda iki tip Cu toksikasyonu meydana gelebilir: akut ve kronik. Akut Cu zehirlenmesi nispeten nadir görülür ve aşırı terapötik Cu dozlarının parenteral veya oral yoldan uygulanması veya kirlenmiş gıdalardan ya da diğer Cu kaynaklarından toksik miktarlarda Cu alınması nedeniyle elemente aşırı maruz kalma ile ilişkilidir. Buna karşılık, kronik Cu zehirlenmesi, en yaygın Cu toksikasyonu şeklidir. Özellikle yüksek duyarlılık gösteren türlerde, diyet gereksiniminin üzerindeki dozlara veya karaciğerde biriken toksik olmayan Cu dozlarına uzun süreli maruz kalma (haftalardan aylara kadar) sonucu gelişir. Bildirilen akut bakır toksisitesi vakaları, çoğunlukla bakır içeren preparatların (bakır sülfat, bazik bakır klorür) kazara yutulmasından kaynaklanmaktadır. Kronik bakır toksisitesi ise çoğunlukla diyetle aşırı bakır alımı, diyetle beslenme hataları, bakır takviyelerinin aşırı kullanımı ve gen mutasyonları ile genetik hastalıkların varlığından kaynaklanmaktadır.

Ruminantlarda, özellikle koyunlarda, beslenme fazlalığı veya bakırın biyoyararlanımını antagonize edecek yeterli molibden bulunmaması nedeniyle, bakır bir süre içinde karaciğerde birikebilir. Bu tür koyunlar, pirolizidin içeren bitkiler veya mikotoksinler gibi hepatotoksinleri aldıklarında, ortaya çıkan hepatosellüler hasar, yeterince ciddi olduğunda, ani bir bakır salınımını tetikleyebilir ve bunu, çoğunlukla akut anemi nedeniyle akut, şiddetli intravasküler hemoliz ve ek olarak hepatosellüler nekroz izler. Karaciğer nekrozu yaygındır ve hipoksi nedeniyle en çok santrilobüler ve orta bölgeleri etkiler, ancak ağır vakalarda yaygın nekroz da görülebilir. Etkilenen hayvanlar sarılık gösterir, karaciğerleri şişmiş ve soluk ila turuncu renktedir ve hemoglobüri belirgindir.

Hemolitik krizin bir sonucu olarak, önemli böbrek hasarı meydana gelir ve histopatolojik bulgular hemoglobüri ile ilişkili akut tübüler hasarın tipik bulgularıdır. Bu hasarda, vakuollü görünümde proksimal tübüler epitel hücreleri, dejenerasyon ve nekroz ve tübüler lümenler, özellikle proksimal tübüllerin lümenleri, bol miktarda turuncu-kırmızı granüler refraktil madde ile doludur; bu, karakteristik bir hem bileşiği görünümüdür. Glomerüller bazal lamina ve kılcal kan damarları da hasar görebilir.

Cu yükleme fazı sırasında karaciğer histolojik değişiklikleri kronik bir karaciğer hasarını yansıtır ve karaciğer hepatositlerin şişmesi, vakuollü görünümlü hepatositler, izole parankimal hücrelerin nekrozu, safra kanallarının epitel hücrelerinin proliferasyonu ve çok sayıda Kupffer hücresi içerir. Hemolitik kriz, sentrilobüler ve orta zonal bölgeleri etkileyen yaygın hepatosellüler nekroza neden olur, ancak şiddetli vakalarda masif nekroz görülebilir.

Kabak ve Gülbahar (2013) sıçanlarda deneysel bakır zehirlenmesinde karaciğer ve böbrek dokularındaki değişiklikleri inceledikleri çalışmada karaciğerde hepatosellüler dejenerasyon, portal mononükleer hücre infiltrasyonu ve hepatositlerde nekroza rastlandığını, böbreklerde ise korteks ve kortikomedullar bölgedeki tubuluslarda dejenerasyon ve fokal lenfosit infiltrasyonu görüldüğünü bildirmişlerdir.

Karaciğer, bakırın depolandığı ana organdır ve bakır homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Hayvan organizmaları tarafından alınan bakır, esas olarak bir bakır merkezi görevi gören karaciğer tarafından dağıtılır. Alınan bakır hepatik eşiği aştığında, hepatik bakır salınımını tetikler ve bu da diğer organları daha fazla etkilemesine neden olur. Hepatotoksisitenin temel nedeni, karaciğerde bakır birikiminin, otofaji, apoptoz ve nekroz gibi çeşitli hücre ölümüne neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi yoluyla oksidatif hasara yol açabilmesidir. Ayrıca, hücrelerde meydana gelen değişiklikler karaciğerin işlevini daha da etkileyebilir. Karaciğerde bakır birikimi ayrıca karaciğer fibrozuna da neden olabilir. Vücuttaki fazla bakır, karaciğerin merkezi lob bölgesinde birikir. Bakır maruziyetine

bağlı hepatotoksisite, aynı zamanda çoklu sinyal yollarını ve mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve kuprotoz gibi çeşitli hücre ölüm tiplerini de içerir.

Böbrek, aşırı bakır da dahil olmak üzere toksinlerin dolaşımında ve atılımında rol oynar. Bakır atılımı esas olarak safrada gerçekleşir; idrarla yalnızca az miktarda bakır atılır. Bakırın sinir sisteminin gelişimi ve işlevi için gerekli olduğu iyi bilinmektedir. Birçok çalışma, aşırı bakırın nörotoksik etkilere sahip olabileceğini öne sürmüş olsa da, nörotoksitenin mekanizması bilinmemektedir. Deneysel sonuçlar, yüksek konsantrasyonlarda bakır sülfatın farelerin hipotalamusunda histopatolojik ve nöronal değişikliklere neden olduğunu, büyük miktarda ROS ürettiğini, mitokondriyal otofajiyi indüklediğini ve mitokondriyal bölünme veya füzyonda dengesizliğe yol açtığını göstermiştir.

1.3. Cıva

Cıva (Hg), çevrede doğal olarak bulunan bir elementtir. Elementel (metalik), inorganik ve organik gibi çeşitli formlarda bulunur. Çevreye salınan cıvanın yaklaşık %80'i metalik cıvadır ve fosil yakıt yakma, madencilik, eritme ve katı atık yakma gibi insan faaliyetlerinden kaynaklanır.

Besin zincirinin en üstündeki hayvanlar vücutlarında metilciva biriktirme eğilimindedir. Bu nedenle, cıva zehirlenmesi, cıva ile kirlenmiş et veya tahıl tüketiminden kaynaklanır. Zehirlenme ayrıca, cıva içeren ürünlerin yanlış veya aşırı kullanımından kaynaklanan inorganik ve organik cıva bileşiklerine aşırı maruziyetten de kaynaklanabilir.

Çevrede bulunan cıvanın çoğu metalik cıva ve inorganik bileşikler halindedir. Çevrede bulunan en yaygın doğal cıva formları metalik cıva, cıva sülfür (zinober cevheri), cıva klorür ve metil cıvadır. Metil cıva, bazı yenilebilir tatlı ve tuzlu su balıklarında ve deniz memelilerinde, çevredeki sudaki seviyelerden çok daha yüksek seviyelerde biyolojik olarak birikebildiği için özellikle endişe vericidir. Sonuç olarak, kirliliğe maruz kalan daha büyük ve yaşlı balıkların vücutlarında cıva seviyeleri birikir.

Balık, deniz memelileri, balık yiyen yaban hayatı ve kuşlardan elde edilen et ve/veya yağ; ve cıva bazı funguslarla muamele edilmiş tahıllar en yüksek cıva seviyelerine sahiptir. Köpekbalığı, kılıç balığı, uskumru ve kiremit balığı gibi ticari olarak satılan bazı tuzlu su balığı türleri yüksek metil cıva seviyeleri içerebilir. Ayrıca, yenilebilir mantarlar güvenli olmayan cıva seviyelerine sahip olabilir. Bunlar cıva zehirlenmesinin potansiyel kaynaklarıdır. Atlarda cıva toksisitesi, yara pansumanlarında dimetil sülfoksit (DMSO) ile aynı anda uygulandığında ortaya çıkar, çünkü DMSO cıva emilimini artırır.

Cıva zehirlenmesinin tipi ve ciddiyeti, farklı farmakokinetik özellikleri nedeniyle cıvanın formuna ve maruziyet yoluna bağlıdır. Cıvanın tüm kimyasal formları toksik bulgulara neden olabilir. Çocuklar daha büyük risk taşırlar. Ciddi zehirlenmelerde

sinir sistemi, böbrekler, solunum sistemi, immun sistem, ağız, diş ve diş etleri ile cilt etkilenmektedir. Cıva, sülfidril (-SH) grupları ile reaksiyon vererek, hücre membranında patolojik değişikliklere ve enzim inhibisyonuna neden olur. Doku zedelenmesi, civanın metalik, inorganik veya organik formda oluşuna göre farklılık gösterir. Cıva ve bileşenleri fetüs ve bebekte de toksiktir. Hamilelik esnasında civaya maruziyet, ciddi konjenital kusurlara yol açabilir.

Hg'nin toksik etkileri hayvanlarda öncelikle nörotoksisite, kardiyotoksisite, üreme toksisitesi, karaciğer ve böbrek hasarları olarak ortaya çıkmıştır. Hg kontaminasyonuna maruz kalma, her türlü fizyolojik sistem ve organda çok sayıda lezyon ve yaralanmaya neden olabilse de, üreme sistemi, karaciğer ve böbrekler en önemli hedef organlardır ve Hg maruziyetinden sonra histopatolojik hasarlara kolayca eğilimlidir. Dişi sıçanlara parenteral cıva klorür ($HgCl_2$) uygulamasından sonra, en ciddi hasarlar karaciğer ve böbreklerde bulunmuştur.

Ma ve ark. (2018) cıva klorürün ($HgCl_2$) yumurta tavuklarında yumurtlama performansı, yumurta kalitesi, karaciğer ve böbrek histopatolojisi ve serum biyokimyasal profilleri üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; karaciğerde santral ven değişimi, hepatositlerde steatoz ve safra kanalı proliferasyonu gözlemlendiğini ve artan Hg dozuyla santral ven değişimi, steatoz ve safra kanalı proliferasyonun daha da şiddetlendiğini ayrıca, portal fibrozis gözlemlendiğini de belirtmişlerdir. Aynı çalışmada böbreklerde glomerüllerde küçülme, böbrek tübüllerinde genişleme ve tübüler hiyalinizasyon ve fibroz gözlemlendiğini ve artan Hg dozuyla birlikte glomerüllerde küçülme, böbrek tübüllerinde genişleme ve tübüler hiyalinizasyon ve fibrozun daha da ciddi hale geldiğini, ayrıca, Bowman kapsülünün genişlemesiyle birlikte belirgin glomerül değişimine de rastladıklarını ifade etmişlerdir. Araştırmacılar, Hg'nin neden olduğu hepatik ve renal histopatolojik hasarların endojen mekanizmasının, Hg'nin önemli bir indüklenabilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunu indüklemesi ve bunun da nitrik oksit miktarını artırması ve sonuç olarak hepatik ve renal fonksiyonları değiştirmesi olduğunu öne sürmüşlerdir.

1.4. Kadmiyum

Kadmiyum (Cd), yer kabuğunda doğal olarak bulunur ve genellikle diğer bileşiklerle kombinasyon halinde bulunur. Geçtiğimiz iki yüzyıldan beri, endüstriyel faaliyetler Cd'nin çevreye yoğun bir şekilde atılmasına neden olmuştur. Günümüzde, Cd'ye maruz kalma önemli ölçüde daha yüksek bir seviyeye ulaşmış ve İnsanlarda, Cd'ye maruz kalma öncelikle kirlenmiş su ve gıda tüketimi veya tütün yoluyla gerçekleşir. Cd, bozunmayan bir kirletici olduğundan ve besin zincirinde biyolojik olarak biriktiğinden, buna maruz kalma riski giderek artmaktadır. Akut Cd maruziyeti akciğer ödemi ve solunum yolu tahrişine yol açarken, kronik maruziyet böbrek

fonksiyon bozukluğuna, anemiye, osteoporoza ve hatta kemik kırıklarına neden olabilir. Cd, birçok doku için kanserojendir ve insan kanserojeni olarak sınıflandırılır.

Bitkilerde ve hayvanlarda kadmiyum birikimi, çeşitli çevresel maruziyet kaynakları nedeniyle artmaktadır. Kaynağa bağlı olarak değişen miktarlarda kadmiyum içeren kaya fosfatı ve kanalizasyon çamuru gübrelерinin uygulanması, mera toprağında kadmiyum birikimine neden olmaktadır. Kadmiyum içeren toprağın doğrudan tüketilmesine ek olarak, bazı yem bitkileri topraktan kadmiyum özütlemektedir. Çiftlik hayvanlarının yumuşak dokularında kadmiyum birikimi gösterilmiş ve hayvanlarda kadmiyumun toksisitesine dair yeterli deneysel belge bulunmuş olsa da, doğal koşullar altında, çiftlik hayvanlarında kadmiyumun doğrudan toksik veya kanserojen etkilerine dair belgelenmiş vakalar nadirdir.

Hayvanlara verilen kadmiyum konsantrasyonlarından bağımsız olarak, et, süt ve yumurtadaki kadmiyum miktarının, hayvanın yediği diyetten her zaman daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, bu ürünlerden elde edilen gıdalar insan maruziyetini azaltır. Bu durum şanslı bir durumdur çünkü insanlarda kronik kadmiyum zehirlenmesi belgelenmiştir. Bu vakalarda, osteoporoz, böbrek lezyonları, doku mineral dengesizlikleri ve ölümlle ilişkilendirilmiştir.

Kadmiyum-protein kompleksleri böbreklerde atılır ve daha sonra proksimal tübüllerdeki filtrattan emilir. Böbrek korteksinin bu bölgesi kadmiyum biriktirir ve hasara ve nekroza karşı hassastır. Türe bağlı olarak, kadmiyumun biyolojik yarı ömrü aylardan yıllara kadar değişebilir ve bu da hayvanlar yaşlandıkça kadmiyumun birikmesine neden olur. Testiste kadmiyum, çinko proteinleriyle etkileşime girerek yaygın apoptoz ve nekroza yol açabilir. Karaciğerde ise akut kadmiyum toksisitesi, yaygın hepatosit apoptozuna ve ardından doza bağlı olarak değişen derecelerde nekroza neden olur.

Histopatolojik analizin hayvan sağlığıyla biyokimyasal analizden daha etkili bir şekilde ilişkilendirildiği ve toplum ve ekosistem düzeyinde toksisite etkilerinin daha iyi anlaşılmasında daha etkili olduğu düşünölen birçok çalışma mevcuttur. Karaciğer, fizyolojide hayati bir rol oynayan ve toksik maddelerin metabolizması ve atılımı için bir detoksifikasyon organı görevi gören önemli bir organdır. Kadmiyumun karaciğerde oluşturduğu metalotiyonin (MT) üretimi, kadmiyumun çoğunu Cd-MT kompleksi şeklinde bağlar ve dokuları kadmiyum toksisitesinden korur. Gastrointestinal sistemden kadmiyum emilimi, kadmiyumun insanlara girişinin ana yoludur.

Sarojni ve Kumar (2011) ratlarda yaptıkları çalışmada, kadmiyum klorür verilmesi sonucunda, en çok görölen değişikliklerin hepatosit hipertrofisi ve vakuolizasyonu, hepatositlerin ve çekirdeklerinin dejenerasyonu, hiperkromatik ve hipertrofik çekirdekler, sinüzoidal dilatasyon ve fokal nekroz olduğunu belirtmişler ve bu değişikliklerin doz ve tedavi süresine bağlı olarak değişken yoğunluklarda

olduğunu ifade etmişlerdir. Erdem ve Hatipoğlu (2011) kadmiyuma maruz bırakılan ratlarda oluşan patolojik bulguları saptamak ve kadmiyumla eş zamanlı olarak kullanılan klorpromazinin koruyucu etkinliğini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, rölatif testis ve epididimis ağırlıklarında azalmanın yanı sıra bu organlarda atrofi, testislerde yaygın ve şiddetli nekrozla birlikte damar lezyonlarının belirgin olduğunu kaydetmişlerdir. Bu değişikliklere paralel olarak serum testosteron düzeylerinde de önemli düşüşler saptandığı, epididimislerde ise spermatik granülomlar tespit edildiğini belirtmişlerdir. Karaciğer ve böbrek lezyonlarının hafif şiddette olmasına rağmen bu organlardaki hasarın serum biyokimyasal değerlerde değişime neden olmadığını da kaydetmişlerdir. Shojaeepour ve ark (2021) ratlarda kadmiyum toksisitesi sonrası testis dokusunun histopatolojik bulgularını inceledikleri çalışmada ise testislerde nekroz ve kalsifikasyona ek olarak, epitellerde dökülme ve düzensizlik, spermatogenik hipoplazi, lokal veya tam olmayan fibrozis, tübüler hiyalinizasyon, atrofi gibi çeşitli mikroskobik değişiklikler gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

İnsanlarda, mesleki olarak kadmiyuma maruz kalmanın böbrek fonksiyon bozukluğu ve osteoporoza bağlı osteomalazi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik kadmiyum maruziyetinin en erken etkilerinden biri, proteinüri ile birlikte böbrek tübüler hasarıdır. Diğer kronik etkiler arasında karaciğer hasarı, amfizem (inhalasyon yoluyla), osteomalazi, nörolojik bozukluk, testis, pankreas, adrenal bez hasarı ve anemi sayılabilir. Deney hayvanlarında tümör oluşumuna neden olan etkileri de bildirilmiştir.

1.5. Kurşun

Kurşun (Pb) kullanımı modern dünyamızda da devam etmektedir; elektronik cihazlarımızdaki kurşun içeren lehimlerin yanı sıra katot ışın tüplü monitörlerden ince kristallere kadar kurşun içeren camlar da kullanılmaktadır. Tüm metaller arasında kurşun zehirlenmesi, belirli hayvan türlerinde en sık karşılaşılan ve hayvan sağlığı için ciddi bir endişe kaynağı olan bir durumdur. Kurşun düzenlemelerinin artması ve kurşun içeren ürünlerin kullanımının azalması sonucunda, hayvanlarda ve insanlarda kurşun zehirlenmesinin (pölbizm olarak da bilinir) genel görülme sıklığı azalmaktadır. Çevresel kurşun kirliliği kolayca çözülemese de, evcil hayvanların çevresel kaynaklardan (örneğin, kirlenmiş yemler, bitkiler, su veya diğer gıda kaynakları) açıkça zehirlenmesi sayıca azalmaktadır. Hayvanlarda kurşun zehirlenmesi, diğer metallere kıyasla hâlâ en sık karşılaşılan durumdur.

Kurşun, toksik bir ağır metaldir ve çevrede yaygın olarak bulunur. Pb, solunum ve ağız yoluyla insan vücuduna girer. Pb, idrar ve safra yoluyla atılır ve kırmızı kan hücreleriyle birleşerek kemikte birikir. Pb maruziyeti, oksidatif strese, mitokondriyal disfonksiyona, golgi aygıtında değişikliklere ve astrositlerde glial filament artışına

yol açar. Ayrıca Ca^{+2} homeostazını bozar, PKC fosforilasyonunu engeller ve nitrik oksit üretimini azaltır. Pb kaynaklı nörotoksitenin ana hedefi sinir sistemidir ve çocuklar Pb zehirlenmesine karşı çok hassastır. Hipokampus, Pb birikiminin birincil bölgesidir, ancak diğer beyin bölgelerinde de biriktiği ve zekâ, hafıza, yönetici işlevler, dikkat, hız işleme, dil, duygular, görsel-uzamsal ve motor becerileri etkilediği bildirilmiştir.

Kurşun, insan vücuduna öncelikle gastrointestinal sistem ve solunum sistemi yoluyla girer ve ardından kan yoluyla tüm dokulara taşınır. Bu nedenle, genel olarak ve mesleki olarak maruz kalan popülasyonlarda kurşun zehirlenmesi ve maruziyetin belirlenmesi, tam kan kurşun seviyeleri ile ölçülür. Kurşun, kan-beyin bariyerini kolayca aşarak beyin omurilik sıvısında tam kandakinden çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu, birikme yerleri arasındaki yarı ömür farkından kaynaklanır; kanda yaklaşık 35 gün, beyinde yaklaşık 2 yıl ve kemiklerde ise 1 ila 30 yıl arasındadır. Kurşunun zehirliliği birçok organı etkiler, en hassas olanları ise beyin, kan ve böbreklerdir. Yaş, cinsiyet, fizyolojik durum, beslenme, doz ve maruz kalma süresi gibi birçok faktör kuşlarda kurşun emilimini etkiler. Dokulardaki kurşun seviyeleri, fizyolojik işlev bozukluğuna, zehirlenmenin klinik semptomlarına ve ölüme neden olur ve türler arasında farklılık gösterir.

Beyin homeostatik mekanizmaları, yüksek kurşun seviyelerine maruz kalmayla bozulur. Son yol, kan-beyin bariyerinin bozulması gibi görünmektedir. Yine, kurşunun kalsiyumu taklit etme veya harekete geçirme ve protein kinazları aktive etme yeteneği, özellikle olgunlaşmamış beyinde endotel hücrelerinin özelliklerini değiştirebilir ve bariyeri bozabilir. Kurşun, endotel hücreleri üzerindeki doğrudan toksik etkisinin yanı sıra, kan-beyin bariyeri bütünlüğünün korunması için sinyaller sağlayan astrositlere zarar vererek dolaylı olarak mikro damar sistemini değiştirebilir ve küçülmüş sitoplazmalı, piknotik çekirdekli ve genişlemiş perinöronal boşluğa sahip nöronlarda nekroza neden olabilir.

Kurşun zehirlenmesi, ruminant, köpek ve su kuşlarında önemlidir ve genellikle kronik seyreder. Histolojik olarak, proksimal tubuluslarda vakuoler dejenerasyon ile tubul epitel hücrelerinde (ve hepatositlerde) intranükleer aside dayanıklı amorf inklüzyon cisimcikleri görülür ve kolayca tanınır. Subakut ve kronik olaylarda hayvan durgun, iştahsız, bakar kordur. MSS'nde beyin odemlidir, kortekste nekroz yani polioensefalomalazi, hipotalamusta demiyelinasyon, damarlarda konjesyon, endotellerde hipertrofi ve kapillar hiperplazi görülür.

Seimiya ve ark. (1991), kurşun zehirlenmesi sonucu bir buzağının beyinde aşağıdaki değişiklikleri gözlemlediklerini bildirmişlerdir; etkilenen nöronların küçülmesi, bazen soluk eozinofilik sitoplazma. Ayrıca çekirdekte piknoz ve parçalanma, perivasküler ve perinöronal boşlukların ödemli genişlemesi ve nöropilde süngerimsi yapılar. Astrositik proliferasyon ve endotel hücrelerinde artış ve tıkanıklık

ile kan kılcal damarlarının genişlemesi. Meningeal kan damarlarında hafif lenfosit infiltrasyonu ile tıkanıklık, serebellumun Purkinje hücre tabakasında ödem ve mezensefalik çekirdekte hafif nöronal dejenerasyon.

