

Ağır metaller ve PFAS maruziyeti: insan ve çevre sağlığı açısından riskler ve önlemler

Furkan Berk Oğuzer



Arş. Gör. Ecz. Furkan Berk Oğuzer, 2021 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. 2024 yılında aynı fakültenin Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Başkent Üniversitesinde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Akademik çalışmalarını ağırlıklı olarak in silico toksikoloji, moleküler modelleme ve hesaplamalı yaklaşımlar üzerine yoğunlaştırmaktadır.

İzem Bilinmiş



Arş Gör. Uzm. Ecz. İzem Bilinmiş, 2021 yılında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu; aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. "Doğal ve Sentetik Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelerin 3T3-L1 Hücrelerinde Adipojenезle İlgili Proteinler Üzerindeki Toksik Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışmasıyla yüksek lisans eğitimini 2024 yılında tamamladı ve aynı ana bilim dalında doktora eğitimine başladı. 2022 yılından itibaren Başkent Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

Prof. Dr. A. Nurşen Başaran



Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalından 1980 yılında yüksek lisans, 1987 yılında da doktora derecesini aldı. British Industrial Biological Research Association (BIBRA, Birleşik Krallık) Genetik and Reprodüktif Toksikoloji Departmanında (1991, 1996), Karlsruhe Üniversitesi (Almanya), Gıda Kimyası Departmanında (1999) ve Dortmund Üniversitesi (Almanya) Fizyoloji Enstitüsünde (2002, 2003) doktora sonrası misafir araştırmacı olarak çalıştı. Türk Toksikoloji Derneği, EUROTOX ve IUTOX gibi ulusal ve uluslararası derneğin üyesidir ve bu derneklerde aktif olarak görev aldı. Şu anda Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışmaktadır.

Kurşun (Pb), cıva (Hg), kadmiyum (Cd), arsenik (As) ve krom (Cr) gibi zehirli ağır metallerin çevreye atılarak kirliliğe neden olduğu bilinmektedir. Bu ağır metaller, insanlarda kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar, böbrek, akciğer ve deri hastalıkları ile kanser gibi bir dizi istenmeyen hastalıklara ve zehirlenmelere neden olabilmektedir. İnsanlar meslekleri nedeniyle farklı endüstrilerde toksik ağır metallerle maruz kalabilirler. İş yerlerinde zararlı kimyasal maddelerin maruziyetinin azaltılması çevre ve işçi sağlığı açısından çok önemlidir.

Ağır metaller organizmaya deri, solunum ve yutma yoluyla girerler. Maruziyet yolu, maruz kalma süresi ve doz, potansiyel sağlık riskini ve hasar derecesini belirler. Metal toksisitesi, metalin değerlik durumu, oksidasyon/indirgeme kapasitesi, metal iyonunun çözünürlüğü, metalin lipofilik/hidrofilik özelliği, ligand ortamıyla etkileşim yeteneği ve diğer yapısal özellikler dâhil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır.

Her metalin kendine özgü bir toksisite mekanizması olsa da belirli ağır metal grupları için Reaktif Oksijen Türleri (ROT) aracılı oksidatif stres, antioksidan mekanizmalarının bozulması ve enzimlerin inaktivasyonu gibi

ortak toksisite özellikleri bulunabilir. Pb, Hg, Cd, As ve Cr, antioksidan enzimlerin (ör. SOD, katalaz, GPx) ve antioksidanların (ör. GSH) tiyol grupları (-SH) ile etkileşerek etkinliklerini inhibe edebilirler ve ROT üretimini artırarak mitokondriyal fonksiyonu bozabilirler. Ayrıca, artan ROT oluşumu, DNA hasarına neden olabilir ve kanser de dâhil olmak üzere kronik hastalıklara yol açabilir. Artan ROT oluşumu lipidlerin peroksidasyonundan, membran akışkanlığının değişmesinden ve malondialdehit (MDA) ve hidroksinonenal (HNE) oluşumundan da sorumludur. Ağır metaller, DNA dizisini değiştirmeden gen aktivitesini ve ardından protein ekspresyonunu etki-



leyen epigenetik modifikasyonlara neden olabilir. Pb, As, Hg ve kromun neden olduğu epigenetik değişiklikler, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunu içerir. Ek olarak, toksik metaller vücuttaki eser metallerle etkileşime girebilir onların etkilerini ortadan kaldırabilirler. Ağır metallerin, Perfloroalkil ve polifluroalkil maddelerin maruziyet yolları, biyobirikim eğilimleri, temel patofizyolojik etkileri ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) sınıflandırmaları dikkate alınarak oluşturulan karşılaştırmalı toksikolojik değerlendirme Tablo 1’de sunulmuştur.