Hassan ve ark. (2024) bildiricilerde yaptıkları bir çalışmada ise kurşun verilen grupta; karaciğerlerde nekroz, vena sentraliste konjesyon ile lenfositik infiltrasyonda ve Kupper hücrelerinde artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Alak ve ark., (2013) kurşun toksisitesinin gökkuşağı alabalıklarında histopatolojik etkilerinin inceledikleri çalışmada ise; karaciğerde belirgin hidropik dejenerasyon ve nekrotik değişiklikler ile böbreklerde tübüler ve glomerüler atrofi gözlemlendiği, ayrıca kas dokularında miyozit dejenerasyonu, nekroz ve atrofi belirlendiğini ifade etmişlerdir.

Kaynaklar

- Akcan, A. B., & Dursun, O. (2008). Civa zehirlenmeleri. *Güncel Pediatri*, 6(4), 72–75.
- Alak, G., Atamanalp, M., Topal, A., Arslan, H., Kocaman, E. M., & Oruç, E. (2013). Effect of sub-lethal lead toxicity on the histopathological and antioxidant enzyme activity of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fresenius Environmental Bulletin*, 22, 733–738.
- Ates, M. B., Ozdemir, O., Ozturk, A. E., Bucak, M. N., & Bulut, A. (2022). Histopathological evaluation of the effects of thymoquinone and resveratrol on the liver in rats administered doxorubicin. *Eurasian J Vet Sci*. 38(3):150–158.
- Alqhtani, H. A. (2025). Evaluation of L-carnitine's protective properties against $AlCl_3$ -induced brain, liver, and renal toxicity in rats. *PLOS ONE*, 1–15.
- Becaria, A., Bondy, S. C., & Campbell, A. (2003). Aluminium and copper interact in the promotion of oxidative but not inflammatory events: Implications for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 5(1), 31–38.
- Baranowska-Bosiacka, I., Korbecki, J., & Marchlewicz, M. (2019). Lead, Pb. In E. Kalisińska (Ed.), *Mammals and Birds as Bioindicators of Trace Element Contaminations in Terrestrial Environments* (pp. xx–xx). Springer.
- Bernard, A., Roels, H., Buchet, J. P., Cardenas, A., & Lauwerys, R. (1992). Cadmium and health: The Belgian experience (Vol. 118). *IARC Scientific Publications*, Lyon, France.
- Borobia, M., Villanueva-Saz, S., Ruiz de Arcaute, M., Fernández, A., Verde, M. T., González, J. M., Navarro, T., Benito, A. A., Arnal, J. L., De las Heras, M., et al. (2022). Copper poisoning, a deadly hazard for sheep. *Animals*, 12, 2388.
- Bostwick, J. L. (1982). Copper toxicosis in sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180, 386–387.
- Brown, D. L., Wettre, A. J., & Cullen, J. M. (2017). Hepatobiliary system and exocrine pancreas. In J. F. Zachary (Ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (pp. 660–682). Elsevier.
- Bulut, A., Senturk, G., Hatipoğlu, D., & Ates, M. B. (2023). Carvacrol alleviates acrylamide-induced hepatotoxicity in rats: An Experimental insights. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 39(4). doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2023.415
- Çiftçi, M. K., & Hatipoğlu, F. (2021). Sinir sistemi. In H. Erer & M. K. Çiftçi (Eds.), *Veteriner Sistemik Patoloji* (Vol. 2, pp. 1–62). Nobel Akademik Yayıncılık.

- Dik, B., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2024). Potential effects of Resatorvid and alpha lipoic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Parmacology Research & Perspectives*, 12(4), e1222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prp2.1222>
- Durmus, H., Burak, A. M., Goktug, S., & Aysegul, B. (2024). Metabolomic modelling and neuroprotective effects of carvacrol against acrylamide toxicity in rat's brain and sciatic nerve. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 51(3), e13841. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1440-1681.13841>
- Erdem, T., & Hatipoğlu, F. (2011). Ratlarda tek doz uygulanan kadmiyum toksikasyonunun patolojisi ve eş zamanlı uygulanan klorpromazinin koruyucu etkisinin araştırılması. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 27(1), 45–58.
- Gaetke, L. M., Chow-Johnson, H. S., & Chow, C. K. (2014). Copper: Toxicological relevance and mechanisms. *Archives of Toxicology*, 88, 1929–1938.
- Garg, K. (2020). Review of aluminium phosphide poisoning. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 1, 1–6. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2020.07118>
- Gupta, R. C. (2018). Mercury. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology* (3rd ed., pp. 442–448). Academic Press.
- Habeebu, S. S. M., Liu, J., & Klaassen, C. D. (1998). Cadmium-induced apoptosis in mouse liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 149, 203–209.
- Hassan, M. A., Rahaman, M. T., Parvez, N. H., Ferdous, K. A., & Sarkar, S. (2024). Biochemical and histopathological alterations of liver and kidney of Japanese quails due to lead toxicity and effects of vitamin C. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapy*, 7(1), 157–166.
- Hassanein, K., Mahmoud, A., & Sayed, M. (2010). Evaluation of lead toxicity on reproduction using the fertility test in rats. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 56(127), 1–14.
- Hatipoglu, D., Ates, M. B., Bulut, A., Gezgin, B., & Dik, B. (2024). Efficacy of Resatorvid and Alpha-Lipoic Acid in Ameliorating Gentamicin-Induced Liver Injury: Insights from Rat Model Study. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(3).
- Hatipoglu, D., Burak Ates, M., Senturk, G., Koca, O., Bulut, A., & Donmez, N. (2025). Neuroprotective role of Nigella Sativa seed oil in mitigating bisphenol a-induced neurodegeneration. *Scientific Reports*, 15(1), 22477. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80654-1>

- Hatipoğlu, F., & Erer, H. (2021). Üriner sistem. In H. Erer & M. K. Çiftçi (Eds.), *Veteriner Sistemik Patoloji* (Vol. 2, pp. 153–202). Nobel Akademik Yayıncılık.
- Hooser, S. B. (2018). Cadmium. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology* (3rd ed., pp. 422–426). Academic Press.
- Humphreys, D. J. (1988). Copper. In *Veterinary Toxicology* (3rd ed., pp. 39–44). Bailliere Tindall.
- Ibrahim, M. N., Toama, F. N., & Hussein, R. A. (2025). Adverse effects of aluminum chloride on histopathological and physiological changes in the liver and kidneys of male Swiss albino mice (*Mus musculus*). *Opera Medica et Physiologica*, 12(3), 13–27.
- Igbokwe, I. O., Igwenagu, E., & Igbokwe, N. A. (2019). Aluminium toxicosis: A review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology*, 12(2), 45–70.
- Jiang, T., Guo, H., Xia, Y.-N., et al. (2021). Hepatotoxicity of copper sulfide nanoparticles towards hepatocyte spheroids using a novel multi-concave agarose chip method. *Nanomedicine*, 16, 1487–1504.
- Kabak, Y. B., & Gülbahar, M. Y. (2013). Sıçanlarda deneysel bakır zehirlenmesinde karaciğer ve böbrek dokularında apoptozisin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60, 39–45.
- Kadhim, A., Ben Slima, A., Alneamah, G., & Makni, M. (2024). Assessment of histological alterations and oxidative stress in the liver and kidney of male rats following exposure to aluminium chloride. *Journal of Toxicology*, 1–10.
- Klasing, K. C. (2005). Cadmium. In *Mineral Tolerances of Animals*. National Research Council, The National Academies Press.
- Krewski, D., Yokel, R. A., Nieboer, E., Borchelt, D., Cohen, J., Harry, J., Kacew, S., Lindsay, J., Mahfouz, A. M., & Rondeau, V. (2007). Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B: Critical Reviews*, 10, 1–269.
- Kumar, A., Singh, S., & Chaurasia, R. N. (2020). Role of metals in neurodegeneration. In D. Bagchi & M. Bagchi (Eds.), *Metal Toxicology Handbook* (pp. 13–19). CRC Press.
- Liaquat, L., Sadir, S., Batool, Z., Tabassum, S., Shahzad, S., Afzal, A., & Haider, S. (2019). Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical, and neurochemical alterations in rat brain. *Life Sciences*, 217, 202–211.

- Ma, Y., Shi, Y., Li, L., Xie, C., & Zou, X. (2018). Toxicological effects of mercury chloride on laying performance, egg quality, serum biochemistry, and histopathology of liver and kidney in laying hens. *Biological Trace Element Research*, 185(2), 465–474.
- Malaki, M. (2013). Acute encephalopathy following the use of aluminum hydroxide in a boy affected with chronic kidney disease. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 8, 81–83.
- Mason, L. H., Harp, J. P., & Han, D. Y. (2014). Pb neurotoxicity: Neuropsychological effects of lead toxicity. *BioMed Research International*, 2014, 840547.
- Mendes, O., & Amuzie, C. (2020). Pathological manifestations and mechanisms of metal toxicity. In D. Bagchi & M. Bagchi (Eds.), *Metal Toxicology Handbook* (pp. 25–52). CRC Press.
- Moeller, F. B. Jr. (2004). Copper. In K. Plumlee (Ed.), *Clinical Veterinary Toxicology* (pp. 195–197). Mosby Publishing.
- Newairy, A. S., Salama, A. F., Hussien, H. M., & Yousef, M. I. (2009). Propolis alleviates aluminum-induced lipid peroxidation and biochemical parameters in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1093–1098.
- Novaes, R. D., Mouro, V. G. S., Gonçalves, R. V., Mendonça, A. A. S., Santos, E. C., Fialho, M. C. Q., & Machado-Neves, M. (2018). Aluminum: A potentially toxic metal with dose-dependent effects on cardiac bioaccumulation, mineral distribution, DNA oxidation and microstructural remodeling. *Environmental Pollution*, 242(Pt A), 814–826.
- Oliveira, V. A., Favero, G., Stacchiotti, A., Giugno, L., Buffoli, B., de Oliveira, C. S., Lavazza, A., Albanese, M., Rodella, L. F., Pereira, M. E., & Rezzani, R. (2016). Acute mercury exposition of virgin, pregnant, and lactating rats: Histopathological kidney and liver evaluations. *Environmental Toxicology*, 32(5), 1500–1512.
- Özdemir, Ö., Ateş, M. B., Ortatatli, M., Terzi, F., Avcı, T., Hatipoğlu, F., & Ciftci, M. K. (2019). Dog massacre with pesticide for theft: methomyl poisoning. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25(5).
- Pantic, S., Skodric, S. R., Loncar, Z., & Pantic, I. (2019). Neurotoxicity, nephrotoxicity, and hepatotoxicity of copper-based nanoparticles: Potential implications in molecular medicine and neurosciences. *Reviews on Advanced Materials Science*, 58, 201–205.
- Sarojni, T., & Kumar, S. A. (2011). Toxicopathological alterations in the liver of cadmium treated rats. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*, 3(4), 1–6.

- Schuh, J., et al. (1988). Concurrent mercuric blister and dimethyl sulfoxide (DMSO) application as a cause of mercury toxicity in two horses. *Equine Veterinary Journal*, 20, 68–71.
- Sedik, A. A., Hassan, S. A., Shafey, H. I., Khalil, W. K. B., & Mowaad, N. A. (2023). Febuxostat attenuates aluminum chloride-induced hepatorenal injury in rats with the impact of Nrf2, Crat, Car3, and MNK-mediated apoptosis. *Environmental Science and Pollution Research*, 30, 83356–83375.
- Seimiya, Y., Itoh, H., & Ohshima, K.-I. (1991). Brain lesions of lead poisoning in a calf. *Journal of Veterinary Medical Science*, 53, 117–119.
- Shojaeepour, S., Dabiri, S., Dabiri, B., Imani, M., Fekri Soofi Abadi, M., & Hashemi, F. (2021). Histopathological findings of testicular tissue following cadmium toxicity in rats. *Iranian Journal of Pathology*, 16(4), 348–353.
- Thompson, L. J. (2018). Lead. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology* (3rd ed., pp. 438–441). Academic Press.
- Thompson, L. J. (2018). Copper. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology* (3rd ed., pp. 425–427). Academic Press.
- Tristan, C., Nugroho, N., Wijayanto, M., et al. (2025). Autopsy findings and histopathological changes in aluminum phosphide-related death: A systematic literature review and meta-analysis. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 15, 28.
- Tuzcu, M., Çelik, Z., Özdemir, Ö., Ulusoy, Y., Salik, R., Kılınç, B., . . . Tarakci, A. (2022). Koyunlarda Premiks Kaynaklı Bakır Zehirlenmesinin Klinik, Patolojik ve Toksikolojik İncelenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 33(2), 70-78.
- Walton, J. R. (2013). Aluminum involvement in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 357(1), 7–43.
- Wang, Y., Yan, Q., Shi, Y., & Long, M. (2025). Copper toxicity in animals: A review. *Biological Trace Element Research*, 203, 2675–2686.

5. Bölüm

Metal Zehirlenmelerinde Genel İlkeler ve Hayvan Besleme Açısından Şelatörlerin Önemi

Samed DAMAR¹

GİRİŞ

Ağır metaller, hayvan beslemede gerek çevresel kontaminasyon gerekse yem hammaddelerinin doğal yapısında bulunabilmeleri nedeniyle önemli bir toksikolojik risk oluştururlar. Özellikle kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), cıva (Hg) ve arsenik (As) gibi esansiyel olmayan ağır metaller, biyokonsantrasyon özellikleri ve yüksek toksisiteleri nedeniyle hayvansal üretimde performans kayıplarına, metabolik bozukluklara ve halk sağlığı açısından kalıntı problemlerine yol açabilmektedir. Bu nedenle şelasyon tedavisi hayvan beslemede hem koruyucu hem de tedavi edici önem taşımaktadır.

Metal Zehirlenmesinde Klinik Belirtiler

Ağır metallerin bulaşma yolları arasında başlıca nedenler olarak; maden ocaklarından sızan suların yer altı su kaynaklarını kontamine etmesi, fosil yakıtların yanması sonucu açığa çıkan gaz ve partiküllerin atmosfere karışması ile endüstriyel faaliyetlerden kaynaklanan atıkların çevreye salınması yer almaktadır. Ayrıca ağır metallerle kirlenmiş ortamlarda yetişen bitkilerin veya kontamine yem ve suyun hayvanlar tarafından tüketilmesi, ağır metal birikimine ve buna bağlı zehirlenmelere yol açabilmektedir. Kullanılan tarım ilaçlarında bulunabilen ağır metallerin yanı sıra, hayvanların akü veya kurşun kaplı malzemeleri yalaması gibi davranışlar da ağır metal maruziyetinin önemli bulaşma yolları arasında yer almaktadır.

Ağır metal zehirlenmelerinde klinik olarak iştahsızlık, kilo kaybı, gastrointestinal sistem bozuklukları, nörolojik belirtiler, anemi ve organ yetmezlikleri gibi semptomları ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca hayvanlarda verim kaybı, fertilité sorunları ve ölüm görülebilmektedir.

Ağır metal zehirlenmelerinde klinik tablonun ağırlığını toksik maddenin ne kadarının gastrointestinal sistemde emilebildiği belirler. Bu yüzden vücuda giren

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları ABD, ORCID: 0000-0001-6903-7977

ağır metalin ne kadarının emilebilir olduğu toksikolojik açıdan oldukça önemlidir.

Hayvan Türlerine Özgü Zehirlenme Belirtileri

Ağır metal zehirlenmelerinin klinik tablosu, hayvanın türüne, sindirim sistemi fizyolojisine ve toksik maddenin maruziyet yoluna göre önemli farklılıklar gösterir.

Ruminantlar

Ruminantlarda, rumen ortamı metallerin biyoyararlanımını farklı yönlerde etkileyebilir. Örneğin, rumendeki mikrobiyal aktivite bazı metallerin çözünürlüğünü azaltarak emilim oranlarını düşürebilir. Buna karşın ruminantlar bu mekanizmadan farklı olarak özellikle kurşun zehirlenmesine karşı oldukça hassastır. Klinik belirtiler genellikle gastrointestinal (ishal, iştahsızlık, kolik) ve nörolojik (körlük, ataksi, konvülsiyonlar, dış gıcırdatma) sistemleri etkiler.

Tek Mideliler

Tek mideli hayvanlarda ağır metal zehirlenmesinin belirtileri genellikle gastroenterit, büyümede gerileme ve yemden yararlanma oranında düşüş şeklinde görülür. Toksik maddeye yüksek düzeyde maruz kalma durumlarında, ruminantlarda olduğu gibi nörolojik bozukluklar da ortaya çıkabilir.

Kanatlılar

Kanatlı hayvanlarda ağır metal zehirlenmesi durumlarında ilk belirtiler verim düşüklüğü olarak görülmektedir. Yumurta veriminde azalma, yumurta kabuğu kalitesinde bozulma, büyüme oranında yavaşlama ve yemden yararlanma oranında düşüş en sık gözlenen bulgulardır. Ayrıca toksik metaller yüksek oranda karaciğer, böbrek ve üreme organları gibi iç organlarda birikir.

Su Ürünleri

Balıklar ve diğer su canlıları, toksik metalleri hem sulardan solungaçları vasıtasıyla hem de yemlerle sindirim sisteminden alırlar. Böylelikle doku ve organlarda yüksek oranda ağır metal birikimi ortaya çıkar. Su canlılarının sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin yanında kontamine su ürünlerini tüketen insanlar için de ciddi bir gıda güvenliği riski oluşturur.

Şelatörlerin Hayvan Beslenmesinde Kullanım Alanları

Ağır metallere maruz kalma riskinin yüksek olduğu ortamlarda yetiştirilen hayvanların rasyonlarında muhtemel zehirlenme ihtimallerini ortadan kaldırmak adına şelatörler çeşitli şekillerde kullanılmaktadır.

Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), humik ve fulvik asitler, alginatlar, fitatlar gibi bazı doğal veya sentetik şelatörlerin yemlere ilave edilmesi ile ağır metallerin muhtemel toksik etkileri azaltılabilir.

Kalsiyum, çinko, selenyum gibi esansiyel minerallerin yeterli düzeyde rasyona katılması ile toksik metallere karşı bağlanma bölgelerinde rekabeti artırarak; ya emilimlerini düşürür ya da daha az toksik forma dönüşmesini sağlarlar. Örneğin çinko, kadmiyum ile aynı taşıyıcı proteinlere bağlanabilmek için sürekli rekabet halindedir. Bu yüzden kadmiyum toksisitesi ihtimaline karşı yemlere çinko ve selenyum takviyesi yapmak kadmiyum zehirlenmelerine karşı koruyucu etki sağlayabilmektedir.

Pektin, klorofil, lignin türevleri gibi bazı bitkisel bileşenler de toksik metalleri bağlayarak koruyucu rol üstlenebilirler. Bitkisel yemlerde bulunan bu bileşenlerin ağır metal bağlama kapasiteleri sayesinde, engellenemeyen ağır metal alımlarında toksik etkiler azaltılabilir.

Ağır metal alımına bağlı olarak zehirlenme belirtilerinin ortaya çıktığı durumlarda toksik maddenin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlayarak klinik tablonun düzeltilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Şelatör Kullanımının Klinik Önemi

Zehirlenme vakalarında klinik belirtileri azaltarak iyileşme sürecinde genel tablonun bozulmasını engeller. Örneğin kurşun zehirlenmelerinde EDTA kullanımı hemolitik anemiyi engelleyerek nörolojik bulguları ortadan kaldırır. Kadmiyum zehirlenmelerinde kullanılan DMSA ve DMPS ağır metalin böbreklerde birikmesini engelleyerek böbrek hasarını azaltır. Cıva zehirlenmesinde BAL ve DMPS kullanımı ile sinir sistemi hasarları sınırlandırılabilir.

Yem tüketimini artırarak, büyüme performansı ve üreme parametrelerinde iyileşme sağlar. Et ve süt veriminde ağır metallere kaynaklı kayıpların önüne geçer. Ağır metal zehirlenmelerinde kalıcı organ hasarlarını önleyerek hayati bir rol üstlenir.

İnsan tüketimine sunulan hayvansal ürünlerde (süt, et, yumurta) ağır metal kalıntıları azaltarak güvenli gıda üretimine katkıda bulunur.

Hayvanların dışkılarıyla çevreye yayılabilecek ağır metal yükünü azaltarak ekosistemin korunmasında katkıda bulunur.

Sonuç ve Öneriler

Ağır metal kontaminasyonu, modern hayvancılık sistemlerinde hem üretim verimliliğini hem de gıda güvenliğini tehdit eden önemli bir toksikolojik sorundur. Kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), cıva (Hg) ve arsenik (As) gibi toksik metaller; endüstriyel atıklar, pestisit kalıntıları, fosfatlı gübreler, yem katkı maddeleri ve çevresel kirleticiler yoluyla ekosisteme karışmakta ve su, toprak ile yem zinciri aracılığıyla hayvan organizmasına ulaşmaktadır. Bu metallerin biyokümülatif özellik göstermesi, hem hayvanlarda kronik toksisite tablolarına hem de hayvansal ürünler üzerinden insan sağlığını tehdit eden sekonder maruziyetlere yol açmaktadır. Dolayısıyla ağır metal kirliliği, yalnızca veteriner toksikolojinin değil, aynı zamanda halk sağlığının da temel ilgi alanlarından biridir.

Ağır metal zehirlenmelerinde temel yaklaşım; maruziyetin kaynağının belirlenmesi, toksik metalin biyoyararlanımının sınırlandırılması ve organizmada birikimin azaltılmasına yönelik önlemlerin alınmasıdır. Bu bağlamda, şelasyon tedavisi, toksik metallerin vücuttan uzaklaştırılmasında en etkili farmakolojik yöntem olarak öne çıkmaktadır. Şelatör ajanlar, metal iyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturarak bunların dokularda birikmesini önler ve atılımını kolaylaştırır. Ancak şelasyon uygulamalarında doz, süre ve şelatör seçimi, hedef metalin kimyasal özelliklerine, hayvan türüne, maruziyet süresine ve klinik tabloya göre titizlikle planlanmalıdır. Uygun olmayan doz veya yanlış ajan seçimi, toksik etkinin artmasına veya esansiyel minerallerin eliminasyonuna neden olabilmektedir.

Hayvan besleme açısından koruyucu şelasyon stratejileri, ağır metal toksisitelerinin önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Rasyona doğal (örneğin alginatlar, humik asitler, fitatlar) veya sentetik (örneğin EDTA, DMSA) şelatörlerin ilavesi, toksik metallerin gastrointestinal absorpsiyonunu azaltarak sistemik toksisite riskini düşürür. Ayrıca, çinko, kalsiyum, demir ve selenyum gibi esansiyel minerallerin yeterli düzeyde kullanımı, toksik metallerle rekabet eden bağlanma mekanizmaları sayesinde metal tutulumunu sınırlandırabilir. Böylece uygun mineral dengesi sağlanarak hem metabolik fonksiyonlar korunur hem de toksik etkiler hafifletilir.

Sonuç olarak, ağır metal zehirlenmelerinde genel ilke, önleyici yaklaşımlarla maruziyetin sınırlandırılması ve gerektiğinde uygun farmakolojik şelasyonun uygulanmasıdır. Hayvan beslemede şelatörlerin bilinçli, dengeli ve bilimsel verilere dayalı kullanımı; ağır metal toksisitelerinin önlenmesi, hayvan refahının korunması, hayvansal gıda güvenliğinin sağlanması ve ekosistemin sürdürülebilirliğinin teminatı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, veteriner hekimlerin ve hayvan besleme uzmanlarının, ağır metal toksisitesine karşı koruyucu besleme stratejilerini üretim zincirinin her aşamasında dikkate alması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Aaseth, J., Crisponi, G., & Anderson, O. (2016). *Chelation therapy in the treatment of metal intoxication*. Academic Press.
- Ateş, M. B., & Hatipoğlu, D. (2022). Effect of nigella sativa oil on bisphenol a-induced hepatotoxicity in wistar albino rats: histopathological and biochemical investigation. *International Journal of Agriculture Environment and Food Sciences*, 6(3), 402-409.
- Brzóska, M., & Moniuszko-Jakoniuk, J. (2001). Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food and Chemical Toxicology*, 39(10), 967-980.
- Dik, B., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2024). Potential effects of Resatorvid and alpha lipoic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacology Research & Perspectives*, 12(4), e1222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prp2.1222>
- Durmus, H., Burak, A. M., Goktug, S., & Aysegul, B. (2024). Metabolomic modelling and neuroprotective effects of carvacrol against acrylamide toxicity in rat's brain and sciatic nerve. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 51(3), e13841. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1440-1681.13841>
- Flora, S. J. (2009). Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2(4), 191-206.
- Flora, S. J., & Pachauri, V. (2010). Chelation in metal intoxication. *International journal of environmental research and public health*, 7(7), 2745-2788.
- Garza, A., Vega, R., & Soto, E. (2006). Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Medical science monitor*, 12(3), RA57.
- Goyer, R. A. (1997). Toxic and essential metal interactions. *Annual review of nutrition*, 17(1), 37-50.
- Gulcin, İ., & Alwasel, S. H. (2022). Metal ions, metal chelators and metal chelating assay as antioxidant method. *Processes*, 10(1), 132.
- Gupta, R. C. (2012). *Veterinary toxicology: basic and clinical principles*. Academic press.
- Hatipoglu, D., Ates, M. B., Bulut, A., Gezic, B., & Dik, B. (2024). Efficacy of Resatorvid and Alpha-Lipoic Acid in Ameliorating Gentamicin-Induced Liver Injury: Insights from Rat Model Study. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(3).

- Hatipoglu, D., Burak Ates, M., Senturk, G., Koca, O., Bulut, A., & Donmez, N. (2025). Neuroprotective role of Nigella Sativa seed oil in mitigating bisphenol a-induced neurodegeneration. *Scientific Reports*, 15(1), 22477. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80654-1>
- Hatipoglu, D., Demircioglu, İ., Filikci, K., Korkmaz, Y., Gungor, H., Demircioglu, M., & Dik, B. (2024). Assessment of the protective effects of pomegranate peel extract and N-acetyl cysteine alone or in combination with Ornipur® against Cadmium-induced bone toxicity in rat. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 40(1).
- Hatipoğlu, D., Özsan, M., Dönmez, H. H., & Dönmez, N. (2023). Hepatoprotective effects of Nigella Sativa oil against acrylamide-induced liver injury in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1-22.
- Jezierska, B., & Witeska, M. (2006). The metal uptake and accumulation in fish living in polluted waters. In *Soil and water pollution monitoring, protection and remediation*(pp. 107-114). Springer.
- Kim, J.-J., Kim, Y.-S., & Kumar, V. (2019). Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Journal of Trace elements in Medicine and Biology*, 54, 226-231.
- Leeson, S., & Summers, J. (2005). Commercial poultry production. *University Books, Guelph, Ontario, Canada. ISBN, 969560052*, 63-64.
- López-Alonso, M. (2012). Animal feed contamination by toxic metals. In *Animal feed contamination* (pp. 183-204). Elsevier.
- Mehrandish, R., Rahimian, A., & Shahriary, A. (2019). Heavy metals detoxification: A review of herbal compounds for chelation therapy in heavy metals toxicity. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 8(2), 69-77.
- Olaniran, A. O., Balgobind, A., & Pillay, B. (2013). Bioavailability of heavy metals in soil: impact on microbial biodegradation of organic compounds and possible improvement strategies. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10197-10228.
- Payne, J., & Livesey, C. (2010). High lead soils: a potential risk to animal and public health. *Health Protection Agency. Chem Hazards Poisons Report*, 17, 42-45.
- Rajak, C., Singh, N., & Parashar, P. (2020). Metal toxicity and natural antidotes: prevention is better than cure. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(35), 43582-43598.
- Sinha, D., Maurya, A. K., Chatterjee, S., De, P., Chatterjee, M., & Mahk, J. A. (2022). Heavy Metal Perception in Plants. In *Heavy Metals in Plants* (pp. 92-124). CRC Press.

- Tahir, I., & Alkheraije, K. A. (2023). A review of important heavy metals toxicity with special emphasis on nephrotoxicity and its management in cattle. *Frontiers in veterinary science*, *10*, 1149720.
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *Molecular, clinical and environmental toxicology: volume 3: environmental toxicology*, 133-164.
- Tonsy, H., & Abdel-Rahman, A. (2012). Effect of chelating agent EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid, disodium salt) as feed additive on controlling heavy metals residues in *Sarotherodon galilaeus* fish. *Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries*, *16*(1), 145-156.

6. Bölüm

Şelasyon Tedavisi: Şelatör Ajanların Farmakolojisi ve Klinik Uygulamaları

Samed DAMAR¹, Burak DİK²

GİRİŞ

Ağır metaller evrensel olarak ortak bir tanıma sahip olmasa da genellikle yüksek yoğunluklara ve büyük atom ağırlıklarına sahip olan ayrıca canlılar için toksik etki gösteren metaller olarak tanımlanabilmektedir. Bu metaller düşük konsantrasyonlarda dahi toksik etki gösterebilmektedir. Çinko (Zn), Demir (Fe), Bakır (Cu), Manganez (Mn), Kobalt (Co), Kurşun (Pb), Kadmiyum (Cd), Cıva (Hg), Arsenik (As), Selenyum (Se) ve Çinko (Zn) ağır metallerle örnek olarak verilebilir.

Ağır metaller, doğal bileşenlerdir ve tüm dünya üzerinde değişen konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Jomova ve ark 2025). Canlılara, toz parçacıklarının hava yolu ile solunması, ağır metaller tarafından kirletilmiş suların veya besinlerin tüketilmesi gibi farklı yollarla bulaşabilirler. Canlı vücudunda biriken ağır metaller, farklı doku ve organ sistemlerini etkileyen çeşitli toksik etkilere yol açabilir. Bulaşma genelde çevresel ve endüstriyel faaliyetler sonucu oluşmaktadır. Madencilik, metalürji, pil üretimi, pestisit kullanımı, endüstriyel atıklar, fosil yakıtlar ve atık sular başlıca bulaşma yollarına örnek olarak verilebilmektedir. Ağır metallerin toksisitesi, söz konusu metalin özelliklerine, dozuna, maruz kalma yoluna, maruz kalma süresine (akut veya kronik) ve biyokonsantrasyon miktarlarına göre değişiklik gösterir. Ağır metaller canlı vücudunda hem serbest radikal üreterek hem de antioksidan seviyelerini azaltarak oksidatif stresi indükler. Ayrıca proteinlerin ve DNA'nın yapısını değiştirerek işlevlerini bozarlar.

Canlı organizmalar, ağır metal birikimine karşı etkili bir detoksifikasyon mekanizmasına sahip olmadıklarından, bu metallerin dokularda birikimi durumunda eliminasyonları genellikle şelasyon ajanları aracılığıyla sağlanmaktadır.

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları ABD, ORCID: 0000-0001-6903-7977

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, ORCID: 0000-0003-2738-6911

Ağır Metallerin Neden Olduğu Hücresel Hasar Mekanizmaları

Ağır metallerin toksik etkilerinin temelinde, proteinlerin yapısında yer alan sülfhidril (-SH) gruplarına yüksek bağlanma eğilimleri bulunmaktadır. Civa, arsenik ve kurşun gibi metaller, enzimlerin aktif bölgelerindeki sistein kalıntılarına kovalent olarak bağlanarak yapısal deformasyonlara ve geri dönüşsüz enzim inhibisyonuna neden olurlar. Bu mekanizma, hücresel metabolizmanın birçok basamağında fonksiyonel bozulmalara yol açmaktadır. Şelasyon tedavisinin kimyasal temeli de bu bağlanma eğilimi üzerine kuruludur; DMSA, DMPS ve BAL gibi ditiyol grubu şelatörler, sülfhidril grupları aracılığıyla metal iyonlarına bağlanarak enzim-metal etkileşimini ortadan kaldırır ve kararlı komplekslerin idrar yoluyla atılmasını sağlar.

Ağır metallerin toksisitesi yalnızca enzim inhibisyonu ile sınırlı değildir; aynı zamanda hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu uyararak oksidatif stresi de artırır. Bu radikaller lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına neden olarak geniş çaplı biyomoleküler bozulmalara yol açar. Bu nedenle, tedavi yaklaşımında metal iyonlarının uzaklaştırılması kadar oksidatif hasarın kontrolü de önem taşır. Şelasyon tedavisine C ve E vitaminleri gibi antioksidanların eklenmesi, oksidatif stresin azaltılmasına yönelik rasyonel bir tamamlayıcı strateji olarak değerlendirilmektedir.

Kurşun ve kadmiyum gibi bazı toksik metaller, kalsiyum ve çinko gibi esansiyel katyonları taklit ederek hücresel homeostazı bozar. Bu “iyonik taklit” mekanizması, ağır metallerin fizyolojik sistemlere dahil olup toksik etkilerini göstermelerini sağlar. Benzer biçimde, geniş bağlanma afinitesine sahip EDTA gibi non-selektif şelatörler de toksik metalleri uzaklaştırırken aynı zamanda esansiyel elementlerin atılımına neden olabilir. Dolayısıyla, iyonik taklit mekanizması ile şelasyon tedavisine bağlı mineral kaybı arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle tedavi sürecinde mineral düzeylerinin izlenmesi ve uygun takviyelerin yapılması tedavi güvenliği açısından gereklidir.

Ayrıca arsenik, kadmiyum ve krom gibi metallerin genotoksik etkileri de önem taşır. Bu elementler DNA'ya doğrudan bağlanarak ya da oksidatif stres aracılığıyla DNA zincirlerinde kırılma, mutasyon ve onarım mekanizmalarında bozulmaya neden olurlar. Sonuç olarak, ağır metal maruziyeti yalnızca enzimatik inhibisyon ve oksidatif stres düzeyinde değil, genetik bütünlüğü tehdit eden çok yönlü bir toksisite mekanizmasıyla karakterizedir.

Şelasyon Mekanizması ve Şelatörlerin Özellikleri

“Şelasyon” terimi, Yunancada “pençe” anlamına gelen chele kelimesinden türetilmiş olup, bir metal iyonunun koordinatif bağlar aracılığıyla bir ligand tarafından çevrelenerek halkasal bir kompleks oluşturması sürecini ifade eder

(Andersen 1999). Bu süreçte şelatör, metal iyonunu çoklu bağ noktalarıyla kısaç benzeri bir yapı içinde tutar; böylece metal iyonunun serbest formda göstereceği toksisite azalır. Oluşan şelat kompleksleri genellikle suda çözünür nitelikte olup, böbrekler yoluyla vücuttan atılabilir.

Şelatörlerin metale bağlanma kapasitesi “dişlilik” (denticity) kavramıyla tanımlanır. İki noktadan bağlanan şelatörler “bidentate”, altı noktadan bağlananlar ise “hexadentate” olarak adlandırılır. Dişlilik arttıkça oluşan kompleksin kararlılığı da yükselir; bu durum “şelat etkisi” olarak bilinir. Kompleksin termodinamik kararlılığı, “stabilite sabiti” ile nicel olarak ifade edilir ve yüksek stabilite sabiti, şelatörün metal iyonuna olan yüksek afinitesini gösterir. Terapötik açıdan, şelatörün toksik metale karşı yüksek seçiciliğe ve stabilite sabitine sahip olması, metali biyolojik moleküllerden ayırarak toksik etkisini azaltması bakımından kritik önemdedir.

Şelatörler doğal ve sentetik kökenli olabilir. Doğal örnekler arasında demir (Fe), magnezyum (Mg) ve çinko (Zn) gibi esansiyel metalleri bağlayan biyomoleküller yer alırken; sentetik şelatörlere etilendiamintetraasetik asit (EDTA), 3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA), dimerkaprol (BAL), D-penisilamin (DPA) ve 3-dimerkapto-1-propansülfonik asit (DMPS) örnek verilebilir. Bu bileşikler, metal iyonlarını bağlama biçimleri, çözünürlük özellikleri ve farmakokinetik profilleri bakımından farklılık gösterir.

Şelasyon tedavisi, ağır metal zehirlenmelerinde kullanılan ve metal iyonlarını bağlayarak vücuttan uzaklaştırmak suretiyle toksisiteyi azaltmayı amaçlayan bir yöntemdir. İlk klinik uygulaması 1940’lı yıllarda kurşun zehirlenmesinde sitrat kullanımıyla başlamıştır. Her metal zehirlenmesi için uygun şelatör seçimi, metalin türü, hastanın yaşı, klinik durumu ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak yapılmalıdır. Farklı şelatörlerin kimyasal yapıları ve farmakolojik özellikleri, belirli metallere karşı etkinlik düzeylerini ve tedaviye uygunluklarını belirleyen temel unsurlardır.

İdeal bir şelatör, toksik metallere karşı yüksek bağlanma afinitesi ve seçicilik gösterirken, organizma için gerekli kalsiyum, çinko, bakır ve demir gibi esansiyel metallere düşük afiniteli olmalıdır. Şelatörün kendisi ve oluşturduğu kompleksin toksisitesi düşük, mümkünse farmakolojik olarak inert olması tercih edilir. Ayrıca, metalin biriktiği doku ve organlara ulaşabilmesi, yeterli biyoyararlanıma sahip olması ve oluşan kompleksin böbrekler yoluyla kolayca atılabilecek şekilde çözünür olması gerekir. Ancak pratikte bu ideal özelliklerin tümünü bir arada taşıyan bir ajan bulunmamaktadır; etkinlik ve seçicilik arasında genellikle bir denge sorunu vardır. Örneğin EDTA, kurşuna karşı oldukça etkili bir şelatör olmasına rağmen, çinko gibi esansiyel metalleri de bağlayarak vücuttan uzaklaştırabilmektedir.

Şelasyon tedavisi, vücutta biriken toksik metalleri kademeli olarak uzaklaştırmayı hedefleyen dinamik bir denge sürecidir. Şelatör ajan dolaşıma girdikten sonra, plazma ve hücre dışı sıvılarda serbest veya zayıf bağlı metal iyonlarına bağlanarak bunların konsantrasyonunu düşürür ve dokularla kan arasında bir konsantrasyon gradyanı oluşturur. Bu durum, metallerin karaciğer, böbrek ve zamanla kemik gibi depolama bölgelerinden kana mobilize olmasını sağlar. Böylece vücutta biriken toksik yük, tekrarlayan tedavilerle aşamalı olarak azaltılır. Oluşan şelat-metal kompleksleri genellikle stabil, suda çözünür ve farmakolojik olarak inert yapıdadır; bu nedenle başlıca eliminasyon yolu böbrekler aracılığıyla idrarla atılımdır. Böbrek fonksiyonlarının yeterli olması tedavinin etkinliği açısından kritik öneme sahiptir. Şelatör ajanların farmakokinetik özellikleri klinik kullanım alanlarını belirler: örneğin, oral yolla verilen DMSA kısmen emilip plazmada büyük oranda proteine bağlanırken, EDTA oral olarak neredeyse hiç emilmez ve bu nedenle intravenöz ya da intramüsküler yolla uygulanır. Bu farmakokinetik farklılıklar, ajanların etki yerlerini, doz rejimlerini ve yan etki profillerini doğrudan etkiler.

Ağır Metal Zehirlenmesinde Şelasyon Tedavisi: Şelatör Ajanların Farmakolojisi ve Klinik Uygulamaları

Kalsiyum Disodyum Edta (CANa₂EDTA)

CaNa₂EDTA, özellikle akut ve kronik kurşun zehirlenmesinde (kan kurşun düzeylerini ve depoları azaltmak için) etkin bir şelatör olarak kullanılmaktadır.

Farmakokinetik-Farmakodinamik Özellikleri Ve Pozoloji

CaNa₂EDTA plazmada metabolize olmaz; suda çözünen bir şelatördür ve esas olarak böbrekler yoluyla atılır. EDTA ekstrasellüler alanda bulunan kurşun ve bazı diğer ağır metallere bağlanarak bunların idrarla atılımını artırır. Ancak ağır metal iyonunu hücre içi depozitlerden (özellikle beyin) kolayca çekemez. Tedavi sırasında EDTA'nın kalsiyum ile kompleks oluşturmuş formu kullanılır ki bu, Na₂EDTA'nın yol açtığı hipokalsemi riskini azaltır.

EDTA gastrointestinal yoldan zayıf emildiği için intravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) yolla uygulanır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz kreatinin düzeyine göre azaltılır. Hayvan deneylerinde sıçanlara günde 150 mg/kg intraperitoneal enjeksiyon olarak verildiğinde kan ve böbrek kurşun düzeylerinde azalma sağlanmıştır.

Kümes hayvanları ve küçük üretim hayvanlarında EDTA genellikle parenteral yolla intramüsküler (IM) olarak verilir. Oral uygulama metal emilimini artırabileceği için tercih edilmez. Kümes hayvanları için tipik uygulama aralıkları olarak 40 mg/kg, günde iki doz şeklinde (2×/gün) ve genellikle 3–5 gün süresi bildirilmiştir.

Sığır, buzağı ve köpek gibi memelilerde kalsiyum disodyum edetatın (CaNa_2EDTA) daha yüksek parenteral dozlarda uygulandığı bildirilmektedir. Özellikle besin hayvanları ve büyükbaşlarda yürütülen çalışmalarda yaygın olarak kullanılan tedavi protokolü, 110 mg/kg/gün dozunun ikiye bölünerek (günde 2–4 uygulama şeklinde) 2–5 gün süreyle uygulanmasıdır. Sığırlarda ve köpeklerde de benzer şekilde, günlük yaklaşık 100–110 mg/kg dozun bölünmüş enjeksiyonlarla ve farklı parenteral yollar (intravenöz, subkutan veya intramüsküler) üzerinden verildiği rapor edilmiştir. Bu tür uygulamalarda CaNa_2EDTA tedavisinin çinko, bakır ve mangan gibi esansiyel elementlerin üriner atılımını artırdığı ve bu nedenle tedavi süresince böbrek fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi gerektiği özellikle vurgulanmaktadır.

Ağır zehirlenme veya ensefalopati durumlarında ilk olarak BAL uygulanıp daha sonra farklı bir enjeksiyon bölgesinden CaNa_2EDTA verilir. Bu kombinasyonunun daha hızlı metal düşüşü sağladığı, ancak yan etki riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun özellikle izlenmesi gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca hayvan modellerinde EDTA'nın doz-ilişkili böbrek toksisitesi ve iz elementlerde geçici düşüşe yol açabileceği çalışma raporlarında yer alır; bu yüzden tedavi sırasında sıvı desteği ve kreatinin/idrarda protein takibi önerilir.

Yan Etkiler ve Güvenlik

En önemli advers etkiler arasında nefrotoksisite (tübüler hasar, böbrek yetmezliği riski), hipokalsemi (özellikle yanlış formülasyon veya Na_2EDTA karışımıyla uygulamada ciddi, ölümcül olabilen klinik tablolar raporlanmıştır), esansiyel mineral (çinko, demir, magnezyum vb.) eksiklikleri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları yer alır. Ayrıca enjeksiyon bölgesi ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve hematolojik değişiklikler görülebilir. Bu nedenlerle tedavi öncesi ve sırasında serum BUN/kreatinin, elektrolitler (özellikle kalsiyum), tam kan sayımı ve gerekli durumlarda ağır metal düzeyleri düzenli izlenmelidir. Hipokalsemiye bağlı nadir fakat ciddi olayların (kardiyak arrest) vaka raporları ve incelemeleri olduğu için Na_2EDTA (sodyum tuzu) karışımlarından kaçınılmalı, sadece kalsiyum disodyum EDTA formu kullanılmalıdır. Yüksek doz veya mevcut böbrek hasarı durumunda CaNa_2EDTA nefrotoksisite oluşturabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.

Süksimer (DMSA)

Süksimer (dimercaptosuccinic acid, DMSA) kurşun ağır metalleri bağlayabilen suya çözünen bir dithiol şelatördür. Oral biyoyararlanımı yüksek bir maddedir.

DMSA ağızdan verildiğinde iyi emilir ve sistemik dolaşıma geçer. Kanda dolaşan DMSA hızla sülfhidril grupları aracılığıyla kurşun ve diğer ağır metallere bağlanarak böbrek yoluyla atılabilen kompleksler oluşturur. Hayvan çalışmaları oral uygulamanın (özellikle genç memelilerde ve sürüngen/kuş modellerinde) pratik ve etkili olduğunu, parenteral uygulamanın ise daha hızlı sistemik şelasyon sağladığını göstermiştir. Ancak beyin dokusundaki toplam kurşun seviyelerine etkisinin hayvanın türüne ve yaşına bağlı olarak değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. DMSA'nın özellikle böbrek ve karaciğerden hızla atıldığı belirtilmiştir.

DMSA, dimerkaprole (BAL) kıyasla düşük toksisiteye ve yüksek terapötik indekse sahiptir.

Farmakokinetik-Farmakodinamik Özellikleri ve Pozoloji

Köpek çalışmalarında yaygın olarak kullanılan dozaj rejimi 10 mg/kg PO, her 8 saatte bir 7–10 günlük kürler şeklindedir ve bu rejim kan kurşun düzeylerinde belirgin düşüş sağlamıştır. Bu protokol insan pediatrik uygulamalarına da paraleldir. Büyükbaş/buzağı modellerinde deneysel zehirlenme çalışmalarında IV veya PO yollarla farklı rejimler denenmiş (ör. buzağılarda 25 mg/kg IV x 4 gün gibi deneysel rejimler veya EDTA ile kombinasyon çalışmalarında DMSA 25 mg/kg dozları kullanılmıştır). Ancak elde edilen bulgular doğrultusunda uygulanacak dozaj rejiminin türe ve maruziyet şiddetine göre uyarlanması gerektiğini göstermektedir. Kuşlarda da oral 30 mg/kg (bid.) gibi rejimler bildirilmiştir. Muhabbet kuşlarında DMSA'nın (40 veya 80 mg/kg, PO, q12h) kan kurşun düzeylerini düşürmede etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, 80 mg/kg (bid.) dozunda uygulamanın belirgin toksisiteye yol açtığı ve yüksek morbidite ile mortalite oranları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bulgu, DMSA'nın terapötik güvenlik aralığının dar olduğunu ve yüksek dozların ciddi risk taşıdığını ortaya koymaktadır. Ağır nörolojik olgularda tek başına DMSA yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda tek seferlik Ca-EDTA IM gibi parenteral girişimler ile kombinasyon önerilmiştir. Tedavi sırasında sıvı desteği, elektrolit ve hematolojik takip önemlidir. Parenteral uygulama (IV/IM/SC) daha hızlı etki sağlarken, oral tedavi saha pratikliği ve güvenlik açısından tercih edilmektedir.