Kurşun

İnsanlar ve çevre için yüksek derecede toksik olan Kurşun (Pb) kemiklerde, dişlerde, karaciğer ve böbreklerde birikir. Başlıca maruziyet kaynakları akü yapımı gibi endüstriyel faaliyetler, madencilik ve fosil yakıt kullanımıdır. Solunma, Pb zehirlenmesinin en önemli yollarından biridir. Benzinden kurşunun çıkarılması da dâhil olmak üzere çeşitli düzenlemelerle, son 40 yılda havadaki Pb seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Plazmada bulunan inorganik Pb çeşitli formlarda mevcuttur:

(i) serum albüminine veya diğer taşıma proteinlerine düşük afiniteli bölgelerden gevşek şekilde bağlanmış hâlde; (ii) amino asitler, karboksilik asitler veya antioksidanlar gibi düşük moleküler ağırlıklı ligandlarla kompleks oluşturmuş hâlde; (iii) metaloproteinlere bağlı hâlde veya (iv) serbest (bağlanmamış) Pb^{2+} formunda. Vücuttaki kurşunun yaklaşık yüzde 90’ı mineralize dokularda depolanır. Yumuşak dokulardaki kurşunun çoğu karaciğerde depolanır. Kemiklerdeki Pb konsantrasyonu yaşla birlikte artma eğilimindedir. Maruz kalma yolu ne olursa olsun, Pb

Tablo 1. Pb, Hg, Cd, As, Cr (VI) ve PFAS bileşiklerinin karşılaştırmalı toksikolojik özellikleri ve IARC kanserojenite sınıflandırmaları

Parametre	Pb (Kurşun)	Hg (Cıva)	Cd (Kadmiyum)	As (Arsenik)	Cr (VI)	PFAS
Başlıca Maruziyet Yolu	Solunum, oral	Oral (Gıda-MeHg), solunum	Solunum (sigara), Oral (gıda)	Oral (İçme suyu, gıda)	Solunum (mesleki), Gıda (su)	Oral (Gıda, içme suyu)
Yarı Ömür	Kemikte 20–30 yıl	MeHg: ~50 gün (kan), beyinde daha uzun	15–20 yıl	Gün–hafta (metabolitlere bağlı)	Hücrel indirgenmeye bağlı	2–8 yıl (PFOA/PFOS)
Ana Toksikite Mekanizması	ROT artışı, NO baskılanması	Tiyol (-SH) bağlanması, nörotoksikite	Antioksidan sistem inhibisyonu	DNA onarım baskılanması, epigenetik değişim	Hücre içi redüksiyon → ROT üretimi	İmmünotoksikite, endokrin bozucu
Kanserojenite (IARC)	İnorganik Pb: Grup 2A Organik Pb: Grup 3	Metilcıva: Grup 2B Elementel Hg: Grup 3	Cd ve İnorganik Cd Bileşikleri: Grup 1	İnorganik As: Grup 1	Cr (VI) Bileşikleri: Grup 1	PFOA: Grup 1 PFOS: Grup 2B
Öne Çıkan Hedef Organ	MSS (özellikle çocuklarda)	MSS (prenatal risk)	Böbrek	Deri, akciğer, mesane	Akciğer	Bağışıklık sistemi
Epigenetik Etki	DNA metilasyonu	Histon değişiklikleri	DNA metilasyonu	Belirgin DNA hipometilasyonu	DNA hasarı + epigenetik değişim	Gelişmekte olan kanıtlar
Türkiye’de Risk Kaynağı	Eski binalar, akü geri dönüşüm	Kömür, balık	Sigara, fosfatlı gübre	Yer altı suyu (özellikle jeojenik)	Deri tabaklama, metal kaplama	İçme suyu, tekstil sektörü

* Pb: Kurşun; Hg: Cıva; Cd: Kadmiyum; As: Arsenik; Cr (VI): Altı değerlikli krom; PFAS: Per- ve polifluroalkil maddeler; MeHg: Metilcıva; PFOA: Perflorooktanoik asit; PFOS: Perflorooktan sülfonat; ROT: Reaktif oksijen türleri; NO: Nitrik oksit; MSS: Merkezi Sinir Sistemi; DNA: Deoksiribonükleik asit; IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı.

ağırlıklı olarak idrar ve dışkı ile, daha az ölçüde ise tükürük, ter ve meni sıvıları ile atılır. Pb toksisitesi büyük ölçüde oksidatif stres aracılığıdır. Pb^{2+} iyonları proteinlerin tiyol (-SH) gruplarına bağlanarak SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimleri inhibe eder. Bu durum ROT artışına ve hücre hasara yol açar. Bu nedenle, kurşuna maruz kalmak antioksidan savunma sistemine zarar verebilir ve vücudun en önemli detoksifikasyon organı olan karaciğerin genel antioksidan kapasitesini baskılayabilir. Ayrıca nitrik oksit (NO) üretimini baskılayarak kardiyovasküler ve nörolojik fonksiyonları bozar. Pb kan-beyin bariyerini aşabilir ve özellikle gelişmekte olan sinir sistemi üzerinde kalıcı hasara neden olur. Kurşuna maruz kalan işçilerde DNA hasarının artması, Pb^{2+} ile hücre içi GSH ve SOD, katalaz ve GPx gibi antioksidan enzimlerin sülfhidril gruplarının etkileşimi nedeniyle aşırı ROT oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. En savunmasız grup, kalıcı olumsuz sağlık etkileri yaşayabilen 6 yaşın altındaki çocuklardır.

Kronik maruziyet; hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, nörolojik eksiklikler ve üreme sistemi bozuklukları ile ilişkilidir. Yetişkinlerde yüksek düzeyde Pb zehirlenmesi ölümcül olabilir. Pb zehirlenmesinin belirtileri arasında kilo kaybı, hipertansiyon, baş ağrısı, karın ağrısı, nörolojik ve zihinsel sorunlar, böbrek sorunları, üreme sorunları, gastrointestinal sorunlar, kardiyovasküler bozukluklar ve diğer organ sistemlerinde bozulma sayılabilir. Pb, tüm organ sistemleri arasında sinir sistemini en önemli şekilde etkileyen bir kimyasal olarak kabul edilir. Pb maruziyeti, üreme sisteminde birçok fizyolojik ve biyokimyasal hasarla ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde, inorganik Pb maruziyeti, semen kalitesi, sperm morfolojisi, sperm sayısında azalma ve hareketlilikte değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Kadınlarda Pb maruziyeti, doğurganlık, gebelik komplikasyonları, gebelik hipertansiyonu, düşük doğum ağırlığı ve diğer birçok faktörü etkileyebilir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) sınıflandırmasına göre inorganik kurşun bileşikleri Grup 2A kategorisinde yer almakta olup insanlar için muhtemelen kanserojen olarak değerlendirilmektedir. Metalik kurşun ise Grup 2B'de sınıflandırılmakta ve insanlar için olası kanserojen olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık organik kurşun bileşikleri Grup 3'te yer almakta olup insanlarda kanserojen olarak sınıflandırılmamaktadır.

Doğada yok olmadığı için “sonsuz kimyasallar” olarak adlandırılan PFAS ve sanayi atığı ağır metaller, modern yaşamın ayrılmaz ama tehlikeli bir parçası hâline geldi. Balıktaki cıvadan tekstil ürünlerindeki leke tutmaz kaplamalara, eski akülerden jeojenik yer altı sularına kadar risk her yerde. Ancak doğru filtrasyon, bilinçli gıda tüketimi ve sıkı yasal denetimlerle bu zinciri kırmak mümkün. Gelecek kuşakların sağlığı, bugün bu kimyasal döngüye karşı alacağımız kararlı önlemlere bağlıdır.

Cıva

Cıva (Hg), periyodik tablonun 80. elementi olup doğada elementel (Hg^0), inorganik (Hg^+ , Hg^{2+}) ve organik (özellikle metilciva, MeHg) formlarda bulunur. Oksidasyon durumu +2 olan bileşikler daha yaygındır. Elementel Hg oda sıcaklığında sıvı hâlde bulunan, kolayca buharlaşarak renksiz ve toksik buhar oluşturan tek metaldir. Günümüzde ampul ve termometre gibi ürünlerde kullanımı büyük ölçüde sınırlandırılmıştır. İnorganik Hg bileşikleri çevrede mineraller ve mineral safsızlıkları şeklinde bulunur. Kömürle çalışan santraller ve endüstriyel deşarjlar çevresel Cıva (Hg) salınımının başlıca kaynaklarıdır. İnsanlarda organik Hg maruziyetinin temel kaynağı balık ve kabuklu deniz ürünleridir.

Elementel Hg buharı solunum yoluyla yaklaşık yüzde 80 oranında emilir ve kan dolaşımına geçer. Eritrositlerde katalaz enzimi aracılığıyla iki değerlikli inorganik forma oksitlenir. İnorganik Hg esas olarak böbreklerde birikir ve bu organ üzerinde belirgin toksite oluşturur. Merkezi sinir sistemine geçişi ise sınırlıdır. MeHg gastrointestinal sistemden etkin biçimde emilir, lipofilik yapısı nedeniyle biyolojik membranları kolaylıkla geçer ve özellikle beyin, karaciğer ve böbreklerde birikir. Amino asit taşıma sistemleri aracılığıyla

hücre içine alınır ve hücre içi tiyol (-SH) gruplarına bağlanarak protein fonksiyonlarını bozar. Organik Hg lipofilik özelliği nedeniyle hem kan-beyin bariyerini hem de plasentayı geçerek fetal gelişim üzerinde ciddi risk oluşturur.

Cıva, özellikle prenatal dönem ve erken çocuklukta ciddi nörotoksik etkilere neden olur. Metilciva maruziyeti nöroinflamasyon, mikrogliya ve astrosit aktivasyonu ile karakterizedir, proinflamatuvar sitokin üretimini artırır. Bu süreçler nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde rol oynayabilir. Klinik olarak; tremor, konuşma ve işitme bozuklukları, motor disfonksiyon ve baş ağrısı görülebilir. Hg, ayrıca kardiyovasküler sistemi etkileyerek kalp hızı değişkenliğinde azalma, hipertansiyon ve ateroskleroz riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Mesleki maruziyet ile kanser riski arasında ilişki bildirilmiş olmakla birlikte, epidemiyolojik veriler henüz kesin değildir.