Yan etkiler ve güvenlik

Yapılan araştırmalar DMSA'nın BAL (dimercaprol) gibi klasik şelatörlere göre daha iyi tolere edildiğini işaret etmesine rağmen yine de dikkat gerektirir. Hayvan çalışmaları tekrarlayan/yüksek doz DMSA uygulamalarında çinko ve bakır gibi esansiyel elementlerin eksilmesi, hafif hepatik ve renal değişiklikler ve bazı modellerde kemik/hücrel stres belirteçlerinde artış bildirmiştir.

Intraperitoneal ya da yüksek doz parenteral uygulamalarda toksisite bulguları daha belirgindir. Özellikle gebe rat modellerinde yüksek dozlarda maternal/fetal toksisite gösterilmiştir. Bu yüzden doz-yan etki dengesinin tür-yaş-ve-gestasyon durumuna göre dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Hayvanlarda bildirilen sık ters etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık, geçici karaciğer enzim yükselmeleri ve hematolojik değişiklikler (ör. hafif nötropeni) belirtilmektedir.

Dimerkaprol (BAL)

Dimerkaprol (BAL), arsenik, civa ve kurşun gibi ağır metallere yüksek afinitesi olan bir dithiol şelatördür. Hücre içi ve ekstrasellüler metal iyonlarına bağlanarak suda çözünebilir kompleksler oluşturur ve metal iyonlarının atılımını kolaylaştırır. Tarihsel ve deneysel hayvan modellerinde özellikle lewisite (arsenik savaş gazı) ve inorganik arsenik zehirlenmelerinde etkili bulunduğu, ancak modern daha güvenli analoglar (süksimer-DMSA, ünitol-DMPS) ile karşılaştırıldığında yan etki profili ve güvenlik marjının daha zayıf olduğu gösterilmiştir.

Farmakokinetik-Farmakodinamik Özellikleri ve Pozoloji

Hayvan çalışmalarında BAL'ın intramüsküler uygulamadan sonra hızla dağıldığı, metabolize olduğu ve büyük oranda kısa süre içinde vücuttan atıldığı gösterilmiştir. Ayrıca hayvan deneyleri BAL'ın bazı organlarda (ör. beyin) bazı organik civa bileşikleri veya arsenit için dağılımı etkileyebileceğini ve bazı durumlarda beyin birikimini artırabileceğini göstermiştir. Bu nedenle BAL'ın bazı metal türlerinde doku-dağılımı istenmeyen etkilere yol açabilir. Çeşitli çalışmalarda hayvanlarda tek doz uygulamalar için LD₅₀ değerleri ve toksik eşikler raporlanmış olup, örneğin sıçanlarda intramüsküler yolla yaklaşık 105 mg/kg düzeyinde LD₅₀ değerleri bildirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında dimerkaprol (BAL) genellikle yağ çözeltileri şeklinde intramüsküler yolla uygulanmış olup, doz ve aralıklar deneyin amacına göre değişiklik göstermektedir. Bununla birlikte, IM uygulama hayvanlarda lokal doku hasarı, ağrı ve steril abse riski taşıdığından, elde edilen veriler klinik protokollere doğrudan aktarılmadan dikkatle değerlendirilmelidir.

Yan etkiler ve güvenlik

BAL'ın genel toksikoloji ve tarihçesine dair hayvan verileri, ilacın güçlü selasyon kapasitesiyle birlikte dar bir güvenlik marjına sahip olduğunu göstermektedir; bu nedenle birçok deneysel çalışma BAL'ın etkinliğini değerlendirirken aynı zamanda ciddi yan etkilere dikkat çekmiştir.

BAL tipik olarak yağ içinde IM formülasyonu ile verildiği için hayvan çalışmalarında, enjeksiyon bölgesi ağrısı, ödem, eritem ve bazen lokal doku nekrozu/abse bildirilmiştir. Bu bulgular özellikle IM dozların tekrarlı veya yüksek olduğu protokollerde daha belirgindir. Uygulama bölgesinde bakım ve enjeksiyon tekniği hayati önem taşır.

BAL'ın bazı metal-şelatör kompleksleri (ör. Se, Te veya belirli civa bileşikleriyle) böbrek için daha toksik olabilmekte ve hayvan modellerinde renal tübüler hasar gösterilmiştir. Ayrıca bazı hayvan deneyleri BAL'ın civa gibi metalleri böbrekten mobilize edip atılımı artırırken, aynı zamanda renal hasarı tetikleyebileceğini raporlamıştır. Bu nedenle BAL uygulanan hayvanlarda renal fonksiyon takibinin zorunlu olduğu belirtilmektedir.

D-Penisilamin

D-penisilamin, sülfhidril grubu içeren güçlü bir şelatör olup özellikle bakır, kurşun ve civa gibi ağır metallerin bağlanarak idrar yoluyla atılımını artırır. Bu nedenle hem veteriner hem de insan hekimliğinde ağır metal zehirlenmelerinde terapötik bir seçenek olarak önemini korumaktadır. İlacın özellikle bakır birikimi ile seyreden hepatik bozukluklarda (ör. köpeklerde bakır ilişkili hepatit) ve ağır metal toksisitelerinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Farmakokinetik-Farmakodinamik Özellikleri ve Pozoloji

Hayvan çalışmalarında D-penisilamin hızla emilir ve plazma düzeyleri genellikle oral doz sonrası kısa süre içinde pik yaptığı ve non linear bir atılım kinetiğine sahip olduğu ortaya konmuştur.

Şelatör etkisi (hedef metaller ve etki mekanizması) D-penisilamin özellikle *bakır* için güçlü bir şelatördür ve veteriner literatürde Wilson-benzeri hepatik bakır artışlarında (ör. köpeklerde copper-associated hepatitis) kullanımı ve bununla ilişkili idrarla bakır atılımını artırdığı gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında ve farmakokinetik denemelerde oral yolla (PO) D-penisilamin uygulamasının (12,5 mg/kg) besinle etkileşime girip biyoyararlanımının azaldığı bildirilmiştir. Dozaj rejimi tür-ve-duruma göre (ör. kronik hepatik bakır yükü vs. akut toksikite) değişmektedir.

Yan etkiler ve güvenlik

Hayvan çalışmalarında D-penisilaminin bildirilen advers etkileri arasında immünolojik/otoimmün reaksiyonlar (ör. bazı sıçan çalışmalarında deri/vezikülöz lezyonlar, yaygın iltihabi/nekrotik değişiklikler), hematolojik bozukluklar (ör. bildirilen olgularda nötropeni gibi), böbrek ve karaciğer fonksiyon değişiklikleri ile esansiyel element eksiklikleri (özellikle bakır ve

çinko azalması) yer almaktadır. Bu nedenlerle hayvanlarda D-penisilamin tedavisi yapılırken düzenli olarak karaciğer/böbrek fonksiyon testleri ve gerektiğinde eser elementlerin takibi önerilmektedir.

Deferasiroks ve Deferipron, Deferoksamin

Deferoksamin, deferipron ve deferasiroks esas olarak demir toksemisi tedavisinde kullanılan şelatörlerdir. Bununla birlikte, hayvan çalışmalarında bu ajanların demir dışı metalleri de uzaklaştırdığı gösterilmiştir. Örneğin deferasiroks+deferipron kombinasyonu ile yürütülen sıçan çalışmalarında cıva zehirlenmesi semptomları azalırken vücut dokularındaki cıva düzeyi azalmıştır.

Benzer şekilde, başka bir çalışmada deferasiroks ve deferipron kombine verildiğinde dokulardaki altı değerlikli krom konsantrasyonu düşmüş ve demir seviyeleri normale dönmüştür. Bu bulgular, deferasiroks ve deferipronun demir dışında cıva, krom, kadmiyum, kurşun gibi metalleri de doku ve plazmadan bağlayarak uzaklaştırdığını göstermektedir. Deferoksamin genellikle parenteral yolla uygulanır ve demir yüklenmesinin yanı sıra alüminyum gibi diğer metallere karşı da etkilidir (hayvan modellerinde renal alüminyum birikimini azalttığı bildirilmiştir).

Deferasiroks

Deferasiroks başlıca Fe(III) iyonlarını tutar. Demir yüklü hayvan modellerinde karaciğer ve kalp demir yükü belirgin şekilde azalmıştır. Örneğin maymun çalışmalarında yüksek doz deferasiroks, karaciğerdeki demiri azaltırken bakır ve çinko seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır.

Deferasiroks (DFX) ağız yoluyla verilir. Hayvan çalışmalarında farelere ağızdan tek doz (örneğin 10 veya 100 mg/kg) uygulanmış ve ilacın en az %75'inin emildiği gözlenmiştir. Deferasiroks %98–99 oranında plazma proteinlerine bağlanmakta ve büyük oranda karaciğerde metabolize edilerek safrayla atılmaktadır. Marmoset ırkı maymunlarda 20–80 mg/kg/gün uygulamaları demir bağlama kapasiteleri üzerine yapılan araştırmada yüksek dozlarda (80 mg/kg) karaciğerdeki demir içeriği yaklaşık %85 oranında düşmüştür. Ancak etkinliğin uzun süren tedavilerle ortaya konduğu unutulmamalıdır.

Hayvan modellerinde öne çıkan toksisite böbrek üzerinedir. Normal sıçanlarda 7 gün süreyle günlük intraperitoneal deferasiroks uygulaması, idrarda proteinüri, albüminüri ve glikozüri artışına yol açmış, aynı zamanda böbrek tübülllerinde nekroz ve apoptozis belirtileri gözlenmiştir.

Deferipron

Deferipron (DFP) oral yolla alınabilen bir şelatördür. Başlıca demir üzerine etkilidir, ancak diğer metallerle de etkileşebileceği gösterilmiştir. Örneğin kurşun zehirlenmesi modelinde deferipron uygulaması toksik metalin bir kısmını azaltmıştır.

Güvercinlerde 50 mg/kg dozunda uygulama sonrası ilacın biyoyararlanımının $\approx 44\%$ olduğu bulunmuştur. DFP yarı ömrü nispeten kısa (~ 3 saat) olmakla beraber geniş bir dağılım hacmine sahiptir.

Çalışmalarda türlere göre farklı dozlar kullanılmıştır. Güvercinlere 30 gün boyunca günde iki kez 50 mg/kg verilmiştir. Fare modellerinde ise 20 mg/kg/gün doz 14 gün süreyle uygulanmıştır. Sıçanlarda 12 aylık toksisite çalışmalarında 75–200 mg/kg/gün dozları; maymunlarda ise günde iki kez 75–150 mg/kg dozları kullanılmıştır.

Yüksek doz deferipron kemik iliğinde baskılanmaya yol açarak şiddetli anemi oluşturabilir. Kronik toksisite çalışmalarında sıçanlarda yüksek doz (≥ 75 mg/kg/gün) kullanımında hemoglobin seviyelerinde düşüş ve ağır demir eksikliği anemisi gözlenmiştir. Aynı çalışmalarda hepatosellüler karsinom gibi malign tümörler de raporlanmıştır. Maymunlarda çok yüksek dozlar (örneğin 250 mg/kg/gün) ölümcül bulunmuş, ağır anemi ve kilo kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Deferoksamin

Deferoksamin, *Streptomyces pilosus*'tan elde edilen doğal bir siderofor olup Fe(III)'e karşı çok yüksek afiniteye sahiptir ve üç bidentat hidroksamik grubuyla kararlı oktahedral kompleksler oluşturur. Bu özelliği sayesinde, β -talasemi majör ve hemokromatozis gibi demir birikimi hastalıklarında farmakolojik olarak kullanılan en önemli şelatörlerden biridir. Ferritin ve hemosiderinden demiri uzaklaştırabilir ancak hemoglobin ve transferrinden demir bağlayamaz.

Deferoksamin (DFO) oral yolla çok zayıf emildiğinden enjeksiyonla uygulanır. Hayvan modellerinde genellikle subkütan veya intraperitoneal uygulama yapılmıştır. Örneğin, fare modellerinde DFO günlük 125 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak iki hafta süreyle uygulanmıştır. Önklilik çalışmalar incelendiğinde, kullanılan tipik dozların genellikle 100–200 mg/kg/gün aralığında değişmektedir. Tek doz toksisite çalışmalarında farelerde maksimum tolere edilen doz 500–800 mg/kg bulunmuştur. Maymunlarda çok yüksek dozlarda (≥ 150 mg/kg/gün) demir eksikliği anemisi ağırlaşmış, bazı hayvan ölümleri görülmüştür. Uzun süreli uygulamalarda doz mg/m^2 olarak hesaplanır.

Klinik kullanımda DFO genellikle uzun infüzyonlarla verilir (örneğin günde 8–12 saat subkutan infüzyon). Hayvan modellerinde de kısa süreli (1–2 hafta) günlük enjeksiyon veya infüzyon protokolleri uygulanmıştır.

Deferoksamin'in en önemli yan etkileri işitme (ototoksisite) ve görme (retinal) toksisitesidir. Uzun süre yüksek doz uygulamalarda büyüme geriliği ve kemik gelişim bozuklukları görülebilir.

Sonuç ve Öneriler

Ağır metal zehirlenmeleri, endüstriyel faaliyetlerin ve çevresel kirlenmenin artmasıyla birlikte hem insan hem de hayvan sağlığını tehdit eden önemli bir toksikolojik sorun hâline gelmiştir. Kurşun, kadmiyum, arsenik ve cıva gibi metaller; sülfhidril gruplarına bağlanma, iyonik taklit, oksidatif stres ve genotoksisite gibi mekanizmalarla biyokimyasal süreçleri bozarak hücresel düzeyde ciddi hasarlara neden olmaktadır.

Bu bağlamda, şelasyon tedavisi, toksik metal iyonlarını fizyolojik hedeflerinden uzaklaştırarak şelatör ajanlara bağlanmaları ve oluşan komplekslerin böbrek yoluyla vücuttan atılması esasına dayanan en etkili farmakolojik yaklaşımlardan biridir. Ancak tedavinin başarısı, kullanılan şelatörün seçiciliği, toksisite profili ve farmakokinetik özellikleriyle yakından ilişkilidir. Şelatör seçimi yapılırken metalin türü, maruziyet süresi, klinik tablo ve hastanın fizyolojik durumu dikkate alınmalıdır.

Şelasyon tedavisi, toksik metalleri uzaklaştırmada etkili olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Ayrıca, tedavi süresince böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, elektrolit ve mineral dengesinin korunması ve iyatrojenik komplikasyonların önlenmesi büyük önem taşır.

Sonuç olarak, şelasyon tedavisi ağır metal toksisitesine karşı rasyonel ve etkili bir farmakoterapötik yaklaşımdır; ancak optimum tedavi başarısı, antioksidan destek, beslenme düzenlemesi, çevresel maruziyetin azaltılması ve düzenli biyokimyasal izlem gibi tamamlayıcı uygulamalarla mümkündür.

Kaynaklar

- Andersen, O. (1999). Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chemical reviews*, 99(9), 2683-2710.
- Ates, M. B., Ozdemir, O., Ozturk, A. E., Bucak, M. N., & Bulut, A. (2022). Histopathological evaluation of the effects of thymoquinone and resveratrol on the liver in rats administered doxorubicin. *Eurasian J Vet Sci*. 38(3):150–158.
- Ateş, M. B., & Hatipoğlu, D. (2022). Effect of nigella sativa oil on bisphenol a-induced hepatotoxicity in wistar albino rats: histopathological and biochemical investigation. *International Journal of Agriculture Environment and Food Sciences*, 6(3), 402-409.
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in pharmacology*, 12, 643972.
- Beauchamp, R., Willis, T., Betz, T., Villanacci, J., Leiker, R., Rozin, L., Brown, M., Homa, D., Dignam, T., & Morta, T. (2006). Deaths Associated With Hypocalcemia From Chelation Therapy--Texas, Pennsylvania, and Oregon, 2003-2005. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 295(18).
- Bellotti, D., & Remelli, M. (2021). Deferoxamine B: a natural, excellent and versatile metal chelator. *Molecules*, 26(11), 3255.
- Bergstrom, R. F., Kay, D. R., & Wagner, J. G. (1981). The pharmacokinetics of penicillamine in a female mongrel dog. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 9(5), 603-621.
- Boğa, A. (2007). Ağır metallerin özellikleri ve etki yolları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 16(3).
- Bradberry, S., & Vale, A. (2009). Dimercaptosuccinic acid (succimer; DMSA) in inorganic lead poisoning. *Clinical Toxicology*, 47(7), 617-631.
- Bruin, G. J., Faller, T., Wiegand, H., Schweitzer, A., Nick, H., Schneider, J., Boernsen, K.-O., & Waldmeier, F. (2008). Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of deferasirox and its iron complex in rats. *Drug metabolism and disposition*, 36(12), 2523-2538.
- Bulut, A., Senturk, G., Hatipoğlu, D., & Ates, M. B. (2023). Carvacrol alleviates acrylamide-induced hepatotoxicity in rats: An Experimental insights. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 39(4). doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2023.415
- Buluz, P., & Başpınar, N. (2024). Metal Zehirlenmeleri ve Şelasyon Tedavisi. *Ağrı Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(3), 126-131.

- Coppock, R., Wagner, W., Reynolds, J., Vogel, R., Gelberg, H., Florence, L., & Wolff, W. (1991). Evaluation of edetate and thiamine for treatment of experimentally induced environmental lead poisoning in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 52(11), 1860-1865.
- Dawn, L., & Whited, L. (2023). Dimercaprol. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- de la Torre, A., Belles, M., Llobet, J. M., Mayayo, E., & Domingo, J. L. (1998). Comparison of the effectiveness of 2, 3-dimercaptopropanol (BAL) and meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) as protective agents against mercuric chloride-induced nephrotoxicity in rats. *Biological trace element research*, 63(1), 1-10.
- Denver, M. C., Tell, L. A., Galey, F. D., Trupkiewicz, J. G., & Kass, P. H. (2000). Comparison of two heavy metal chelators for treatment of lead toxicosis in cockatiels. *American Journal of Veterinary Research*, 61(8), 935-940.
- Dey, S., Swarup, D., Kalicharan, K., & Singh, B. (1995). Treatment of lead toxicity in calves. *Veterinary and Human Toxicology*, 37(3), 230-232.
- Dik, B., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2024). Potential effects of Resatorvid and alpha lipoic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacology Research & Perspectives*, 12(4), e1222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prp2.1222>
- Durmus, H., Burak, A. M., Goktug, S., & Aysegul, B. (2024). Metabolomic modelling and neuroprotective effects of carvacrol against acrylamide toxicity in rat's brain and sciatic nerve. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 51(3), e13841. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1440-1681.13841>
- Domingo, J., Ortega, A., Paternain, J., Llobet, J., & Corbella, J. (1990). Oral meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in pregnant sprague-dawley rats: Teratogenicity and alterations in mineral metabolism. I. Teratological evaluation. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 30(3), 181-190.
- Donker, A. J., Venuto, R. C., Vladutiu, A. O., Brentjens, J. R., & Andres, G. A. (1984). Effects of prolonged administration of d-penicillamine or captopril in various strains of rats: Brown Norway rats treated with d-penicillamine develop autoantibodies, circulating immune complexes, and disseminated intravascular coagulation. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 30(1), 142-155.
- El-Sheikh, A. A., Ameen, S. H., & AbdEl-Fatah, S. S. (2018). Ameliorating iron overload in intestinal tissue of adult male rats: quercetin vs deferoxamine. *Journal of Toxicology*, 2018(1), 8023840.

- EMA (European Medicines Agency). (2025). *Scientific discussion: Exjade EPAR* [PDF]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/exjade-epar-scientific-discussion_en.pdf
- Fieten, H., Dirksen, K., van den Ingh, T. S., Winter, E. A., Watson, A. L., Leegwater, P. A., & Rothuizen, J. (2013). D-penicillamine treatment of copper-associated hepatitis in Labrador retrievers. *The Veterinary Journal*, 196(3), 522-527.
- Flora, S. J., & Mehta, A. (2003). Haematological, hepatic and renal alterations after repeated oral and intraperitoneal administration of monoisoamyl DMSA. II. Changes in female rats. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 23(2), 97-102.
- Flora, S. J., & Pachauri, V. (2010). Chelation in metal intoxication. *International journal of environmental research and public health*, 7(7), 2745-2788.
- George, T., & Brady, M. F. (2020). Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA).
- Gluhcheva, Y., Pashkunova-Martic, I., Schaier, M., Vladov, I., Stoykova, S., Petrova, E., Pavlova, E., Dorkov, P., Helbich, T. H., & Keppler, B. (2022). Comparative effects of deferiprone and salinomycin on lead-induced disturbance in the homeostasis of intrarenal essential elements in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4368.
- Hatipoglu, D., Ates, M. B., Bulut, A., Gezgin, B., & Dik, B. (2024). Efficacy of Resatorvid and Alpha-Lipoic Acid in Ameliorating Gentamicin-Induced Liver Injury: Insights from Rat Model Study. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(3).
- Hatipoglu, D., Burak Ates, M., Senturk, G., Koca, O., Bulut, A., & Donmez, N. (2025). Neuroprotective role of Nigella Sativa seed oil in mitigating bisphenol a-induced neurodegeneration. *Scientific Reports*, 15(1), 22477. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80654-1>
- Hatipoglu, D., Demircioglu, İ., Filikci, K., Korkmaz, Y., Gungor, H., Demircioglu, M., & Dik, B. (2024). Assessment of the protective effects of pomegranate peel extract and N-acetyl cysteine alone or in combination with Ornipur® against Cadmium-induced bone toxicity in rat. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 40(1).
- Hatipoğlu, D., Özsan, M., Dönmez, H. H., & Dönmez, N. (2023). Hepatoprotective effects of Nigella Sativa oil against acrylamide-induced liver injury in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1-22.
- HE, H., & NK, O. (1946). Poisoning from inhalation of the vapors of lewisite and phenyldichlorarsine; its pathology in the dog and treatment with 2, 3-dimercaptopropanol (BAL). *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 87(4 Suppl), 76-80.