Kadmiyum

Kadmiyum periyodik tablodaki 48. elementtir; Hg ve çinkoya benzer fizikokimyasal özelliklere sahip, yumuşak, gümüş-beyaz renkte, suda çözünürlüğü az, yanıcı bir metaldir. Korozyona dayanıklı olduğundan aşındırıcı özelliği olan pek çok metalin yüzeylerini koruyucu amaçla kaplamada ve boya sanayinde sıklıkla kullanılmaktadır. Nikel-Kadmiyum pilleri, plastik ve elyaf sanayinde stabilizatör ve alaşım amaçlı üretilmektedir. İnsan faaliyetleri, yılda yaklaşık 5.000-15.000 ton kadmiyumun çevreye salınmasına neden olmaktadır. Kadmiyumla kirlenmiş alanlar, potansiyel bir Cd kaynağı oluşturmaktadır. Cd maruziyetinin ana yolu akciğerler ve kısmen de gastrointestinal sistemdir. İnsanlardaki yarı ömrü yaklaşık 15-20 yıldır. Cd içeren cevherlerin yakılması veya volkanik faaliyetler gibi doğal ve endüstriyel işlemler sonucu rüzgarla havaya karışır. Madenlere yakın su kaynakları, pil geri dönüşüm tesisleri, çöplükler, tehlikeli atık alanları, fosil yakıtların yakılması, aşırı gübre kullanımı, Cd kullanan endüstriyel faaliyetler su ve topraktaki Cd düzeyleri artırabilir.

Fosforlu gübreler nispeten yüksek miktarda Cd içerebildiğinden aşırı kimyasal gübre kullanımı ve insan faaliyetleri, besin zincirindeki Cd konsantrasyonunu artırabilir. Bireylerin kanındaki Cd konsantrasyonunun maksimum 1 μM 'ye ulaşabileceği, genellikle 1-10 nM aralığının

da olduğu belirtilmiştir. Emilen Cd miktarı yaşa, cinsiyete, fiziksel duruma ve diğer faktörlere bağlıdır. Parçacık boyutuna ve çözünürlüğüne bağlı olarak, solunan kadmiyumun yaklaşık yüzde 10-50'si, ağız yoluyla alınan kadmiyumunda ise sadece yüzde 6'sı emilir, büyük bir kısmı eritrositler, albümin ve diğer taşıma proteinleri yoluyla kan dolaşımına geçer ve karaciğerde, böbreklerde, bağırsakta birikir. Cd böbrekler, idrar ve tükürük ile atılır.

Böbrek ve karaciğer Cd toksisitesine karşı hassastır. Kalsiyum taşıma sistemlerini etkileyerek sıvı geri emilimini azaltır ve böbrek proksimal tüpü boyunca pasif Ca^{2+} emilimini ve böbrek tüpünden geri taşınan ultrafiltrattaki çözünen maddelerin toplu taşınmasını olumsuz etkiler. Uzun süreli Cd maruziyeti özellikle böbrek tübüler hasarlarını içeren ve sonuçta böbrek tübüler kanallarının ve taşıyıcılarının işlev bozukluğuna, sıvı kaybına ve elektrolit homeostazında dengesizliğe yol açabilir.

Kadmiyum redoks aktif bir metal değildir ve bu nedenle doğrudan ROT oluşumuna neden olmaz ancak dolaylı olarak çeşitli antioksidan enzimlerin ve hücrel proteinlerin aktivitesini olumsuz etkileyerek ROT seviyelerini artırabilir. Protein ve protein olmayan tiyoller biyolojik sistemlerde yaklaşık 3:1 oranında bulunur ve her ikisi de Cd iyonlarını bağlama kapasitesine sahiptir. Cd^{2+} iyonları hücrelerde tiyoller ile kovalent protein-SH-Cd bağları oluştururlar. Cd proteinlerin sistein kısımlarına değil, diğer amino asitlere de kovalent olarak bağlanabilir ve bu da peptit bağlarının parçalanmasına yol açabilir. Bu durum, SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin baskılanmasına ve oksidatif stresin artmasına neden olur; bu olay hücrel redoks homeostazını etkileyerek DNA, proteinler ve membranların fosfolipid kısımları dâhil olmak üzere tüm önemli biyomoleküllere hasar verir. Kadmiyum, endojen metalleri depolama yerlerinden veya taşıma proteinlerinin metal bağlama bölgelerinden uzaklaştırarak, ROT seviyelerini ve oksidatif stresi artıran redoks aktif metallerin (bakır veya demir) miktarının yükselmesine neden olur.

Mesleki Cd maruziyeti çeşitli kronik hastalıklar da dâhil olmak üzere istenmeyen sağlık etkilerine yol açabilir. Yüksek dozda oral Cd alımı sonucu

bulantı, kusma, salivasyon, metabolik asidoz, abdominal kramplar ve kanlı ishal oluşabilir. Solunum ile akut Cd teması sonucu grip benzeri belirtiler (ateş, vücut ağrısı) gözlenir ve kronik maruziyet ise çoğunlukla akciğer ve böbrek hastalıklarına neden olur. Cd solunması sonucu kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) anfiem ve bronşit gözlenebilir. Cd kaynaklı hava kirliliği ve sigara KOA'ın tipik nedenleridir. Sigara içenlerde akciğer fonksiyonundaki azalma, diğer faktörlerin yanı sıra, sigara dumanında bulunan kadmiyumla (~ 2 µg kadmiyum/sigara) da ilişkili olabilmektedir. Uzun süre havada düşük düzeyde Cd maruziyeti KOA ve muhtemelen akciğer kanserine neden olabilir. Cd maruziyeti ile kardiyovasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve inme riski arasında pozitif ilişkiler bildirilmiştir.

Kadmiyum, kalsiyum akışını ve elektrolit dengesini etkiler, böylece düz kas hücrelerinde toksisiteye neden olur ve kan damarı duvarlarında lipid birikimine yol açarak aterosklerozun etkisini artırır. Uzun süreli Cd maruziyeti toplam kolesterol seviyelerini artırır ve kolinerjik gevşemeyi azaltır; bu da nitrik oksit sentezini olumsuz etkileyerek kan basıncının düzenlenmesinde bozulmaya yol açar. Cd kemikte birikir. İnsanlarda uzun süre Cd içeren yiyecek ve içeceklerin tüketilmesi kalsiyum metabolizmasının bozulmasına, osteoporoz ve osteomalaziye neden olabilir. Japonya'da kadmiyumla kontamine olmuş pirinci tüketen insanlarda gözlenen 'itai-itai' hastalığı kronik Cd zehirlenmesinin en belirgin örneğidir.

Kadmiyum ve Cd bazlı inorganik bileşikler IARC tarafından insanlarda Grup 1 insan kanserojeni olarak sınıflandırılmıştır. Kadmiyuma mesleki olarak maruz kalan işçilerde akciğer kanseri riskinde artış olduğuna dair yeterli kanıt bulunmaktadır.

Arsenik

Arsenik (As), periyodik tablonun 33. elementidir. Doğada metaloid özelliklere sahip olup; +3 (arsenit) ve +5 (arsenat) oksidasyon durumlarında bulunabilir. As yer kabuğunda jeolojik birikintilerin yıkanması, volkanik faaliyetler ve orman yangınları gibi doğal yollarla çevreye salınırken, insan faaliyetleri bu döngüyü yaklaşık on kat artırmaktadır. Endüstriyel olarak As; cam üretimi, tekstil, mühim-

mat, kâğıt ve ahşap koruyucuların yanı sıra yarı iletken cihazların yapımında kullanılır. İnsanlar arseniğe içme suyu, gıda ve hava yoluyla maruz kalırlar. Akut zehirlenmeler en sık ağız yoluyla meydana gelirken, kronik maruziyet solunum, deri teması ve kontamine su/gıda tüketimiyle oluşur. İçme sularındaki inorganik As maruziyeti dünya genelinde yaklaşık 200 milyon insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. As maruziyetinin klinik belirtileri doz ve süreye bağlı olarak değişmektedir. Kronik maruziyet; ciltte hiperpigmentasyon ve hiperkeratoza (deri kalınlaşması) neden olabilir. Meslekleri gereği arseniğe maruz kalan işçilerde bronşit, öksürük ve nefes darlığı gibi solunum sistemi bozuklukları ile karıncalanma ya da batma hissi gibi nörolojik semptomlar gözlenir. Akut yüksek dozlarda ise vasküler geçirgenliğin artmasıyla dolaşım kolapsi tetiklenebilir.

İnorganik arsenik bileşikleri, organik formlarına göre vücutta daha kolay emilir ve daha toksiktir. Emilimden sonra karaciğerde "biyometilasyon" adı verilen bir dönüşüm sürecinden geçer. Bu süreçte arsenik önce daha reaktif ve toksik ara formlara dönüşür, ardından vücudun kullandığı metil gruplarının eklenmesiyle monometilarsenat (MMA) ve dimetilarsinat (DMA) gibi bileşiklere çevrilir. Dönüşüm sırasında oluşan bazı ara ürünler, hücre proteinlerinin sülfhidril (-SH) gruplarına güçlü biçimde bağlanarak enzimlerin çalışmasını bozar. Bunun sonucunda hücrenin enerji üretimi ve metabolik işlevleri olumsuz etkilenir.

Arsenik, insanlar için kesin karsinojen bileşikler arasında yer almaktadır. IARC, arseniği ve inorganik As bileşiklerini Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırmıştır. Uzun süreli maruziyetin akciğer, deri, mesane, karaciğer ve böbrek kanserlerine neden olduğu kanıtlanmıştır. Kanser oluşum mekanizması; ROT aşırı üretimiyle indüklenen oksidatif stres, DNA onarım mekanizmalarının baskılanması ve epigenetik modifikasyonları (DNA metilasyonu ve histon değişiklikleri) içerir.