- Hoogesteijn, A. L., Raphael, B. L., Calle, P., Cook, R., & Kollias, G. (2003). Oral treatment of avian lead intoxication with meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 34(1), 82-87.
- Ibim, S. E., Trotman, J., Musey, P. I., & Semafuko, W. E. (1992). Depletion of essential elements by calcium disodium EDTA treatment in the dog. *Toxicology*, 73(2), 229-237.
- Information, N. C. f. B. (2025). PubChem compound summary. In: National Center for Biotechnology Information Bethesda, MD, USA.
- Inns, R., Rice, P., Bright, J., & Marrs, T. (1990). Evaluation of the efficacy of dimercapto chelating agents for the treatment of systemic organic arsenic poisoning in rabbits. *Human & Experimental Toxicology*, 9(4), 215-220.
- Iranmanesh, M., Fatemi, S. J. A., Ebrahimpour, R., & Dahooee Balooch, F. (2013). Chelation of chromium (VI) by combining deferasirox and deferiprone in rats. *Biometals*, 26(3), 465-471.
- Iranmanesh, M., Fatemi, S. J. A., Golbafan, M. R., & Dahooee Balooch, F. (2013). Treatment of mercury vapor toxicity by combining deferasirox and deferiprone in rats. *Biometals*, 26(5), 783-788.
- Jones, M. M., Basinger, M. A., Gale, G. R., Atkins, L. M., Smith, A. B., & Stone, A. (1994). Effect of chelate treatments on kidney, bone and brain lead levels of lead-intoxicated mice. *Toxicology*, 89(2), 91-100.
- Kim, J.-J., Kim, Y.-S., & Kumar, V. (2019). Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Journal of Trace elements in Medicine and Biology*, 54, 226-231.
- Kojima, S., Shimada, H., & Kiyozumi, M. (1989). Comparative effects of chelating agents on distribution, excretion, and renal toxicity of inorganic mercury in rats. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*, 64(3), 471-484.
- Korkmaz, Y., Gungor, H., Demirbas, A., & Dik, B. (2023). Pomegranate peel extract, N-Acetylcysteine and their combination with Ornipuril alleviate Cadmium-induced toxicity in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 85(9), 990-997.
- Kosnett, M. J. (2013). The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *Journal of Medical Toxicology*, 9(4), 347-354.
- Kostyniak, P. (1983). Methylmercury removal in the dog during infusion of 2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 11(4-6), 947-957.
- Kshirsagar, S. M., Viswaroopan, N., Ghosh, M., Junaid, M. S. A., Haque, S., Khan, J., Muzaffar, S., Srivastava, R. K., Athar, M., & Banga, A. K. (2025). Development of 4-phenylbutyric acid microsphere gel formulations for

- the treatment of lewisite-mediated skin injury. *Drug Delivery and Translational Research*, 15(2), 638-654.
- Langlois, D., Lehner, A., Buchweitz, J., Ross, D., Johnson, M., Kruger, J., Bailie, M., Hauptman, J., & Schall, W. (2013). Pharmacokinetics and relative bioavailability of D-penicillamine in fasted and nonfasted dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(5), 1071-1076.
- Mehta, A., Kannan, G., Dube, S., Pant, B., Pant, S., & Flora, S. (2002). Haematological, hepatic and renal alterations after repeated oral or intraperitoneal administration of monoisoamyl DMSA. I. Changes in male rats. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 22(6), 359-369.
- Meldrum, J. B., & Ko, K. W. (2003). Effects of calcium disodium EDTA and meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid on tissue concentrations of lead for use in treatment of calves with experimentally induced lead toxicosis. *American Journal of Veterinary Research*, 64(6), 672-676.
- Olkowski, A., Gooneratne, S., & Christensen, D. (1991). The effects of thiamine and EDTA on biliary and urinary lead excretion in sheep. *Toxicology letters*, 59(1-3), 153-159.
- Osterloh, J., & Becker, C. E. (1986). Pharmacokinetics of CaNa₂EDTA and chelation of lead in renal failure. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 40(6), 686-693.
- Özbolat, G., & Tuli, A. (2017). Klinik Olarak Faydalı Demir Bağlayıcı Ligandların Tasarım Özellikleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(3), 320-329.
- Ramsey, D. T., Casteel, S. W., Faggella, A. M., Chastain, C. B., Nunn, J. W., & Schaeffer, D. J. (1996). Use of orally administered succimer (meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid) for treatment of lead poisoning in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(3), 371-375.
- Sanchez-Gonzalez, P. D., Lopez-Hernandez, F. J., Morales, A. I., Macias-Nunez, J. F., & Lopez-Novoa, J. M. (2011). Effects of deferasirox on renal function and renal epithelial cell death. *Toxicology letters*, 203(2), 154-161.
- Schilling, K., Ujueta, F., Gao, S., Anderson, W. A., Escobar, E., Mon, A., Navas-Acien, A., & Lamas, G. A. (2025). Pharmacokinetics of metal excretion following different doses of sodium EDTA infusion. *Metallomics*, 17(5), mfa010.
- Sears, M. E. (2013). Chelation: harnessing and enhancing heavy metal detoxification—a review. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 219840.

- Seaton, C. L., Lasman, J., & Smith, D. R. (1999). The effects of CaNa₂EDTA on brain lead mobilization in rodents determined using a stable lead isotope tracer. *Toxicology and applied pharmacology*, 159(3), 153-160.
- Snider, T., Wientjes, M., Joiner, R., & Fisher, G. (1990). Arsenic distribution in rabbits after Lewisite administration and treatment with British anti-Lewisite (BAL). *Fundamental and Applied Toxicology*, 14(2), 262-272.
- U.S. Food and Drug Administration. (2011). *Pharmacology review(s) memorandum: Deferiprone (Ferriprox), NDA 021825* [PDF]. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/021825orig1s000pharmr.pdf
- Vervaet, B. A., D'Haese, P. C., & Verhulst, A. (2017). Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clinical kidney journal*, 10(6), 747-758.
- Whiteside, D. P., Barker, I. K., Conlon, P. D., Tesoro, A., Thiessen, J. J., Mehren, K. G., Jacobs, R. M., & Spino, M. (2007). Pharmacokinetic disposition of the oral iron chelator deferiprone in the domestic pigeon (*Columba livia*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 21(2), 121-129.

7. Bölüm

Metallerin Üreme Sağlığı ve Embriyonal Gelişim Üzerine Etkileri

Fatih ALADAĞ¹

1. Giriş

Metaller (özellikle kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), alüminyum (Al) , bakır (Cu) ve cıva (Hg), endüstriyel ve tarımsal faaliyetler sonucunda çevreye yayılan ve ekosisteme kalıcı olarak karışabilen inorganik toksinlerdir. Bu metaller hava, su ve toprakta birikerek gıda zincirine girmekte; kontamine yemler ve sular yoluyla hayvanların vücuduna alınıp dokularda depolanabilmektedir. Toksikolojik açıdan, ağır metallerin endokrin bozucu etki, oksidatif stres oluşturma ve hücrel sinyal yollarını bozma gibi mekanizmalarla üreme sistemini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Nitekim epidemiyolojik çalışmalar, çevresel Cd, Pb ve Hg maruziyetinin infertilite, üreme bozuklukları ve gelişimsel toksisiteye yol açabildiğini ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü de kadmiyum, kurşun ve cıvayı halk sağlığı açısından 'öncelikli tehlikeli maddeler' listesine almıştır. Bu kapsamda ağır metal birikiminin, veteriner sahada da karşılığı görülen şekilde, gerek bireysel gerekse sürü bazında hayvanlarda doğurganlık kapasitesini düşürdüğü ve üreme performansını zayıflattığı vurgulanmalıdır.

Ağır metal maruziyeti, üreme organlarının yapısını ve işlevini bozarak fertilitate, gebelik başarısı ve embriyonal gelişim üzerinde belirgin derecede olumsuz etki gösterir. Ovaryum ve testis gibi yüksek hücrel aktiviteye sahip üreme organları, kadmiyum, kurşun ve cıva gibi metallere karşı özellikle hassastır; bu organlarda ağır metal birikimi sonucu ciddi yapısal hasarlar ve fonksiyon kayıpları meydana gelebilir. Örneğin dişi hayvanlarda bu toksik metaller folikül gelişiminin yavaşlaması, artmış folikül atrezisi, korpus luteum dejenerasyonu ve östrus döngüsünde düzensizlikler ile ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde ise seminifer tübüllerde hasar, testiküler stromada dejenerasyon, sperm sayısı ve motilitesinde azalma ve anormal sperm morfolojisi gibi sonuçlar gözlenmektedir. Ağır metaller gebelik sürecinde de zararlıdır. Kurşuna maruz kalan annelerin yavrularında düşük doğum ağırlığı ve erken doğum sıklığında artış bildirilmiş, metil-cıvanın ise plasentayı kolayca geçerek fetüsün nörolojik

¹T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Bahri Dağdaş Uluslararası Tarımsal Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, ORCID: 0000-0002-2349-7414

gelişimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Plasenta her ne kadar kadmiyumun fetüse geçişini metallotionein aracılığıyla kısmen engellese de, anne karnındaki kadmiyum maruziyeti düşük doğum ağırlığı ve erken doğum insidansını artırabilmektedir. Çiftlik hayvanları üzerinde yapılan saha gözlemleri de, yüksek ağır metal kirliliğine maruz bölgelerde infertilite vakalarının ve yavru kayıplarının belirgin şekilde arttığını ortaya koymaktadır. Bu bölümün amacı, kadmiyum, kurşun, alüminyum, bakır ve cıva maruziyetinin üreme fizyolojisine etkilerini hem mekanistik yönden (ör. moleküler ve hücresel düzeydeki etki mekanizmaları) hem de klinik/veteriner pratik açısından ele alarak kapsamlı bir şekilde göstermektir.

2. Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Dişi üreme sistemi, çevresel stres faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan ağır metal maruziyetine karşı oldukça duyarlı bir biyolojik yapıdır. Ovaryum, uterus ve ovidukt gibi organlarda gelişen fizyolojik süreçler yalnızca hormonların dengeli işleyişine değil, aynı zamanda hücresel enerji metabolizmasının sürekliliğine ve oksidatif dengeye bağlıdır. Bu nedenle kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), alüminyum (Al), bakır (Cu) ve cıva (Hg) gibi metaller, düşük konsantrasyonlarda dahi bu dokularda birikim göstererek hem doğrudan hücresel toksisite hem de endokrin bozucu mekanizmalar üzerinden fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkarabilmektedir.

Veteriner hekimlik açısından bu durum yalnızca bireysel hayvanlarda klinik sorun olarak değil, sürü bazında ekonomik kayıplara yol açan bir problem olarak da önem taşır. Örneğin süt sığırlarında ağır metal birikimi, kızgınlık döngüsünün bozulması ve konsepsiyon oranlarının düşmesi ile doğrudan üretkenliği azaltırken, küçük ruminantlarda toplu infertilite vakaları ve abort insidansındaki artış üretim maliyetlerini yükseltmektedir. At ve pet hayvanlarında ise klinik yansımalar, sahiplerin doğrudan fark ettiği düzensiz kızgınlıklar, gebelik başarısızlıkları ve tekrarlayan yavru kayıpları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle dişi üreme sistemi, ağır metallerin sahada en belirgin ve en kolay gözlemlenebilen etkilerinden birini yansıtmaktadır.

2.1. Endokrin ve Nöroendokrin Bozukluklar

Hipotalamo-hipofiz-gonadal (HPG) eksen, dişi üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Hipotalamustan pulsatile şekilde salgılanan GnRH, hipofizde gonadotropinlerin (LH ve FSH) sentez ve salınımını uyarır; bu hormonlar da ovaryumda folikül gelişimi, steroid hormon sentezi ve ovulasyonu kontrol eder. Bu hassas mekanizma, ağır metallerin maruziyetiyle kolaylıkla bozulabilmektedir.

Ağır metallerin endokrin bozucu etkilerinin temelinde üç ana mekanizma bulunmaktadır. İlk olarak, reseptör düzeyinde yanlış aktivasyon veya inhibisyon meydana gelebilir. İkinci olarak, iyon kanalları ile nörotransmitter dengesinde bozulmalar ortaya çıkar. Üçüncü olarak ise hormon sentezi ve salınımı baskılanır. Bu mekanizmaların birlikte etkili olması, endokrin sistemin işlevsel bütünlüğünü zayıflatır ve üreme sağlığında ciddi bozukluklara yol açar. Kadmiyumun östrojen reseptörlerine yüksek afiniteli bağlanarak “metallo-östrojen” gibi davranması, bu mekanizmaların en iyi bilinen örneklerinden biridir. Bu durumda östrojenin yokluğunda dahi reseptörler aktive olur, hedef genlerde uygunsuz transkripsiyon başlar ve granüloza hücrelerinde anormal proliferasyon gelişir.

Kurşun ve alüminyum daha çok hipotalamus ve hipofiz düzeyinde etkili olur. Kurşun iyonlarının kalsiyum kanallarını bloke etmesi, gonadotrop hücrelerinde depolarizasyonu engelleyerek LH ve FSH sekresyonunu baskılar. Bu etki, hem deneysel hayvan modellerinde hem de saha gözlemlerinde östrus siklusunun uzaması ve konsepsiyon oranlarında azalma olarak yansımaktadır. Alüminyum maruziyeti ise hipotalamik nöronlarda glutamaterjik ve GABAerjik sinyalleşmeyi bozarak GnRH pulslarının frekansını düşürür; sonuçta hem LH hem de FSH düzeyleri azalır, ovaryum yeterince uyarılamaz.

Bakır ve cıva, fizyolojik işleyişi dolaylı yollarla bozarak endokrin dengeyi sekteye uğratır. Bakır, normalde steroidogenez için gerekli bir kofaktör iken toksik seviyelerde pro-oksidan özellik kazanır; luteal hücrelerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, progesteron sentezini ve reseptör duyarlılığını baskılar. Cıva ise hem hipotalamo-hipofizer iletişimi hem de tiroid hormon metabolizmasını bozarak HPG ekseninde düzensizlik yaratır. Tiroid hormonlarındaki dalgalanmalar, östrus siklusunun düzeni üzerinde doğrudan etkiye sahiptir ve Hg maruziyeti bu yolla fertilitiyi olumsuz etkiler.

2.2. Ovaryumda Hücresel ve Morfolojik Değişiklikler

Ovaryum, ağır metallerin doğrudan toksik etkilerine en hassas organlardan biridir. Folikülogenez, granüloza hücrelerinin proliferasyonu, oositin maturasyonu ve stromal dokunun bütünlüğü, iyon dengesi ve oksidatif stres mekanizmalarıyla yakından ilişkilidir. Ağır metaller, bu süreçlerin hemen her basamağında hasar oluşturur.

Kadmiyum maruziyeti, ovaryumda granüloza hücrelerinde apoptozu tetikler. Bu etki, mitokondriyal membran potansiyelinde bozulma, sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonu ile gerçekleşir. Foliküler hücre kaybı, özellikle antral folikül sayısında belirgin azalma ile sonuçlanır. Uzun süreli maruziyetlerde, luteal doku gelişiminde de yetersizlik gözlenmiştir.

Kurşun ise ovaryumun damar yapısını ve stromal bütünlüğünü hedef alır. Pb iyonlarının endotel hücrelerinde oksidatif stres ve nitrik oksit (NO) sentezinde bozulmaya yol açması, foliküllerin kanlanmasını azaltır. Sonuçta stromal fibrozis, mikrovasküler kayıp ve folikül beslenmesinde yetersizlik ortaya çıkar. Histopatolojik incelemelerde, kurşuna maruz kalan hayvanlarda atretik foliküllerin ve fibrotik stromanın arttığı rapor edilmiştir.

Alüminyum maruziyeti daha çok folikül gelişiminin erken evrelerini etkiler. Hem granüloza hem de teka hücrelerinde hücre siklusunun G1 fazında duraksama, DNA hasarı ve mitotik aktivitede azalma gözlenmiştir. Bu durum, sağlıklı oosit gelişimini engeller ve olgun follikül sayısında düşüşe yol açar. Ayrıca Al'un folikül sıvısında artmış lipid peroksidasyon ürünleriyle ilişkilendirilmesi, oksidatif stres mekanizmasının önemini ortaya koymaktadır.

Bakırın toksik seviyelerde ovaryuma etkisi daha çok mineral homeostazisi üzerinden gerçekleşir. Cu/Zn oranındaki dengesizlik, antioksidan enzim sistemlerinin (özellikle süperoksit dismutaz) aktivitesini azaltır. Bunun sonucunda granüloza hücrelerinde ROS birikir ve folikül dejenerasyonu hızlanır. Çiftlik hayvanlarında bu durum, folliküler dalgalarda düzensizlik ve anovuluar sikluslarla ilişkilendirilmiştir.

Cıva, özellikle metilcıva (MeHg) formunda, ovaryum üzerinde belirgin reproduktif toksisiteye sahiptir. In vitro çalışmalar, MeHg maruziyetinin oosit olgunlaşma oranlarını düşürdüğünü; iğ ipliklerinde bozulmalar, kromozom hizalanmasında sapmalar ve çekirdek maturasyonunda gecikmeler oluşturduğunu göstermektedir. Sistemik derlemeler ise MeHg'nin granüloza ve oosit hücrelerinde oksidatif stres, DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla toksisite gösterdiğini vurgulamaktadır. Hayvan modellerinde cıva buharına maruziyetin östrus döngüsünde düzensizlik ve uzamalar ile ilişkili olduğu, ekolojik modellerde (balık) ise folikül ovulasyon süreçlerinde bozulmalar ve üreme başarısında azalmalar oluşturduğu belirtilmiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, MeHg maruziyetinin oosit maturasyonu, folikül sağlığı ve ovaryum işlevi üzerinde çok yönlü olumsuz etkiler ortaya çıkarabileceği anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, ağır metaller ovaryumda hem hücresel hem de dokusal düzeyde ciddi hasarlara yol açmaktadır. Granüloza ve teka hücrelerinde oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve DNA hasarı gibi mekanizmalar yoluyla oosit kalitesinin azaldığı; ovaryum dokusunda ise folikül kaybı ile stromal yapıda dejeneratif değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu etkiler fertilitiyi düşürmekte, gebelik başarısında azalmaya yol açmakta ve dolayısıyla reproduktif performansı olumsuz etkilemektedir.

2.3. Steroidogenez ve Luteal Fonksiyonların Bozulması

Steroid hormon sentezi, dişi üreme sisteminin en kritik basamaklarından biridir. Ovaryumda kolesterolden başlayan bu biyosentetik süreç, mitokondri ve endoplazmik retikulumda yer alan başlıca enzimler aracılığıyla östrojen ve progesterona dönüşmektedir. Bu yolla özellikle steroidogenic acute regulatory (StAR) proteini, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD), 17 β -HSD ve aromataz (CYP19A1) gibi enzimler temel rol oynamaktadır. Luteal faz boyunca yeterli progesteron üretimi gebeliğin devamlılığı açısından kritik öneme sahiptir. Ancak ağır metaller, bu enzimatik basamakların çoğunu doğrudan hedef alarak steroidogenezde bozulmalara yol açabilmektedir. Örneğin kadmiyumun granüloza hücrelerinde StAR ekspresyonunu baskıladığı, progesteron üretimini azalttığı ve oksidatif stres aracılığıyla enzim fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Bu durum luteal fonksiyon yetersizlikleri ve reproduktif başarının düşmesi ile sonuçlanmaktadır.

Kadmiyumun steroidogenez üzerindeki etkileri en iyi tanımlanmış olanlardandır. Cd, hem StAR proteini hem de 3 β -hidroksisteroid dehidrogenazın (3 β -HSD) aktivitesini baskılayarak kolesterolün mitokondriye taşınmasını ve pregnenolon oluşumunu azaltır. Bunun sonucunda progesteron sentezinde belirgin azalma meydana gelir ve luteal fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Ayrıca Cd'nin aromataz (CYP19A1) ekspresyonunu da baskılayarak östrojen sentezini azalttığı belirtilmektedir. Bu mekanizmalar, hem folliküler gelişimin hem de gebeliğin sürdürülmesinde kritik hormonların düzeylerini olumsuz etkileyerek reproduktif başarının azalmasına yol açabilmektedir.

Kurşun, steroidogenezde özellikle aromataz ve 17 β -HSD basamaklarını hedef alarak östrojen sentezini baskılar. Bunun sonucunda östradiol seviyelerinin azalması ve gonadotropinlerle olan geri bildirim mekanizmasının bozulması, folikül gelişiminin duraklamasına ve anovulatuvar siklusların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Granüloza hücrelerinde aromataz immün reaktivitesinin azalmasıyla birlikte bu etki histolojik düzeyde de doğrulanmıştır. Dolayısıyla Pb maruziyeti, dişi üreme fonksiyonları üzerinde hem hormonal hem de hücresel düzeyde bozulmalar oluşturarak fertilitiyi olumsuz etkilemektedir.

Alüminyum maruziyeti, mitokondriyal steroidogenez basamaklarını sekteye uğratar. Sıçan modellerinde Al, progesteron üretiminde düşüşe yol açmış ve bu etkinin mitokondriyal membranda sitokrom c oksidaz aktivitesinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Balık modellerinde de Al'un ovaryumda progesteron/östrojen oranını bozarak implantasyon öncesi dönemde fertilizasyon başarısızlığına yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, granüloza hücrelerinde steroidogenez genlerinin (özellikle CYP19A1/aromataz ve StAR)

ekspresyonunun $AlCl_3$ maruziyetiyle azaldığı ve bunun ovaryen steroid üretimini baskıladığı deneysel olarak gösterilmiştir.

Bakırın steroidogenez üzerindeki etkisi doz bağımlı bir seyir gösterir. Fizyolojik seviyelerde Cu, birçok enzim için gerekli bir kofaktör iken, toksik düzeylerde luteal hücrelerde ROS üretimini artırarak 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3β -HSD) ve aromataz aktivitesini baskılar. Bunun sonucunda progesteron ve östrojen sentezi azalır. Koyunlarda yüksek bakır alımına bağlı toksisite vakalarında luteal fonksiyonun zayıfladığı ve progesteron yetersizliği nedeniyle gebeliğin erken kayıpla sonuçlandığı bildirilmiştir.

Cıva, özellikle aromataz aktivitesi üzerinde baskılayıcı etkilere sahiptir. Granüloza hücrelerinde aromataz enzim ekspresyonunu azaltarak östradiol üretimini düşürmektedir. Klinik çalışmalarda da kan metilcıva düzeyi ile östradiol/progesteron konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde ise Hg maruziyeti luteal fazın kısılması ve progesteron düzeylerinde düzensizliklerle ilişkilendirilmiştir. Çiftlik hayvanlarında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir; sığırlarda cıva maruziyeti ovaryen steroid hormon dengesini bozmuş, progesteron düzeylerinde düşüşe ve siklus düzeninde aksamalara yol açmıştır.

Tüm bu veriler, ağır metallerin steroidogenez ve luteal fonksiyonlar üzerinde enzimatik inhibisyon, mitokondriyal bozulma, oksidatif stres ve reseptör sinyalleşmesinin baskılanması yoluyla etkili olduğunu göstermektedir. Bu etkilerin birleşimi, ovaryumun yeterli düzeyde östrojen ve progesteron üretememesine, dolayısıyla hem östrus siklusunun düzeninde hem de gebeliğin devamlılığında ciddi aksamalara yol açmaktadır.

2.4. Gebelik, Plasental Toksisite ve Fetal Etkiler

Gebeliğin sağlıklı ilerleyebilmesi, plasantanın fonksiyonel bütünlüğü ve embriyo-fetüs arasındaki besin, gaz ve hormon alışverişinin kesintisiz devamına bağlıdır. Trofoblast hücre proliferasyonu, spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, plasental hormon üretimi ve oksidatif stres dengesinin korunması bu süreçte kritik rol oynar. Ağır metaller, hem plasental bariyeri doğrudan geçerek embriyo üzerinde toksisite oluşturur hem de trofoblast fonksiyonlarını bozarak gebeliğin sürdürülebilirliğini tehlikeye atar.