Krom

Krom, periyodik tablonun 24. elementidir. Doğada başka elementlerle bileşik olarak, -2 ile +6 arasında değişen oksidasyon durumlarında bulunabilir. Kromun ana formları Cr(0) (elementel Cr), Cr (III) ve Cr (VI)'dır. Cr, kayalarda, volkanik emisyonlarda, suda ve toprakta doğal



olarak bulunan bir metaldir. Cevherde bulunan Cr çoğunlukla üç değerlikli (Cr³⁺) olarak bulunur ancak endüstriyel işleme sırasında Cr, ya Cr⁰'a indirgenir ya da altı değerlikli krom Cr⁶⁺'ya oksitlenir. Cr; kaplama, paslanmaz çelik üretimi, ahşap koruyucularda, deri tabaklama işlemlerinde, boya sanayinde kullanılır. Kentsel ve kirlenmiş alanlarda hava Cr konsantrasyonu 10 ng/m³ ile 450 ng/m³ arasında değişmektedir. Üretim ve kullanım yerlerinden kaynaklanan Cr hava su ve toprağı kirletir. Doğal gaz, petrol veya kömürün yanması sonucunda da çevre Cr ile kirlenebilir. İnsanlar; içme suyu, gıda ve hava yoluyla kroma maruz kalırlar. Akut zehirlenme en sık oral yolla meydana gelirken, kronik zehirlenme solunum ve deri teması yoluyla meydana gelir. Cr (VI) bileşikleri ciltle temas ettiğinde dermatit ve cilt ülserlerine neden olabilir. Solunan Cr türleri solunum yolunu tahriş eder ve akciğer kanseri riskini artırabilir. Meslekleri nedeniyle kroma maruz kalan işçilerde nefes darlığı, öksürük, bronşit, farenjit, nazal septum perforasyonu gibi belirtiler gözlenir. Solunum yoluyla zehirlenmenin şiddeti, parçacık boyutuna bağlıdır. Krom trioksit (CrO₃), sodyum kromat (Na₂CrO₄), potasyum kromat (K₂CrO₄) ve dikromat (K₂Cr₂O₇) gibi altı değerlikli Cr bileşikleri deride yanık, iltihap, ödem ve nekroza neden olabilir.

Genel olarak, Cr (VI) bileşikleri, Cr (III) bileşiklerinden daha kolay emilir. Mide suyu alınan Cr (VI)'yı kolayca Cr (III) türlerine indirger. Yüksek miktarlarda Cr (VI) maruziyetiyle ilişkili gastrointestinal sorunlar karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ateş, duodenum ülseri, mide ağrısı ve ateş, anemi, siroz gibi belirtiler bildirilmiştir. Ortalama bir yetişkin için

ağızdan alınabilen ölümcül doz yaklaşık 1-3 g Cr (VI) bileşiğidir. Solunum yolu zehirlenmesiyle karşılaştırıldığında, ağız yoluyla maruz kalma, Cr (VI)'nın gastrointestinal sistemde Cr (III)'e indirgenmesi nedeniyle, hedef hücrelere daha az Cr (VI) girmesine neden olur. Bununla birlikte, yutulan Cr (VI)'nın bir kısmı midede hücre dışı indirgenmeden kurtulabilir ve bunun yerine hücrelere girebilir. Hücrelere nüfuz eden az miktarda Cr (VI) bile, çeşitli mekanizmalar yoluyla tümör gelişimini tetikleme kapasitesine sahiptir.

Krom (VI) bileşikleri, insan karsinojenidir. Özellikle Cr alaşımı, üretim, kaplama ve pigment endüstrilerinde Cr (VI) maruziyetinin, insanlarda akciğer, burun ve sinüs kanserlerine neden olabileceği gösterilmiştir. IARC, Cr (VI) bileşiklerini Grup 1 karsinojen olarak sınıflamıştır. Kanser oluşumunun olası mekanizmasına ilişkin olarak, içme suyundan kaynaklanan düşük seviyelerdeki Cr (VI) maruziyeti, yüksek ROT seviyelerinin oluşumunu tetikleyebilir; bu da DNA mutasyonları nedeniyle tümör oluşumunu tetikleyebilir, hücre çoğalmasını artırabilir, hücre ölümünü önleyebilir ve tümör büyümesini hızlandırabilir. İçme suyunda bulunabilecek maksimum Cr konsantrasyonu 0.1 mg/L olarak belirlenmiştir. Riskli bölgelerdeki içme suyundaki Cr seviyeleri, halkı koruyacak seviyelerde belirlenmelidir.