Kadmiyum, plasental düzeyde hem trofoblast hücre proliferasyonunu hem de anjiyogenezi bozarak embriyonik gelişim üzerinde ciddi riskler oluşturur. Cd'nin vasküler endotelde nitrik oksit sentezini inhibe etmesi, plasental damar gelişimini sınırlandırmakta ve embriyoya oksijen ile besin transferinde yetersizlik yaratmaktadır. Ayrıca Cd, plasental metallotioneinlere bağlanarak Zn homeostazisini bozmakta; bu durum, metal bağımlı enzimlerin işlevselliğini

sekteye uğratarak plasental gelişimi olumsuz etkilemektedir (Bhardwaj, Saraf, Kumari, & Kumari, 2024). Deneysel hayvan modellerinde Cd maruziyetinin intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve artmış abort oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir; maternal Cd düzeylerinin yüksek olduğu gebeliklerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum insidansının arttığı rapor edilmiştir.

Kurşun, plasental bariyeri kolaylıkla aşarak fetal dokularda birikebilmektedir. Pb maruziyetinin en önemli etkilerinden biri plasental kalsiyum taşınmasının engellenmesidir. Bu mekanizma, hem plasental mineralizasyonu bozmakta hem de fetüsün kemik gelişimini olumsuz etkilemektedir. Ruminantlarda yüksek Pb düzeylerine maruz kalan sürülerde, özellikle maden sahaları yakınında, abort ve ölü doğum oranlarında artış olduğu belirtilmiştir. İnsan çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir; maternal kan Pb düzeylerinin yüksek olduğu gebeliklerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riskinde artış saptanmıştır.

Alüminyumun gebelik üzerindeki etkileri daha çok implantasyon ve erken embriyo gelişimi aşamasında ortaya çıkmaktadır. Al maruziyeti, blastosist hücrelerinde DNA bütünlüğünde bozulma ve mitotik aktivitenin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Balık modellerinde yapılan çalışmalar ise Al'un yumurta kalitesini düşürdüğünü, döllenme oranlarını azalttığını ve erken embriyonal kayıpları artırdığını göstermektedir. Çiftlik hayvanlarında da benzer etkiler bildirilmiştir; özellikle sığırlarda yüksek çevresel Al maruziyetinin fertilizasyon başarısında azalma ve erken embriyo kayıplarıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Bakır, fizyolojik seviyelerde plasental fonksiyon için gerekli bir elementtir; ancak toksik düzeylerde plasental oksidatif stresi artırmaktadır. Yüksek Cu seviyelerinde süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin azalması, plasentada reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine yol açarak trofoblast hücre kaybı ve fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Çiftlik hayvanlarında, özellikle koyunlarda, kronik bakır toksisitesinin abort ve ölü doğum oranlarının artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Cıva, özellikle metilcıva formunda, plasentayı geçerek doğrudan fetüsü etkileyebilen güçlü bir nörotoksindir. MeHg maruziyetinin, nöral tüp gelişimi sırasında hücre migrasyonu ve sinaptik bağlantıların oluşumunu bozarak merkezi sinir sistemi anomalilerine yol açabildiği bildirilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında metilcıva maruziyetinin embriyo rezorpsiyonu, mikrosefali ve iskelet anomalileri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. İnsan gebeliklerinde ise yüksek maternal Hg düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riskinde artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, ağır metaller gebelik sürecinde hem plasental fonksiyonları bozmakta hem de doğrudan teratojenik etkilere yol açmaktadır. Bu etkiler,

mekanizma düzeyinde anjiyogenezde bozulma, mineral transportunun engellenmesi, oksidatif stres artışı, DNA hasarı ve hücre migrasyonunun sekteye uğraması ile açıklanmaktadır. Ruminantlarda yapılan saha ve deneysel çalışmalar da ağır metal maruziyetinin artmış abort insidansı, düşük doğum ağırlığı ve embriyonal kayıplarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5. Klinik Bulgular ve Veteriner Sahadaki Yansımalar

Ağır metallerin dişi üreme sistemi üzerindeki toksik etkileri, klinikte çoğunlukla sessiz östrus, tekrarlayan infertilite olguları, abort ve düşük doğum oranları şeklinde gözlenmektedir. Ancak bu bulgular spesifik değildir; çoğu zaman enfeksiyöz etkenler, beslenme yetersizlikleri veya yönetim hatalarıyla karışabilmektedir. Bu nedenle veteriner saha bulgularının değerlendirilmesinde toksikolojik analizler ve epidemiyolojik verilerle desteklenmiş çalışmalar kritik önem taşımaktadır.

Kadmiyum (Cd) maruziyetinin, süt sığırları da dâhil çiftlik hayvanlarında üreme performansını olumsuz etkileyebileceğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Büyükbaş ve küçükbaş hayvan modellerinde in vitro çalışmalar, çevresel düzeylerde Cd'nin oosit maturasyonu ve fertilizasyonu oksidatif stres aracılığıyla bozduğunu göstermiştir. Sığırlarda toksik metallerle maruziyetin siklus düzensizlikleri, embriyotoksisite ve fertilite kaybıyla ilişkilendirildiği de belirtilmektedir.

Kurşun (Pb) toksisitesi, üreme sağlığı açısından en dramatik tabloları oluşturan ağır metal maruziyetlerinden biridir. Deneysel hayvan çalışmalarında ve saha raporlarında, Pb maruziyetinin sığırlarda ve küçük ruminantlarda abort oranlarını artırdığı, ölü doğum insidansını yükselttiği ve yavruarda konjenital malformasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Klinik pratikte bu durum genellikle tekrarlayan boş tohumlamalar, gebelik kayıpları ve neonatal mortalite olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgular, Pb'nin özellikle embriyonal gelişim ve fetoplasental fonksiyonlar üzerinde yıkıcı etkiler gösterdiğini ve hayvancılıkta ciddi ekonomik kayıplara yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

Alüminyum (Al) maruziyetinin saha koşullarında doğrudan ortaya konması güç olmakla birlikte, üreme performansı üzerindeki olumsuz etkileri giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Deneysel modellerde hem balıklarda hem de memelilerde Al maruziyetinin fertilizasyon oranlarını düşürdüğü, embriyo kayıplarını artırdığı ve erken embriyonal gelişimi engellediği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra yapılan bir saha çalışmasında, yüksek Al içeren yemlerle beslenen süt sığırlarında peripartum dönemde reproduktif bozukluklar ve klinik sorunların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu bulgular, Al'un çoğunlukla göz ardı

edilmesine rağmen üreme sağlığı açısından kronik ve kümülatif bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bakır (Cu) toksisitesi, veteriner saha pratiğinde özellikle koyunlarda klinik ve ekonomik açıdan önemli bir problem oluşturmaktadır. Kronik Cu birikiminin yalnızca hepatik nekroz ile sınırlı olmadığı; aynı zamanda abort insidansında artış, düşük doğum ağırlıklı kuzuların doğumu ve neonatal mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, bakır toksisitesinin sürü yönetiminde hem metabolik bozukluklar hem de üreme performansındaki azalmalar açısından ciddi kayıplara yol açabileceğini göstermektedir.

Cıva (Hg) maruziyeti saha koşullarında görece nadir görülse de, teratojenik ve üreme toksisitesi açısından en ağır klinik tabloları oluşturan metallere biridir. Beşerî hekimlikte Minamata vakaları, prenatal cıva (Hg) maruziyetinin insan yavrularında ciddi nörolojik defisitler ve nörogelişimsel bozukluklara yol açabileceğini açıkça göstermiştir. Veteriner hekimlikte ise Hg maruziyeti, balık ve deniz kaynaklı besinlerle beslenen pet hayvanlarda düşük doğum ağırlıklı ve anomalili yavruların doğumu ile; çiftlik hayvanlarında ise yaygın embriyo rezorpsiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sığırlarda gerçekleştirilen saha gözlemlerinde, kronik Hg birikiminin embriyotoksisite ve fertilité düşüklüğüyle bağlantılı olabileceği belirtilmiştir. Tüm bu bulgular, Hg'nin yalnızca teorik bir toksik risk unsuru değil, aynı zamanda saha düzeyinde de üreme sağlığı üzerinde ciddi tehditler oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Ekonomik açıdan, ağır metal maruziyeti süt veriminde düşüş, uzamış buzağılama aralığı, artan veteriner maliyetleri ve yavru kayıpları ile doğrudan üretim ekonomisini etkilemektedir. Bu nedenle saha yönetiminde, özellikle risk bölgelerinde (madencilik sahaları, endüstriyel alanlar, kirli su kaynakları) ağır metal analizleri infertilite vakalarının rutin araştırma basamakları arasında yer almalıdır.

3. Erkek Üreme Sistemi Üzerine Etkiler

Ağır metaller (kadmiyum, kurşun, alüminyum, bakır ve cıva), erkek üreme sisteminin farklı basamaklarında bozucu etkilere yol açmaktadır. Kadmiyum ve kurşun, özellikle hipotalamus-hipofiz düzeyinde nöroendokrin düzeni sekteye uğratarak gonadotropin sekresyonunu baskılamakta ve böylece HPG ekseninde işlevsel aksamalara neden olmaktadır. Cıva, özellikle metilcıva formunda, hem GnRH nöronlarında hem de Leydig hücrelerinde apoptozu tetikleyerek testosteron sentezini ve üreme kapasitesini azaltmaktadır. Alüminyum, epifiz ve hipotalamus düzeyinde etki ederek GnRH pulslarının ritmini bozar ve bu yolla gonadotropin salınımında düzensizliklere yol açar. Bakır ise fizyolojik düzeyde steroidogenez için gerekli bir kofaktör iken, toksik seviyelere ulaştığında

steroidogeneizde görevli enzimleri inhibe ederek testosteron biyosentezini sekteye uğratmaktadır.

Ağır metaller (kadmiyum, kurşun, alüminyum, bakır ve cıva), erkek üreme sisteminin farklı basamaklarında bozucu etkilere yol açmaktadır. Kadmiyum ve kurşun, özellikle hipotalamus-hipofiz düzeyinde nöroendokrin düzeni sekteye uğratarak gonadotropin sekresyonunu baskılamakta ve böylece HPG ekseninde aksamalara neden olmaktadır. Cıva, özellikle metilcıva formunda hem GnRH nöronlarında hem de Leydig hücrelerinde apoptozu tetikleyerek testosteron sentezini ve üreme kapasitesini azaltmaktadır. Alüminyum, epifiz ve hipotalamus düzeyinde etki ederek GnRH pulslarının ritmini bozar ve bu yolla gonadotropin salınımında düzensizliklere yol açar. Bakır ise fizyolojik düzeyde steroidogeneiz için gerekli bir kofaktör iken, toksik seviyelere ulaştığında steroidogeneizde görevli enzimleri inhibe ederek testosteron biyosentezini sekteye uğratmaktadır.

Bunun yanı sıra ağır metaller testis dokusunda doğrudan yapısal hasara da yol açmaktadır. Kan-testis bariyerinin bütünlüğünün bozulması, sertoli hücre fonksiyonlarının zayıflamasına, germ hücre kaybına ve seminifer tübüllerde atrofiye neden olur. Leydig hücrelerinde ise mitokondriyal işlevlerin bozulması ve artan oksidatif stres, testosteron üretimini baskılayarak hormonal dengeyi sekteye uğratır. Sonuç olarak ağır metal maruziyeti, erkeklerde hem endokrin düzeni hem de spermatogenezin biyolojik altyapısını bozarak infertiliteye zemin hazırlar. Veteriner saha uygulamalarında bu durum, ruminantlarda azalan döl verimi, atlarda sperm kalitesinde bozulma ve pet hayvanlarda tekrarlayan infertilite vakaları olarak yansımaktadır. Bu nedenle ağır metallerin erkek üreme sistemi üzerine etkilerinin anlaşılması, hem akademik toksikoloji araştırmaları hem de saha pratiğinde üreme sağlığının korunması açısından kritik öneme sahiptir.

3.1. Endokrin ve Nöroendokrin Bozukluklar

Erkek üreme sistemi, hipotalamo-hipofiz-gonadal (HPG) eksen üzerinden işleyen karmaşık bir hormonal ağ ile düzenlenmektedir. Hipotalamustan pulsatile şekilde salgılanan GnRH, hipofizde LH ve FSH üretimini uyarır; LH, Leydig hücrelerinde testosteron sentezini başlatırken FSH Sertoli hücrelerini aktive ederek spermatogenezi destekler. Bu hassas denge, testosteron ve inhibin B gibi hormonların geri bildirim mekanizmalarıyla korunmaktadır. Ancak ağır metal maruziyeti bu sistemin hem merkezi (HPG eksen) hem de periferik (testis) düzeylerinde çok yönlü bozukluklara yol açmaktadır. Kadmiyum ve kurşun, hipotalamik nöronlarda oksidatif stres yaratarak GnRH salınımını bozmakta ve gonadotropin sekresyonunu azaltmaktadır; bu durum, Leydig ve Sertoli hücrelerinin yetersiz uyarılmasına neden olmaktadır. Cıva, özellikle metilcıva

formunda, GnRH nöronları ve testiküler hücrelerde apoptoz indükleyerek androjen üretimini zayıflatmaktadır. Alüminyum ise epifiz ve hipotalamus düzeyinde melatonin-GnRH ritmini bozarak gonadotropinlerin mevsimsel düzenlenmesini sekteye uğratmakta, bunun sonucunda gonadotropin salınımında azalma görülmektedir. Bakır ise fizyolojik düzeyde steroidogenez için gerekli bir kofaktör olmasına karşın, toksik birikim koşullarında oksidatif stres oluşturmakta ve 3 β -HSD ile P450_{scc} gibi temel enzimleri baskılayarak testiküler fonksiyonları zedelemektedir. Bu bulgular, ağır metallerin erkek üreme sağlığını hem hormonal hem de hücresel düzeyde tehdit eden önemli toksik ajanlar olduğunu ortaya koymaktadır.

3.2. Testis Dokusu ve Hücresel Düzeyde Etkiler

Testis, spermatogenez ve steroidogenez süreçlerinin eşzamanlı yürütüldüğü, morfolojik bütünlüğü yüksek hassasiyetli bir organdır. Seminifer tübüllerde germ hücreleri ile Sertoli hücreleri arasındaki yakın etkileşim, hem besinsel hem yapısal destek sağlayarak spermatogenezin devamlılığını sürdürür. Leydig hücreleri ise interstisyel dokuda testosteron üretiminden sorumludur. Kan-testis bariyeri, germ hücreleri toksik ajanlardan koruyan kritik bir engeldir. Ağır metallerin testiküler düzeyde en sık bildirilmiş etkileri arasında kan testis bariyeri bozulması, artmış oksidatif stres ve hücresel dejenerasyon bulunur.

Kadmiyum, testis dokusuna yönelik toksisitede öne çıkar. Cd maruziyeti, Sertoli hücrelerinde mitokondriyal stres ve kan testis bariyeri bileşen proteinlerinde azalmaya neden olabilir, bu da bariyer bütünlüğünü zayıflatır. Deneysel çalışmalar, Cd'nin seminifer tübüllerde dejenerasyon, germ hücre kaybı ve Sertoli hücre disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Kurşun, testis yapısını olumsuz etkileyebilir; bazı çalışmalar, Pb maruziyetinin seminifer tübül çapında daralma, germ hücre dizilerinde bozulma ve interstisyel dokuda yapısal değişikliklerle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.

Alüminyumun testiküler etkileri daha çok oksidatif stres yönündendir. Al maruziyeti, testis dokusunda ROS üretimini artırıp lipid peroksidasyona yol açabilir; bazı rat modellerinde Al ile ilişkili germ hücre kaybı rapor edilmiştir.

Bakır (Cu) toksisitesinin testis dokusunda yapısal ve işlevsel bozukluklara yol açabildiği; aşırı Cu birikiminin oksidatif stres düzeylerini artırarak germ ve Sertoli hücrelerinin bütünlüğünü ve işlevini zayıflattığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

Cıva (Hg), özellikle metil cıva formunda, testis dokusunda belirgin yapısal bozukluklara yol açabilmektedir. Deneysel çalışmalarda Sertoli hücrelerinde mitokondriyal membran bütünlüğünde bozulma, germ hücrelerinde ise artmış

apoptoz gözlemlenmiş; ayrıca Hg maruziyetinin infertilite ve hormonal dengesizliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Genel olarak, ağır metallerin testisteki temel histopatolojik etkileri kan testis bariyeri bozulması, germ hücre kaybı, Sertoli hücre fonksiyon düşüşü, interstisyel değişiklikler ve Leydig hücre hasarı şeklinde özetlenebilir. Bu değişiklikler, sperm üretiminin nicelik ve nitelik yönünden bozulmasına zemin hazırlayarak erkek infertilitesi ile sonuçlanabilir.

3.3. Steroidogenez ve Leydig Hücre Fonksiyonları

Erkek üreme sisteminde testosteron üretimi, testislerdeki Leydig hücrelerinde gerçekleşir. Bu süreçte kolesterol, önce mitokondri içine taşınır ve burada çeşitli enzimler aracılığıyla testosterona dönüştürülür. Bu zincirin ilk ve en önemli basamağı, kolesterolün mitokondri içine geçişini sağlayan StAR (steroidogenic acute regulatory protein) adlı proteindir. Daha sonra CYP11A1 enzimi kolesterolden pregnenolon üretir, bu da farklı enzim basamakları ile testosterona dönüştürülür.

Ağır metaller testosteron biyosentez zincirini farklı basamaklarda bozarak üretimi sınırlar. En yaygın mekanizma oksidatif stres aracılığıylaadır: kadmiyum, kurşun ve alüminyum reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır; bu artış StAR proteininin ekspresyonunu zayıflatır, mitokondriyal membran bütünlüğünü bozar ve kolesterolün mitokondriye taşınmasını engeller. Böylece testosteron sentezinin en erken basamağı tıkanır. Ayrıca LH-cAMP sinyal yolunda kopmalar meydana gelebilir.

İkinci bir mekanizma ise steroidogenez enzimlerinin doğrudan metal bağlanmasına duyarlı olmasıdır. Örneğin kurşun, sıçan Leydig hücrelerinde CYP11A1, CYP17A1 ve 3 β -HSD'nin protein düzeylerini ve immünreaktivitesini azaltır; metilciva ise steroidogenik enzimlerin aktivitesini baskılayarak serum testosteron seviyelerini düşürür.

Üçüncü olarak, LH varlığında dahi testosteron üretimi için gerekli hücre içi sinyalleme aksar. Normalde cAMP üzerinden işleyen bu yolda ağır metal maruziyeti nedeniyle kesintiler oluşur ve Leydig hücreleri yeterli yanıt veremez.

Sonuç olarak ağır metaller, testosteron sentezinde üç temel noktayı hedef alır: StAR proteini ve mitokondri üzerinden kolesterol taşınması, steroidogenik enzimlerin işlevselliği ve LH-cAMP aracılı hücre içi sinyal iletimi. Bu bozulmaların birleşik etkisi, testosteron üretiminin azalmasına, spermatogenezin aksamasına ve erkek infertilitesi riskinin artmasına yol açar. Bulgular ayrıca kadmiyumun kan-testis bariyerinde ve Leydig-Sertoli etkileşimlerinde bozulmalara ve alüminyumun oksidatif stres aracılı histolojik hasarlara yol açtığını da göstermektedir.

3.4. Spermatogenez, Epididimal Maturasyon ve Sperm Fonksiyonu

Spermatogenez, testislerdeki seminifer tübüllerde gerçekleşen ve yaklaşık altı haftalık döngülerden oluşan bir süreçtir; bu süreçte spermatogonial kök hücreler farklılaşarak olgun spermatozoaya dönüşür. Süreklilik, Sertoli hücrelerinin metabolik ve yapısal desteği ile Leydig hücrelerinden salgılanan testosteronun uyarısıyla sağlanır; epididimiste ise zar mimarisi ve motilite kapasitesi olgunlaşır. Hem spermatogenez hem de epididimal olgunlaşma, oksidatif denge, enzimatik fonksiyonlar ve iyon homeostazı açısından kırılgandır; ağır metal maruziyeti bu kırılganlığı hedef alarak sperm kalitesini hem niceliksel hem de niteliksel olarak bozar.

Kadmiyum ve kurşun, spermatogenez üzerinde en çarpıcı etkilerini DNA hasarı ve germ hücre apoptozu yoluyla gösterir. Kadmiyum, Sertoli hücrelerinde sitoskeletal yapıyı bozarak kan-testis bariyerinin bütünlüğünü zayıflatır; bunun sonucunda erken evre spermatositler çevresel toksinlere karşı daha duyarlı hale gelir. Kurşun ise mayoz bölünme sırasında kromozomal segregasyonu bozar ve DNA kırıklarını artırır; bu da sperm sayısında azalma ve morfolojik anormalliklerde artış ile sonuçlanır.

Epididimal maturasyon, spermatozoonun fertilizasyon yeteneğini kazanmasında kritik bir basamak olup burada zar bütünlüğünün korunması, motilitenin kazanılması ve akrozom reaksiyonuna hazırlık gerçekleşir. Epididim epitelinden salgılanan proteinler, antioksidan enzimler ve lipid düzenleyici faktörler, spermin zar stabilitesi ve fonksiyonel olgunluğunda önemli rol oynar. Ağır metaller bu süreci özellikle lipid peroksidasyonu üzerinden bozarak epididimal epitelde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Deneysel çalışmalarda alüminyum maruziyetinin epididim epitelinde dejenerasyon ve oksidatif stres kaynaklı DNA hasarı oluşturduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, bakır birikimi epitel hücrelerinin antioksidan kapasitesini azaltmakta, bu da sperm zar akışkanlığının ve fonksiyonel bütünlüğün bozulmasına yol açmaktadır. Ayrıca hayvan modellerinde, Cu toksisitesi epididimde epitel hücre hasarı, lümen daralması ve spermatozoon dejenerasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu değişiklikler, spermatozoanın hareket yeteneğini kazanmasını ve akrozom reaksiyonuna hazırlanmasını engelleyerek fertilizasyon kapasitesini ciddi şekilde sınırlar.

Sperm fonksiyonunun en önemli göstergeleri arasında motilite, akrozom bütünlüğü ve DNA stabilitesi yer alır ve bu parametreler ağır metal toksisitesinden doğrudan etkilenmektedir. Kadmiyum ve kurşun, mitokondriyal fonksiyonları bozarak ATP üretimini azaltır, bunun sonucunda sperm motilitesinde belirgin düşüş gözlenir. Cıva, özellikle metilcıva formunda, plazma membranındaki sülfhidril gruplarına bağlanarak zar geçirgenliğini bozar ve

akrozom reaksiyonu için gerekli enzimlerin salınımını engeller. Ayrıca insan çalışmalarında cıva maruziyeti ile artmış DNA fragmentasyonu arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. Bunun yanında alüminyum, sperm hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine neden olarak lipid peroksidasyonu ve DNA hasarını tetikler; bu da hem motiliteyi hem de akrozomal bütünlüğü bozar. Bakır ise fizyolojik seviyelerde sperm fonksiyonları için gerekli olsa da toksik düzeylerde oksidatif stresi artırarak mitokondriyal membran potansiyelini zayıflatır ve bunun sonucunda hem sperm hareketliliği azalır hem de DNA bütünlüğü bozulur.

Sonuç olarak ağır metaller spermatogenezin her aşamasını bozarak sperm üretimini azaltır, epididimal maturasyonu engelleyerek fonksiyonel kapasiteyi düşürür ve spermatozoonun döllenme yeteneğini sınırlayan moleküler hasarlar oluşturur. Bu çok katmanlı etkileşim hem infertilite hem de döl veriminde azalma şeklinde klinik sonuçlara dönüşür.

3.5. Klinik Bulgular ve Veteriner Sahadaki Yansımalar

Ağır metallerin erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri, laboratuvar ortamında moleküler ve histopatolojik düzeyde ayrıntılı olarak gösterilse de veteriner sahada bu etkiler çoğunlukla döl veriminde azalma, sperm kalitesinde bozulma ve hormon profillerindeki düzensizlikler ile tanınır. Bu belirtiler klinisyenlerin sık karşılaştığı fakat çoğu zaman neden-sonuç ilişkisini doğrudan kurmakta zorlandığı tablolardır. Sığırlarda ve koyunlarda ağır metal maruziyeti, özellikle endüstriyel bölgelerde veya maden işletmelerine yakın alanlarda otlayan sürülerde belirginleşir. Bu hayvanlarda boğa spermatogramlarında motilite azalması, anormal morfoloji oranlarında artış, ejakülat hacminde azalma ve libido kaybı sık rapor edilen bulgulardır. Çoğu zaman bu bulgulara eşlik eden testosteron düzeyinde düşüş ve luteinizan hormon ile testosteron arasındaki fizyolojik dengenin bozulması, klinik değerlendirmeyi destekler.

Atlarda (özellikle aygırlarda) ağır metallerin etkileri daha çok subfertilite şeklinde ortaya çıkar. Ejakülat hacminin normal olmasına rağmen, sperm konsantrasyonunun ve progresif motilitenin düşük olması tipiktir. Bunun sonucunda gebelik oranlarında belirgin azalma gözlenir. Kronik maruziyetlerde epididimal matürasyon bozuklukları nedeniyle ejakülatta yüksek plazma damla oranı, üreme performansının değerlendirilmesinde önemli bir bulgu olabilir.

Pet hayvanlarında (özellikle köpek ve kedilerde), ağır metal maruziyetleri genellikle subklinik infertilite şeklinde ortaya çıkar. Bu hayvanlarda semen analizinde klasik parametreler çoğu zaman normal sınırlarda olabilir; ancak ileri testlerde, örneğin sperm DNA fragmentasyon indeksinde artış veya oksidatif stres belirteçlerinde yükseliş dikkat çekicidir. Bu nedenle, özellikle açıklanamayan

infertilite vakalarında, ağır metal maruziyeti klinik değerlendirmeye dahil edilmelidir.

Klinik bulgular yalnızca erkek hayvanlarla sınırlı değildir. Çiftlik düzeyinde ağır metal birikimi, populasyon bazında döl verimi oranlarının düşmesi, abortus insidansının artması ve sürü yenilenmesinde gecikmeler şeklinde yansır.mVeteriner hekimler için en kritik nokta, bu bulguların spesifik olmaması ve kolaylıkla enfeksiyöz hastalıklarla ya da beslenme yetersizlikleriyle karıştırılabilmesidir. Bu nedenle çevresel anamnez, su ve yem analizleri, eser element ölçümleri ve gerektiğinde biyomarker testleri tanıda büyük önem taşır.

Sonuç olarak, ağır metallerin erkek üreme sistemi üzerindeki etkileri sahada çoğunlukla non-spesifik klinik tablolarla kendini gösterir. Ancak detaylı anamnez, çevresel risk faktörlerinin sorgulanması ve ileri üreme biyolojisi testlerinin kullanılmasıyla bu vakaların doğru tanısı konabilir. Bu bilgi, yalnızca akademik araştırmalar için değil, aynı zamanda saha pratiğinde fertilitite sorunlarının çözümünde de vazgeçilmezdir.

4.Embriyonal ve Fetal Gelişim Üzerine Etkiler (Teratojenik Etkiler)

Embriyonal ve fetal dönem, organizmanın dış etkenlere karşı en duyarlı olduğu gelişim basamaklarını temsil eder. Bu süreçte organogenez, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve epigenetik düzenlemeler eşzamanlı olarak işler. Ağır metallerin toksik etkileri ise bu hassas dengeleri bozarak embriyo ve fetüste kalıcı hasarlara yol açabilmektedir. Plasenta çoğu zararlı maddenin geçişini sınırlandırırsa da, kurşun, cıva ve metilcıva gibi metaller plasental taşıyıcı proteinler aracılığıyla fetüse kolaylıkla ulaşır. Kadmiyum çoğunlukla plasentada birikir, ancak yüksek maruziyetlerde bariyer kapasitesi aşılar ve fetüs etkilenir. Alüminyum ve bakır da plasentada depolanabilir; bakır fizyolojik düzeylerde gelişim için gerekli olsa da aşırı miktarları embriyo toksisitesine neden olabilir. Bu süreçlerin sonunda plasental damar gelişimi bozulur, fetüs yeterli oksijen ve besinden mahrum kalır ve intrauterin hipoksi ortaya çıkar.

Organogenez döneminde ağır metallerin teratojenik potansiyeli belirginleşir. Örneğin, prenatal kadmiyum maruziyeti ile nöral tüp defektleri arasındaki ilişki, insanlarda yapılan çalışmalar ve deneysel model verileriyle desteklenmiştir. Kurşun maruziyetinin kardiyak septal defektler ve iskelet gelişiminde ossifikasyon bozukluklarıyla ilişkili olabileceği embriyo modellerinde gösterilmiştir. Cıva, özellikle metilcıva formunda, güçlü bir nöroteratojen olarak öne çıkar; Minamata felaketinde doğan çocuklarda serebellar hipoplazi, spastisite ve bilişsel bozuklukların gözlenmesi bu etkinin dramatik bir örneğini oluşturur. Ayrıca gestasyonel alüminyum maruziyeti, gelişmekte olan kemik dokularında mineralizasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiş; bu da iskelet anomalileri riskini

artırabileceği belirtilmiştir. Aşırı bakır maruziyeti de hepatik gelişim bozuklukları ile ilişkilendirilebilir.

Bu doğrudan yapısal bozuklukların yanı sıra ağır metallerin epigenetik düzeyde de etkiler gösterdiği bilinmektedir. Kurşun ve kadmiyum maruziyeti, DNA metilasyon düzenlerinde değişikliklere yol açarak insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) eksenini baskılamakta, bu da intrauterin büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Cıva histon asetilasyonunu azaltarak nöronal gelişimde görevli genlerin ifadesini engellerken, alüminyum mikroRNA profillerini değiştirerek sinir sistemi gelişimini sekteye uğratabilmektedir. Bu epigenetik değişimlerin önemli bir boyutu da transgenerasyonel etkileridir; yani maruziyet yalnızca doğan yavruyu değil, gelecek nesilleri de etkileme potansiyeline sahiptir.

Çiftlik koşullarında bu mekanizmaların sonuçları çoğunlukla embriyonik kayıplar, abortlar, düşük doğum ağırlığı, malformasyonlar ve neonatal canlılıkta azalma şeklinde karşımıza çıkar. Sığırlarda endüstriyel bölgelerde otlayan sürülerde abortus oranlarının yükseldiği ve bu tablonun kadmiyum ile kurşun düzeyleriyle paralel seyrettiği gösterilmiştir. Buzağılarda düşük doğum ağırlığı ve yaşam gücünde azalma sık gözlenen bir bulgudur. Kümes hayvanlarında kurşun ve kadmiyum maruziyeti, yumurta kabuğunun incelmeye ve kuluçka başarısının azalmasına yol açarak hem embriyo kaybını artırmakta hem de çıkan civcivlerin canlılığını düşürmektedir. Balık ve amfibilerde metilcıva, larvaların yüksek mortalite ve deformite oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Pet hayvanlarında prenatal metal maruziyetleri çoğu kez subklinik seyreder; yavrularda nörolojik bozukluklar, motor koordinasyon sorunları ve davranışsal anomalilerle kendini gösterebilir. Koyunlarda çevresel ağır metal maruziyeti sonucu doğan kuzularda büyüme performansında azalma ve neonatal mortalite oranlarında artış bildirilmiştir.

Sonuç olarak ağır metaller, embriyonal ve fetal gelişim sürecinde plasental bariyeri aşarak doğrudan toksik, oksidatif ve epigenetik mekanizmalar üzerinden kalıcı bozukluklara neden olmaktadır. Bu bozukluklar yalnızca gebelik kayıpları ve konjenital anomalilerle sınırlı kalmaz, aynı zamanda doğan yavruların sağkalımını, büyüme hızını ve davranışsal gelişimini de etkileyerek türlerin uzun vadeli verimliliğini tehdit eder. Veteriner hekimler için bu etkilerin tanınması, çevresel anamnezlerin dikkatle alınması ve biyobelirteç testlerinin uygulanması, infertilite ve gelişim bozukluğu vakalarının doğru yönetiminde kritik önem taşır.

Kaynaklar

- Aitken, R. J., Smith, T. B., Jobling, M. S., Baker, M. A., & De Iuliis, G. N. (2014). Oxidative stress and male reproductive health. *Asian Journal of Andrology, 16*(1), 31–38. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122203>
- Ali, M. M., Murthy, R. C., & Chandra, S. V. (2019). Chronic aluminium administration causes sperm abnormalities and testicular damages in rats. *Biological Trace Element Research, 192*(1), 41–50. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-1633-5>
- Basak, S., Sarkar, A., & Mathur, R. (2017). Epigenetic mechanisms in metal toxicity: A review. *Current Opinion in Toxicology, 6*, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.09.001>
- Bhardwaj, J. K., Saraf, P., Kumari, P., & Kumari, R. (2024). Cadmium-induced reproductive toxicity: Mechanisms and ameliorative strategies. *Reproductive Toxicology, 120*, 108278. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108278>
- Bires, J., Maracek, I., Bartko, P., & Weissová, T. (1995). Effects of environmental pollutants on the health of sheep in industrial regions. *Science of the Total Environment, 175*(3), 245–250. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(95\)04955-0](https://doi.org/10.1016/0048-9697(95)04955-0)
- Bose-O'Reilly, S., McCarty, K. M., Steckling, N., & Lettmeier, B. (2010). Mercury exposure and children's health. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, 40*(8), 186–215. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2010.07.002>
- Burger, J., & Gochfeld, M. (2005). Heavy metals in commercial fish in New Jersey. *Environmental Research, 99*(3), 403–412. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.02.001>
- Clarkson, T. W., & Magos, L. (2006). The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology, 36*(8), 609–662. <https://doi.org/10.1080/10408440600845619>
- Crump, K. L., & Trudeau, V. L. (2009). Mercury-induced reproductive impairment in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry, 28*(5), 895–907. <https://doi.org/10.1897/08-151.1>
- Džugan, M., & Lis, M. (2011). Effect of cadmium injected in ovo on hatching results and the activity of plasma hydrolytic enzymes in newly hatched chicks. *Acta Veterinaria Hungarica, 59*(2), 229–237. <https://doi.org/10.1556/AVet.59.2011.2.8>
- Ekici, M., Ateş, M. B., Baş-Ekici, H., & Özgür, A. (2024). Effect of dexpanthenol on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity: a histological and molecular study in rats. *Reproductive BioMedicine Online*, 48(5), 103778. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103778>

- Garcia-Niño, W. R., & Pedraza-Chaverri, J. (2014). Protective effect of natural antioxidants against cadmium-induced toxicity in male reproductive system: A review. **Toxicology*, 322*, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.04.004>
- Hatipoglu, D., Ates, M. B. & Bodu, M. Protective effects of Nigella sativa oil against bisphenol A-induced testicular toxicity in rats. *Medycyna Weterynaryjna-Veterinary Medicine-Science Pract.* 79, 28–35. <https://doi.org/10.21521/mw.6719> (2023).
- Henriques, M. C., Loureiro, S., Fardilha, M., & Herdeiro, M. T. (2019). Exposure to mercury and human reproductive health: A systematic review. **Reproductive Toxicology*, 85*, 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.02.010>
- Herman, S., Butterworth, M. B., & Zeitlin, S. O. (2020). Regulation of copper homeostasis in male gonads: Implications for fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9053. <https://doi.org/10.3390/ijms21239053>
- Ikenaka, Y., Nakayama, S. M., Muzandu, K., Choongo, K., Teraoka, H., Mizuno, N., ... & Ishizuka, M. (2013). Heavy metal contamination of soil and sediment in Zambia. **African Journal of Environmental Science and Technology*, 7*(9), 816–824. <https://doi.org/10.5897/AJEST2013.1556>
- Khushboo, M., Khan, P. K., & Jahan, S. (2018). L-carnitine ameliorates copper-induced testicular toxicity by improving antioxidant status and regulating apoptosis in rats. *Andrologia*, 50(10), e13118. <https://doi.org/10.1111/and.13118>
- Kumar, N., Sharma, V., & Rawat, P. (2020). Copper toxicity and male reproduction: Understanding copper homeostasis in spermatogenesis. **Biological Trace Element Research*, 197*(2), 307–319. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01977-8>
- Li, Y., Chen, S., Zhou, Y., Zhao, X., & Ma, J. (2021). Long-term copper exposure induces oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in testis. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(36), 50974–50986. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14853-y>
- Massányi, P., Massányi, M., & Lukáč, N. (2020). Effects of cadmium, lead, and mercury on the structure and function of reproductive organs. **Toxics*, 8*(4), 94. <https://doi.org/10.3390/toxics8040094>
- Menkes, J. H. (2011). Menkes disease and Wilson disease: Disorders of copper transport. In K. F. Swaiman (Ed.), **Swaiman's Pediatric Neurology** (pp. 1691–1702). Elsevier.

- Mukherjee, A. G., Pandey, R. S., & Chattopadhyay, A. (2022). Heavy metal/metalloid-induced reproductive toxicity: Mechanisms and preventive strategies. **Toxicology Letters*, 361*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.03.010>
- Radwan, M., Jurewicz, J., Sobala, W., Brzeźnicki, S., & Hanke, W. (2016). Exposure to environmental mercury and sperm DNA quality. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 29*(6), 1017–1026. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.00619>
- Senut, M. C., Cingolani, P., Sen, A., Kruger, A., Shaik, A., Hirsch, H., ... & Ruden, D. M. (2012). Epigenetics of early-life lead exposure and effects on brain development. **Epigenomics*, 4*(6), 665–674. <https://doi.org/10.2217/epi.12.58>
- Shen, L., Jiang, Y., & Ma, Y. (2022). Cadmium and reproductive toxicity: Mechanisms, prevention, and mitigation. **Environmental Pollution*, 300*, 118986. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.118986>
- Shubina, O. S., Shubina, L. S., & Makogon, M. M. (2016). Reproductive toxicity of lead: Morphological aspects. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 161*(2), 259–262. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3377-1>
- Si, G., Chen, C., & Xu, Y. (2020). Cadmium impairs spermatogenesis through disrupting the blood–testis barrier and inducing apoptosis in rats. **Environmental Toxicology and Pharmacology*, 80*, 103450. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103450>
- Skalická, M., Venglovský, J., Kočíšová, A., & Ondrašovičová, O. (2008). Influence of chromium and cadmium addition on quality of Japanese quail eggs. **Acta Veterinaria Brno*, 77*(4), 503–508. <https://doi.org/10.2754/avb200877040503>
- Slivkova, J., Popelková, M., Massányi, P., Danko, J., & Roychoudhury, S. (2009). Cadmium-induced changes in reproductive organs and reproduction of female rats. **Animal Reproduction Science*, 112*(1–2), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.04.014>
- Verma, R., Gupta, R., & Verma, S. K. (2018). Detrimental impacts of heavy metals on animal reproduction: A review. **Journal of Entomology and Zoology Studies*, 6*(6), 27–30.
- Yamamoto, F. Y. (2012). Cadmium effects on early development of chick embryos. **Journal of Applied Toxicology*, 32*(6), 454–460. <https://doi.org/10.1002/jat.1738>
- Yumoto, S., Nagai, H., Matsuzaki, H., & Matsumura, H. (2000). Aluminium neurotoxicity in embryos and fetuses. **Brain Research Bulletin*, 52*(2), 175–179. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00244-5](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00244-5)

8. Bölüm

Metallerin Genetik ve Epigenetik Mekanizmalar Üzerine Etkileri

Burcugül ALTUĞ¹

1. Genotoksisite: DNA Bütünlüğüne Yönelik Tehditler

1. 1. Doğrudan ve Dolaylı DNA Hasarı

Metaller, biyolojik sistemlerde birikme eğilimi gösteren ve hücrese düzeyde çok yönlü toksik etkiler oluşturabilen inorganik bileşiklerdir. Bu metaller çevresel maruziyet yoluyla organizmaya girerek serbest iyon hâline dönüşür ve genetik materyalin bütünlüğünü tehdit eder. Son yirmi yılda yapılan çalışmalar, demir (Fe), bakır (Cu), kobalt (Co) ve krom (Cr) gibi redoks aktif metallerin redoks döngüsü reaksiyonlarına katılarak süperoksit anyon radikali (O_2^-), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve nitrik oksit (NO) gibi reaktif radikallerin oluşumuna neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu reaktif türler, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein modifikasyonları yoluyla oksidatif strese bağlı çok sayıda patolojik süreci başlatır.

Oksidatif stresin artışı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, ateroskleroz ve nörolojik bozukluklar (örneğin Alzheimer ve Parkinson hastalıkları) gibi kronik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynar. Redoks inaktif metaller olan kadmiyum (Cd), arsenik (As) ve kurşun (Pb), sülfidril gruplarına bağlanarak hücrese antioksidan savunmayı zayıflatır ve özellikle glutatyonun tükenmesine yol açar. Bu durum, dolaylı yoldan oksidatif DNA hasarını artırır ve mutasyon birikimini kolaylaştırır.

Redoks inert metallerden çinko (Zn), oksidatif stresle savaşta istisnai bir role sahiptir. Zn, DNA onarımında görevli proteinlerin yapısal bileşenlerinden biri olup, eksikliği DNA tamir süreçlerini bozarak genetik bütünlüğün kaybına yol açabilir. Ayrıca bağışıklık sistemi fonksiyonları ve nöroprotektif mekanizmalar açısından da kritik öneme sahiptir. Metal kaynaklı serbest radikal üretimi, hücredeki antioksidan savunma kapasitesiyle yakından ilişkilidir. Askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini), flavonoidler, karotenoidler ve glutatyon (GSH) gibi düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar, metal iyonlarını şelatlayarak (metal iyonlarını bağlayıp onların ROS üretimini tetikleme kapasitesini

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik AD, ORCID:0000-0003-4460-8467

engelleyerek) reaktif oksijen türlerinin oluşumunu sınırlayabilir. Günümüzde hem şelat oluşturunca hem de serbest radikal temizleyici özellik gösteren çift fonksiyonlu antioksidanların geliştirilmesi, metal kaynaklı oksidatif stresin azaltılmasında umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Dikkat çekici biçimde, oksidatif strese karşı koruyucu enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz da aktif bölgelerinde metal iyonları içermektedir. Bu durum, metallerin biyolojik sistemlerdeki işlevinin yalnızca toksisite ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda hücrel redoks dengesinin korunmasında da rol oynadığını göstermektedir. Sonuç olarak hem redoks aktif hem de redoks inaktif metallerin neden olduğu serbest radikal üretimi, genetik ve epigenetik mekanizmalar üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir.

Ağır metal iyonları, DNA ile doğrudan etkileşerek çift zincir kırıkları, tek zincir kopmaları veya çapraz bağ oluşumları gibi genotoksik olaylara yol açabilir. Bu tür fiziksel bozulmalar, genlerin doğru şekilde okunmasını engelleyerek mutasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Örneğin, arsenik iyonlarının DNA üzerinde fosfat gruplarına bağlanarak zincir kararlılığını azalttığı ve replikasyon sürecinde hatalara neden olduğu belirlenmiştir.

Doğrudan hasarın yanı sıra ağır metallerin en önemli genotoksik etkilerinden biri de dolaylı yoldan, yani oksidatif stres aracılığıyla gerçekleşir. Metal iyonları hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak DNA bazlarında oksidatif modifikasyonlara yol açar. Özellikle guanin bazının oksidasyonu sonucu oluşan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), metal kaynaklı oksidatif DNA hasarının en bilinen biyobelirteçlerinden biridir.

Ağır metallerin neden olduğu oksidatif stres, sadece DNA'yı değil, nükleer proteinleri ve histonları da etkileyerek kromatin yapısında bozulmalara yol açar. Bu durum, DNA onarım enzimlerinin erişimini kısıtlayarak genetik bütünlüğün korunmasını daha da zorlaştırır. Ayrıca, hücrel antioksidan savunma sistemlerinin (örneğin glutatyon, süperoksit dismutaz) metal iyonları tarafından inhibe edilmesi, hasarın derinleşmesine neden olur.

Ağır metallerin hücre düzeyindeki toksik etkileri yalnızca DNA ile sınırlı değildir; bu metaller aynı zamanda mitokondriyal fonksiyon bozukluklarına, protein katlanma hatalarına ve hücre zarında iyon dengesizliğine de neden olabilir. Metal iyonlarının özellikle mitokondri elektron taşıma zincirinde birikmesi, elektron sızıntısına ve aşırı reaktif oksijen türü (ROS) üretimine yol açar. Bu süreçte mitokondriyal DNA (mtDNA), histon korumasından yoksun olması nedeniyle nükleer DNA'ya göre çok daha savunmasız hâle gelir. Ayrıca, Cd ve Pb gibi metallerin sülfidril gruplarına yüksek afinite göstermesi, birçok enzimin aktif bölgesinde yapısal bozulmalara neden olarak enerji metabolizmasını sekteye uğratar. Bu olayların sonucunda hücrede apoptoz veya

nekroz gelişebilir; uzun süreli maruziyet durumlarında ise genetik mutasyonlar ve kromozomal anormallikler birikerek karsinogenez süreci tetiklenir. Dolayısıyla ağır metal toksisitesi, hücrel enerji dengesinin, redoks homeostazının ve genetik bütünlüğün bozulması yoluyla sistematik bir biyolojik stres yanıtı oluşturur. Güncel çalışmalar, kadmiyum maruziyetinin ROS üretimini tetikleyip Nuclear Factor kappa B (NF-Kb) aracılığıyla pro-inflamatuar sitokinleri artırarak genotoksositeye yol açtığını göstermektedir. Sonuç olarak, ağır metaller DNA'ya hem doğrudan bağlanarak hem de ROS üretimi üzerinden dolaylı biçimde zarar verir. Bu hasarların birikimi, mutasyon oluşumunu kolaylaştırarak hücre döngüsü kontrolünü bozar ve uzun vadede karsinogenez gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, oksidatif stres ve DNA hasarı sinyalleri hücrel apoptoz ve nekroz mekanizmalarını tetikleyerek dokuların bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozabilir. Ağır metallerin neden olduğu genotoksik etkiler, kromozomal anormallikler, genomik instabilite ve epigenetik değişikliklerle birleştiğinde, organizmanın onarım kapasitesini aşarak kronik hastalık ve inflamasyon riskini artırır. Bu bağlamda, metal maruziyeti yalnızca kanser riskiyle sınırlı kalmayıp, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar ve metabolik hastalıklar gibi sistemik patolojiler için de kritik bir tehdit oluşturur. Güncel çalışmalar, metal kaynaklı ROS üretiminin inflamasyon yoluyla da genetik hasarı tetikleyebileceğini göstermekte ve bu durum, toksik maruziyetlerin biyolojik etkilerinin çok katmanlı olduğunu ortaya koymaktadır.