Per- ve Polifloroalkil Maddeler (PFAS)

Per- ve polifloroalkil maddeler (PFAS), 1950'li yıllardan bu yana endüstriyel üretimde ve tüketici ürünlerinde yaygın

olarak kullanılan, 4.000'den fazla sentetik kimyasaldan oluşan heterojen bir kimyasal grubudur. PFAS'lar literatürde "kalıcı" ya da "sonsuz kimyasallar" olarak tanımlanmaktadır. PFAS'lar; tekstil ürünlerinde leke tutmaz kaplamalar, gıda ambalajlarında oleofobik yüzeyler, yangın söndürme köpükleri (aqueous film-forming foams, AFFF) ve yapışmaz pişirme gereçleri gibi çok çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. Yaygın kullanım ve çevresel kalıcılık sonucunda PFAS bileşikleri yüksek oranda insan maruziyetine yol açmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından yapılan kapsamlı risk değerlendirmeleri, gıdalar ve içme suyunu başlıca maruziyet kaynakları olarak tanımlanmıştır. EFSA CONTAM Paneli'nin 2020 tarihli bilimsel görüşünde, özellikle perflorooktanoik asit (PFOA), perflorooktan sülfonat (PFOS), perflorononanoik asit (PFNA) ve perflorohexan sülfonat (PFHxS) için bağışıklık sisteminin baskılanması ve çocukluk döneminde aşılar karşı antikor yanıtının azalması gibi önemli sorunlara yol açtığı belirlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda EFSA, bu dört PFAS için birleşik tolere edilebilir haftalık alım (TWI) değerini 4,4 ng/kg vücut ağırlığı/hafta olarak belirlemiştir.

Türkiye'nin yedi coğrafi bölgesini kapsayan ve 33 farklı ilden toplanan musluk suyu örneklerinde yapılan analizlerde, perflorohexanoik asit (PFHxA), perflorobütan sülfonat (PFBS) ve perfloropentanoik asit (PFPeA)'i en sık saptanan PFAS bileşikler olarak rapor edilmiştir. Toplam PFAS konsantrasyonları 0,08-11,27 ng/L aralığında ölçülmüş ve musluk sularındaki düzeylerin şişelenmiş kaynak sularına kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Ölçülen değerler mevcut uluslararası içme suyu rehber limitlerinin altında kalsa da, EFSA raporunda vurgulanan uzun biyolojik yarı ömürler ve serumda birikim eğilimi dikkate alındığında, kronik düşük doz maruziyetin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir.

Güncel düzenleyici yaklaşımlar doğrultusunda Türkiye, 14 Ekim 2009 tarihinde Stockholm Sözleşmesi'ne taraf olmuş ve Sözleşme kapsamında Kalıcı Organik Kirleticiler (KOK) listesine alınan PFOS (2009; Ek B) ile PFOA (2019; Ek A) başta olmak üzere uzun zincirli PFAS'ların üretim, piyasaya arz ve kullanımına kısıtlamalar getirmiştir. Söz konusu yükümlülükler ulusal mevzuata; Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı tarafından yürütülen Kalıcı Organik Kirleticiler Hakkında Yönetmelik ile Avrupa Birliği REACH mevzuatına paralel biçimde hazırlanan ve 23 Haziran 2017 tarihinde yürürlüğe giren Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (KKDİK) aracılığıyla aktarılmıştır. Bu düzenlemeler, endüstride kısa zincirli PFAS alternatiflerinin kullanımını artırmıştır. Ancak EFSA tarafından da belirtildiği üzere, kısa zincirli PFAS'ların daha yüksek çevresel mobilite göstermesi ve maruziyetin devam etmesi, bu bileşiklerin de toksikolojik açıdan dikkatle izlenmesini gerekli kılmaktadır. Türkiye'de gelecekte yapılacak çalışmaların, EFSA tarafından tanımlanan kritik sonuçlar doğrultusunda biyoizleme verilerini ve maruziyet-etki ilişkilerini kapsayacak şekilde genişletilmesi, halk sağlığı risk değerlendirmeleri açısından büyük önem taşımaktadır.

Sonuç ve Öneriler

Kurşun, civa, kadmiyum, arsenik, krom (VI) ve PFAS bileşikler farklı kimyasal yapıya sahip olmakla birlikte; biyolojik kalıcılıkları, organlarda birikme eğilimleri, oksidatif stres ve epigenetik mekanizmalar üzerinden ortak toksik etkiler oluşturmaları ve büyük bölümünün IARC tarafından kanserojen ya da olası kanserojen olarak sınıflandırılmış olması nedeniyle ortak bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Maruziyetin tek bir kaynaktan değil; içme suyu, gıda, hava, tüketici ürünleri ve mesleki ortam gibi çok sayıda yoldan eş zamanlı olarak gerçekleşmesi, bu bileşiklerle savaşımın çok boyutlu bir yaklaşımla ele alınmasını gerektirmektedir.

Kurumsal düzeyde, içme suyu, gıda ve hava kalitesine ilişkin izleme programlarının ağır metaller ve PFAS bileşiklerini kapsayacak şekilde genişletilmesi; KKDİK ve Kalıcı Organik Kirleticiler Hakkında Yönetmelik başta olmak üzere mevcut mevzuatın etkin biçimde uygulanması ve düzenli olarak güncellenmesi; özellikle riskli bölgelerde (eski sanayi alanları, madencilik bölgeleri, jeojenik arsenik kaynaklı yer altı suları, deri ve metal kaplama tesisleri çevresi) hedefli biyoizleme çalışmalarının yapılması büyük önem taşımaktadır. Mesleki maruziyetin önlenmesinde iş yeri hijyeni, kişisel koruyucu donanım kullanımı ve periyodik sağlık kontrolleri belirleyici rol oynamaktadır. Ayrıca toplum sağlığı uzmanları, klinisyenler ve toksikologların ortak çalışacağı ulusal bir maruziyet-etki veri tabanının oluşturulması, risk değerlendirme süreçlerini güçlendirecektir.