1.2. DNA Onarım Sistemlerinin Engellenmesi

Ağır metaller, DNA onarım sistemlerini doğrudan inhibe ederek genetik materyalin kalıcı hasar almasına ve dolayısıyla hücrel fonksiyonların bozulmasına yol açar. Bu metallerin etkisi, yalnızca DNA'ya doğrudan zarar vermekle sınırlı kalmaz; aynı zamanda hücrenin kendi DNA onarım mekanizmalarını da hedef alır, bu da genetik stabilitenin kaybına ve kanser gibi hastalıkların gelişimine zemin hazırlar.

1.2.1. Ağır Metallerin DNA Onarım Enzimlerine Etkisi

Ağır metaller, DNA onarım enzimlerinin fonksiyonlarını bozarak bu süreçleri engeller. Örneğin, kadmiyum (Cd), DNA ligaz ve polimeraz gibi enzimlerin aktif bölgelerine bağlanarak baz eksizyon tamiri (BER) ve nükleotid eksizyon tamiri (NER) süreçlerini yavaşlatabilir veya durdurabilir. Arsenik (As), epigenetik modifikasyonlar yoluyla onarım genlerinin ekspresyonunu baskılar ve böylece homolog rekombinasyon kapasitesini azaltır. Bu bozulmalar, DNA'da biriken mutasyonların kalıcı hale gelmesine ve genomik instabilitenin artmasına neden olur.

1.2.2. Hücresel Stres Yanıtlarının Bozulması

Ağır metaller, hücresel stres yanıtlarını etkileyerek DNA onarım süreçlerini olumsuz yönde etkiler. Özellikle tumor protein 53 (p53), (ataxia-telangiectasia mutated (ATM) ve ATM- and Rad3-Related (ATR) gibi hücresel stres sensörlerinin inhibisyonu, DNA hasarına yanıt olarak hücre döngüsünü durdurma veya apoptozu tetikleme yeteneğini kısıtlar. Bu durum, onarım mekanizmalarının engellenmesiyle birleşerek mutasyon birikimini hızlandırır ve uzun vadede karsinogenez, kanser türlerinde progresyon ve diğer genetik hastalık risklerini artırır. Ağır metallerin neden olduğu genotoksik etkiler, kromozomal anormallikler, genomik instabilite ve epigenetik değişikliklerle birleştiğinde, organizmanın onarım kapasitesini aşarak kronik hastalık ve inflamasyon riskini artırır. Bu bağlamda, metal maruziyeti yalnızca kanser riskiyle sınırlı kalmayıp, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar ve metabolik hastalıklar gibi sistemik patolojiler için de kritik bir tehdit oluşturur.

1.3 Güncel Bulgular ve Klinik Yansımalar

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ağır metallerin DNA onarım sistemlerini inhibe ederek genetik materyalin kalıcı hasar almasına ve dolayısıyla hücresel fonksiyonların bozulmasına yol açtığını ortaya koymaktadır. Özellikle arsenik (As) ve kadmiyum (Cd) gibi metaller, DNA onarım enzimlerinin ekspresyonunu baskılayarak bu süreçleri olumsuz etkiler. Örneğin, kadmiyum maruziyeti, nucleotide excision repair yolak (ERCC1) ve the base excision repair yolak (XRCC1) gibi nükleotid ve baz eksizyon tamiri (NER ve BER) yolaklarında görevli proteinlerin ekspresyonunu azaltır ve bu da DNA hasarının birikmesine yol açar. Arsenik ise, özellikle Breast Cancer 1 (BRCA1) gibi genetik onarımda kritik rol oynayan proteinlerin fonksiyonlarını bozarak homolog rekombinasyon yoluyla DNA çift sarmal kırıklarının onarımını engeller.

Bu metallerin etkisi yalnızca DNA onarımını değil, aynı zamanda hücresel stres yanıtlarını da bozar. Kadmiyum, p53 ve NF- κ B gibi hücresel stres sensörlerinin aktivitesini inhibe ederek hücre döngüsü kontrolünü zayıflatır ve apoptoz mekanizmalarını engeller. Bu durum, DNA hasarının onarılamamasına ve genomik instabilitenin artmasına neden olur. Ayrıca, arsenik ve kadmiyum gibi metallerin neden olduğu oksidatif stres, DNA onarım süreçlerini doğrudan etkiler. Bu metaller, ROS üretimini artırarak DNA bazlarına zarar verir ve onarım enzimlerinin işlevini bozar. Bu mekanizmalar, kanser gelişimi ve diğer genetik hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar.

2. Epigenetik Düzenleme ile Gen İfadesinin Değişimi

2.1. DNA Metilasyon Kalıplarının Bozulması

Ağır metal maruziyeti, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir epigenetik mekanizma olan DNA metilasyon kalıplarını önemli ölçüde etkiler. Özellikle CpG adacıkları üzerindeki metilasyon değişimleri, tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına veya onkogenlerin aktivasyonuna yol açarak kanser gelişiminde rol oynayabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, arsenik, kadmiyum ve kurşun gibi metallerin DNA metiltransferaz (DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B) enzimlerinin aktivitesini değiştirerek hipermetilasyon veya hipometilasyon paternleri oluşturduğunu göstermiştir.

Moleküler düzeyde, bu metallerin DNMT aktivitesini doğrudan etkilediği veya S-adenosilmetiyonin (SAM) düzeylerini değiştirerek dolaylı biçimde metilasyon tepkimelerini bozduğu bildirilmiştir. Örneğin kadmiyum, DNMT enzimlerinin ekspresyonunu artırarak hücre döngüsü baskılayıcı p16 ve p21 genlerinde aşırı metilasyon oluşturur. Bu süreç, DNA onarım genlerinin susturulmasına neden olarak hücrel stres yanıtını zayıflatır ve mutasyon birikimini kolaylaştırır.

Epidemiyolojik çalışmalar da bu mekanizmaları doğrulamaktadır. Endüstriyel bölgelerde yaşayan ve metal maruziyeti yüksek bireylerde Cyclin-dependent kinase inhibitor 2 A (CDKN2A), MutL homolog 1 (MLH1) ve Insulin-Like Growth Factor 2 (IGF2) gibi genlerde metilasyon farklılıkları tespit edilmiştir. Bu epigenetik değişikliklerin, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve karsinogenez süreçleriyle doğrudan bağlantılı olduğu öne sürülmektedir.

Özellikle prenatal dönemlerdeki maruziyetler kalıcı epigenetik yeniden programlamalara yol açabilir. Plasenta ve göbek kordonu DNA'sında yapılan analizlerde, arsenik ve kurşun düzeyleriyle ilişkili hipometilasyon profilleri gözlenmiştir. Bu da ağır metal toksisitesinin yalnızca yetişkin dönemde değil, erken gelişim evrelerinde bile epigenetik miras bırakabileceğini düşündürmektedir.

2.2. Histon Modifikasyonları

Ağır metallerin epigenetik düzenleme üzerindeki bir diğer önemli etkisi, DNA'nın etrafına sarıldığı histon proteinlerinde meydana gelen post-translasyonel modifikasyonlardır. Bu modifikasyonlar (örneğin asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon), kromatin yapısını gevşeterek veya sıkılaştırarak genlerin okunabilirliğini değiştirir.

Kadmiyum, kurşun ve krom gibi metallerin, özellikle H3K9me2 ve H3K27me3 gibi baskılayıcı metilasyon işaretlerini artırdığı, buna karşılık H3K9ac düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, DNA onarım, apoptoz ve

hücre döngüsüyle ilişkili genlerin susturulmasına yol açar. Örneğin altı değerlikli krom (Cr(VI)) iyonlarının p16 ve p21 gen promotörlerinde H3K9me3 artışına neden olarak transkripsiyonu baskıladığı tespit edilmiştir. Ayrıca, bazı ağır metaller histon asetiltransferaz (HAT) ve deasetilaz (HDAC) enzimlerinin aktivitesini değiştirerek, kromatin mimarisinde uzun süreli değişiklikler meydana getirir. Bu değişiklikler, hücre bölünmeleri boyunca sürdürülebilir olup kalıtsal epigenetik hafıza oluşturabilir.

Son olarak, çevresel toksinlere bağlı histon modifikasyonlarının nörolojik ve metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Özellikle çevresel metal toksisitesinin H3K27me3 ve H4K16ac gibi histon işaretlerini değiştirerek nöroinflamasyonu ve oksidatif stres yanıtını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, histon modifikasyonları ağır metal toksisitesinin epigenetik mekanizmalarından ikinci önemli kolu olarak ele alınmalıdır; metilasyon gibi birincil süreçle birlikte düşünülerek değerlendirildiğinde gen ifadesi üzerindeki kapsamlı etkisi açığa çıkar.

3. Gelişimsel ve Kalıtsal Etkiler

3.1. Gelişimsel Programlama

Anne rahminde (*in utero*) karşılaşılan ağır metal maruziyeti, bireyin yaşamının ilerleyen dönemlerinde sağlık risklerini artıran epigenetik ve genetik yeniden programlamalara yol açabilir. Bu bağlamda, gelişimsel programlama teorisi — embriyo-fetal dönemde gerçekleşen çevresel etkilerin kalıcı biyolojik değişimlerle sonuçlanabileceği görüşü — ağır metaller için geçerli bir paradigmadır. Özellikle fetal dokuların hızla bölündüğü ve farklılaşma süreçlerinin yoğun olarak yaşandığı ilk trimester döneminde maruz kalınan metaller, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA ekspresyonu gibi epigenetik mekanizmaları etkileyerek uzun vadeli hasarlara zemin hazırlayabilir.

Örneğin, bir doğum kohortu çalışmasında anne adaylarının ilk trimesterdeki kadmiyum (Cd) ve kurşun (Pb) düzeyleri ile doğum sonrası bebeklerin göbek kordonu kanında ölçülen DNA metilasyon değişimleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır: Pb düzeyi yüksek olan annelerin bebeklerinde CASP8 geninde azalmış metilasyon gözlenmiş ve bu etkinin orta çocukluk dönemine kadar devam ettiği bildirilmiştir. Bu tip bulgular, *in utero* ortamının epigenetik olarak “programlanabileceğini” ve metallerin bu süreci bozabileceğini göstermektedir. Bu şekilde oluşan epigenetik değişimler, kritik organ sistemlerinin gelişimini bozarak yaşam boyu sağlık sorunlarına yatkınlık artırabilir.

Gelişimsel programlamanın ikinci boyutu, ağır metallerin fetusa ulaşarak organ ve doku seviyesinde yapısal ve işlevsel bozulmaya neden olmasıdır.

Örneğin böbrek ve karaciğer gibi yapıların fetal dönem boyunca geliştiği ve bu süreçlerin duyarlı olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada, gebelik sırasında maruz kalınan metal karışımlarının (As, Cd, Hg, Pb dahil) ergenlik döneminde böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur; bu ilişki epigenetik aracılı süreçlerle açıklanmıştır. Bebeklik döneminde düşük doğum ağırlığı, küçük baş çevresi gibi göstergelerle başlayan bu yolda, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının devreye girmesiyle kronik hastalık riski artabilir.

Üçüncü önemli nokta, bu programlanmış epigenetik değişimlerin kuşaklar arası aktarım potansiyeli taşımasıdır. Yani anne rahminde maruz kalan bir bireyin, kendi üreme hücrelerinde de epigenetik izler taşıması ve sonraki kuşaklara geçebilmesi mümkündür. Hayvan modellerinde, gestasyon sırasında yüksek doz kadmiyum maruziyetinin F1 kuşağında metilasyon profillerinde değişim ve F2 kuşağında fenotipik etkiler ürettiği gösterilmiştir. Böylece çevresel ağır metal yükü yalnızca doğrudan maruz kalan bireyi değil, toplumdaki bir sonraki nesli de etkileyebilir. Bu durum halk sağlığı açısından, maruziyeti önleme stratejilerinin kuşaklar boyu düşünülmesini gerektirir.

Dördüncü olarak, gelişimsel programlama sürecinde kritik zaman pencereleri (windows of susceptibility) vardır. Yeni araştırmalar, özellikle organogenez sürecinin yoğunlaştığı 5–20. gebelik haftaları arasında ağır metallerin etkisinin en yüksek olduğunu göstermektedir; bu dönemde maruz kalınan metallerde DNA metilasyonunda daha büyük kaymalar gözlemlenmiştir. Ayrıca, erkek ve kız fetüslere etkilerin farklı olabileceği cinsiyete özgü epigenetik yanıtlar elde edilen veriler arasında yer almaktadır. Bu nedenle prenatal değerlendirme ve müdahaleler zamanında yapılmalıdır.

Sonuç olarak, gelişimsel programlamanın ağır metallerle kesiştiği bu mekanizma yani *in utero* maruziyeti, epigenetik değişim, yapı-işlev bozulması, uzun vadeli hastalık riski hem biyolojik hem de halk sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, maruziyeti sınırlamak, erken tanı koymak ve epigenetik biyobelirteçler geliştirmek, riski azaltmaya yönelik stratejiler arasında yer almalıdır. Gelişimsel programlama perspektifinden bakıldığında, anne karnındaki ağır metal maruziyeti, genetik veya epigenetik mekanizmalarla iz bırakan değişimlere yol açarak yaşam boyunca sağlık üzerinde kalıcı etkiler yaratabilir. Maruz kalınan metal türü, doz, maruziyet süresi ve fetüsün gelişimsel döneminde bulunma süresi bu etkinin yönünü ve şiddetini belirler. Epigenetik değişimler (DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, mikroRNA değişimleri) bir şekilde gen ekspresyonunu değiştirerek organ sistemlerinin gelişimini bozabilir ve sonunda kronik hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ya da metabolik sendromlar gibi sonuçlara yol açabilir. Ayrıca kuşaklar arası geçiş olasılığı, halk sağlığı politikasında yalnızca bireysel değil

nesiller arası bir sorumluluğu gündeme getirmektedir. Bu nedenle ağır metal maruziyeti yalnızca çevresel bir sorun değil, biyolojik programlamanın bir parçası olarak ele alınmalı; erken yaşam döneminde alınacak önlemler, uzun vadeli sağlığın korumasında belirleyici olabilir. Bu bağlamda, politika yapıcılar, araştırmacılar ve sağlık profesyonelleri birlikte çalışarak erken maruziyeti azaltıcı, epigenetik biyobelirteçleri izleyen ve gelişimsel hassas dönemleri koruyan stratejiler geliştirmelidir.

Ağır metaller, genetik materyale doğrudan bağlanarak DNA zincir kırıkları ve baz modifikasyonları gibi hasarlara yol açmakta, aynı zamanda serbest radikal üretimi üzerinden dolaylı DNA hasarlarını tetiklemektedir. Bu mekanizmalar, hücre döngüsü kontrolünü bozmakta ve mutasyon birikimini hızlandırarak uzun vadede kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyometabolik bozukluklar gibi ciddi patolojik süreçlere katkıda bulunmaktadır.

Epigenetik düzenlemeler açısından, ağır metaller DNA metilasyon paternlerini ve histon modifikasyonlarını değiştirerek gen ifadesini kalıcı şekilde etkileyebilir. Özellikle tümör baskılayıcı genlerin susturulması veya önemli gelişimsel genlerin aktivitesinin bozulması hem somatik hücrelerde hem de prenatal dönemde uzun süreli sağlık risklerine yol açabilmektedir. Bu etkiler, sadece bireysel sağlık üzerinde değil, transjenerasyonel olarak sonraki nesillerin sağlık durumunda da belirleyici olabilmektedir.

Gelişimsel dönemlerde maruziyet, özellikle anne karnındaki organizmada epigenetik programlamayı bozarak, doğum sonrası metabolik ve nörolojik hastalıklara yatkınlığı artırır. Dolayısıyla ağır metal toksisitesi hem genetik hem de epigenetik mekanizmalar üzerinden organizmada çok katmanlı ve kalıcı etkiler yaratır. Bu bulgular, çevresel metal maruziyetinin sınırlandırılmasının, erken dönemde koruyucu önlemlerin ve potansiyel terapötik yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Özetle, ağır metallerin genetik ve epigenetik etkileri, sadece hücresel düzeyde değil, gelişimsel ve kalıtsal boyutlarda da sağlık riskleri oluşturmaktadır. Bu nedenle hem bireysel hem de toplum sağlığı açısından metal maruziyetinin izlenmesi, önlenmesi ve toksisitenin azaltılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

- Ali Hussein, M., Kamalakkannan, A., Valinezhad, K., Kannan, J., Paleati, N., Saad, R., Kajdacsy-Balla, A., & Munirathinam, G. (2024). The dynamic face of cadmium-induced Carcinogenesis: Mechanisms, emerging trends, and future directions. *Current research in toxicology*, 6, 100166. <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2024.100166>
- Badawi, K., El Sharazly, B. M., Negm, O., Khan, R., & Carter, W. G. (2024). Is Cadmium Genotoxicity Due to the Induction of Redox Stress and Inflammation? A Systematic Review. *Antioxidants*, 13(8), 932. <https://doi.org/10.3390/antiox13080932>
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Frontiers in pharmacology*, 12, 643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
- Cassera, E., Ferrari, E., Vignati, D. A. L., & Capucciati, A. (2025). The interaction between metals and catecholamines: oxidative stress, DNA damage, and implications for human health. *Brain research bulletin*, 226, 111366. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111366>
- Chen, C. S., Yuan, T. H., Lu, T. P., Lee, H. Y., Chen, Y. H., Lai, L. C., Tsai, M. H., Chuang, E. Y., & Chan, C. C. (2024). Exposure-associated DNA methylation among people exposed to multiple industrial pollutants. *Clinical epigenetics*, 16(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01705-y>
- Cuyppers, A., Plusquin, M., Remans, T., (2010). Cadmium stress: an oxidative challenge. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 23(5), 927–940. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9329-x>
- Dik, B., Hatipoglu, D., & Ates, M. B. (2024). Potential effects of Resatorvid and alpha lipoic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacology Research & Perspectives*, 12(4), e1222. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/prp2.1222>
- Durmus, H., Burak, A. M., Goktug, S., & Aysegul, B. (2024). Metabolomic modelling and neuroprotective effects of carvacrol against acrylamide toxicity in rat's brain and sciatic nerve. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 51(3), e13841. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1440-1681.13841>

- Elkin, E. R., Higgins, C., Aung, M. T., & Bakulski, K. M. (2022). Metals Exposures and DNA Methylation: Current Evidence and Future Directions. *Current environmental health reports*, 9(4), 673–696. <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00382-4>
- Ekici, M., Ateş, M. B., Baş-Ekici, H., & Özgür, A. (2024). Effect of dexpanthenol on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity: a histological and molecular study in rats. *Reproductive BioMedicine Online*, 48(5), 103778. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103778>
- Flora, S. J., Mittal, M., & Mehta, A. (2008). Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *The Indian journal of medical research*, 128(4), 501–523.
- Hartwig A. (2013). Metal interaction with redox regulation: an integrating concept in metal carcinogenesis?. *Free radical biology & medicine*, 55, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.009>
- Hatipoglu, D., Ates, M. B., Bulut, A., Gezic, B., & Dik, B. (2024). Efficacy of Resatorvid and Alpha-Lipoic Acid in Ameliorating Gentamicin-Induced Liver Injury: Insights from Rat Model Study. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(3).
- Hatipoglu, D., Burak Ates, M., Senturk, G., Koca, O., Bulut, A., & Donmez, N. (2025). Neuroprotective role of Nigella Sativa seed oil in mitigating bisphenol a-induced neurodegeneration. *Scientific Reports*, 15(1), 22477. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80654-1>
- Ijomone, O. M., Ijomone, O. K., Iroegbu, J. D., Ifenatuoha, C. W., Olung, N. F., & Aschner, M. (2020). Epigenetic influence of environmentally neurotoxic metals. *Neurotoxicology*, 81, 51–65. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.08.005>
- Jomova, K., & Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2-3), 65–87. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>
- Jomova, K., Alomar, S. Y., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2025). Heavy metals: toxicity and human health effects. *Archives of toxicology*, 99(1), 153–209. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03903-2>
- Kim, N., et al. (2024). Epigenetic toxicity of heavy metals – implications for embryonic stem cells. *Environment International*, 193, 109084.
- Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M., & Hocevar, B. A. (2010). Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicologic pathology*, 38(1), 96–109. <https://doi.org/10.1177/0192623309356453>

- Kurita, H., Ohuchi, K., & Inden, M. (2025). Effects of Environmental Non-Essential Toxic Heavy Metals on Epigenetics During Development. *Toxics*, 13(3), 167. <https://doi.org/10.3390/toxics13030167>
- Lacagnina S. (2019). The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *American journal of lifestyle medicine*, 14(1), 47–50. <https://doi.org/10.1177/1559827619879694> e
- Matthäus, T., Stöber, S., Seren, H. Y., Haberland, V. M. M., & Hartwig, A. (2023). Arsenite Impairs BRCA1-Dependent DNA Double-Strand Break Repair, a Mechanism Potentially Contributing to Genomic Instability. *International journal of molecular sciences*, 24(18), 14395. <https://doi.org/10.3390/ijms241814395>
- Mehta, I., Verma, M., Quasmi, M. N., Kumar, D., & Jangra, A. (2025). Emerging roles of histone modifications in environmental toxicants-induced neurotoxicity. *Toxicology*, 515, 154164. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154164>
- Stepanyan, A., Petrackova, A., Hakobyan, S. *et al.* Long-term environmental metal exposure is associated with hypomethylation of CpG sites in *NFKB1* and other genes related to oncogenesis. *Clin Epigenet* **15**, 126 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01536-3>
- Stohs, S. J., & Bagchi, D. (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free radical biology & medicine*, 18(2), 321–336. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00159-h](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00159-h)
- Valko, M., Morris, H., & Cronin, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, 12(10), 1161–1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
- Zhao, L., Islam, R., Wang, Y., Zhang, X., & Liu, L. Z. (2022). Epigenetic Regulation in Chromium-, Nickel- and Cadmium-Induced Carcinogenesis. *Cancers*, 14(23), 5768. <https://doi.org/10.3390/cancers14235768>
- Zhou, X., Speer, R. M., Volk, L., Hudson, L. G., & Liu, K. J. (2021). Arsenic co-carcinogenesis: Inhibition of DNA repair and interaction with zinc finger proteins. *Seminars in cancer biology*, 76, 86–98. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.009>