Bireysel düzeyde alınabilecek temel önlemler arasında; içme ve kullanma suyu kaynağının niteliğinin bilinmesi ve gerektiğinde uygun filtrasyon sistemlerinin tercih edilmesi, dengeli ve çeşitlendirilmiş bir beslenme alışkanlığı ile özellikle büyük yarıktı balıkların aşırı tüketiminden kaçınılması, sigara kullanımının bırakılması (kadmiyum maruziyetini doğrudan azaltır), eski boya, akü ve elektronik atıkların uygun şekilde bertaraf edilmesi, yapışmaz mutfak gereçleri ile leke tutmaz ve su geçirmez kaplama içeren tekstil ürünlerinin kullanımının sınırlandırılması ve mesleki ortamlarda koruyucu önlemlere özen gösterilmesi sayılabilir. Hassas gruplar olan gebeler, bebekler, çocuklar ve kronik hastalığı olan bireylerin korunması özel bir öncelik olmalıdır.

Sonuç olarak, çevresel kimyasallara maruziyetin azaltılması yalnızca düzenleyici otoritelerin değil; sağlık çalışanları, araştırmacılar, sanayi temsilcileri ve bireylerin paylaştığı ortak bir sorumluluktur. Türkiye'de bu alandaki bilimsel çalışmaların, mevzuat uygulamalarının ve halk sağlığı politikalarının uyum içinde geliştirilmesi, mevcut ve gelecek kuşakların sağlığının korunması açısından kritik bir gerekliliktir.

Kaynaklar

Adamu, A., Li, S., & Gao, F. (2024). The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: Current understanding and future therapeutic targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1347987.

Arredondo Eve, A., Tunc, E., Mehta, D., Yoo, J. Y., Yılmaz, H. E., Emren, S. V., Akyıldız Akçay, F., & Madak Erdogan, Z. (2024). PFAS and their association with the increased risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Toxicological Sciences*, 200(2), 312-323.

Angrand, R. C., Collins, G., Landrigan, P. J., et al. (2022). Relation of blood lead levels and lead in gasoline: An updated systematic review. *Environmental Health*, 21, 138.

Dobrzyńska, E., Wasilewski, P., & Pośniak, M. (2025). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A comprehensive review of environmental distribution, health impacts, and regulatory landscape. *Applied Sciences*, 15(22), 11884.

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM Panel), Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J. K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L. R., Leblanc, J.-C., Nebbia, C. S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Vleminckx, C., Wallace, H., Barregård, L., Ceccatelli, S., Cravedi, J.-P., Halldorsson, T. I., Haug, L. S., Johansson, N., Knutsen, H. K., Rose, M., Roudot, A.-C., Van Loveren, H., Vollmer, G., Mackay, K., Riolo, F., & Schwerdtle, T. (2020). Scientific opinion on the risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18(9), 6223, 391.

Jomova, K., Alomar, S. Y., Nepovimova, E., Chmielek, P., Kuca, K., Rhodes, C. J., & Valko, M. (2025). Heavy metals: Toxicity and human health effects. *Archives of Toxicology*, 99, 153-209.

Lin, H. C., Hao, W. M., & Chu, P. H. (2021). Cadmium and cardiovascular disease: An overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 40(8), 611-617.

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.

Rasin, P., & Sreekanth, A. (2023). Cadmium exposure and cardiovascular diseases. *Chemical Research in Toxicology*, 36(9), 1441-1443.

Reif, B. M., & Murray, B. P. (2024). Chromium toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599502/>.

Riaz, R. M. Y., Murtaza, G., Farooqi, Z. U. R., Ali, S., Aziz, H., Mahboob, S., Al-Ghanim, K. A., Owens, G., Ahmad, H. R., & Riaz, U. (2022). Assessment of arsenic contamination in groundwater and associated human health risk. *Sustainability*, 14(19), 12460.

Shin, D. Y., Lee, S. M., Jang, Y., et al. (2023). Adverse human health effects of chromium by exposure route: A comprehensive review based on toxicogenomic approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3410.

Tam, L. M., & Rand, M. D. (2024). Review: Myogenic and muscle toxicity targets of environmental methylmercury exposure. *Archives of Toxicology*, 98(6), 1645-1658.

Verbovaya, E. R., Kadnikov, I. A., Logvinov, I. O., Antipova, T. A., Voronin, M. V., & Seredenin, S. B. (2024). In vitro modelling of Parkinson's disease using 6-OHDA is associated with increased NQO2 activity. *Toxicology in Vitro*, 101, 105940.

Verzelloni, P., Urbano, T., & Wise, L. A. (2024). Cadmium exposure and cardiovascular disease risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environmental Pollution*, 345, 123462.