



Alınış tarihi (Received): 28.01.2021

Kabul tarihi (Accepted): 19.04.2021

Ağır Metal Toksisitesinin Kansere İlişkisi

Filiz DEMİR^{1*}

¹*Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 60240 Tokat, Türkiye*

*Sorumlu yazar: demir.filiz@gmail.com

ÖZET: Ağır metaller çevremizde sıklıkla bulunan yüksek atom numarasına sahip toksik maddelerden biridir. Ağır metaller ağız, solunum ve deri yolu ile alınır ve çoğunlukla vücuttan atılamadığı için çeşitli dokularda birikirler. Bu birikim sonucunda oksidatif stres, DNA hasarı ve kanseri de içeren pek çok hücrel bozukluğa neden olurlar. Ağır metallerin bazıları (Fe, Cu, Zn, Ni, Se) hayati öneme sahip olsa da bunların belirli bir dozun üzerinde alınması toksik etkilere neden olmaktadır. Diğerleri (Hg, Cd, Pb) ise az miktarda dahi alınsa bile hücre için zararlıdır. Bu derlemede, çevremizde bulunan bazı ağır metallerin kansere olan ilişkileri hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar kelimeler- Ağır metal, kanser, oksidatif stres, DNA hasarı

Relationship Between Heavy Metal Toxicity With Cancer

ABSTRACT: Heavy metals are defined as high atomic mass elements and the most common one of toxic substances in our environment. Heavy metals are absorbed through the mouth, inhalation and skin, and often accumulate in various tissues because they cannot be removed from the body. As a result of this accumulation, they cause many cellular disorders including oxidative stress, DNA damage and cancer. Although some of the heavy metals (Fe, Cu, Zn, Ni, Se) have vital importance, taking them over a certain dose causes toxic effects. Others (Hg, Cd, Pb) are harmful to the cell, even if taken in small amounts. In this review, information is given about the relationship between some heavy metals in our environment and cancer.

Keywords- Heavy metal, cancer, oxidative stress, DNA damage

1. Giriş

Kanser, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir. Akciğer, karaciğer ve mide kanserleri insidans açısından dünya çapında en yaygın on ölümden üçünün nedeni olduğu bildirilmiştir (Jemal ve ark., 2011).

Karsinogenez hücrede pek çok değişiklikleri içeren karmaşık ve çok adımlı bir süreçtir. DNA'da meydana gelen bir hasar tamir edilmeden kalırsa gen mutasyonlarına yol açabilir. Bu mutasyonlar, hücre döngüsünü, hücre büyümesini veya diğer kritik süreçleri kontrol eden genlerde meydana gelirse zararlı olabilir. Ek olarak, çeşitli genlerin ekspresyonu epigenetik mekanizmalarla da değiştirilebilir. Epigenetik modifikasyonlar, kromatin yapısını değiştirerek, DNA yapısını veya dizisini etkilemeden gen ekspresyonunda değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler kalıtsalsa, bu süreç epigenetik bir etki olarak kabul edilir. Bu epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, mikroRNA'lar,

¹ Bu çalışma 28-30 Haziran 2019 tarihinde Atlas 3. Uluslararası Sosyal Bilimler kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

kodlamayan RNA'lar ve histonlara yapılan translasyon sonrası modifikasyonlar bulunur. Bu tür değişiklikler normal hücresel fonksiyonların bozulmasına ve muhtemelen karsinogenezise neden olur (Cartularo ve ark., 2015).

Çevresel faktörler ya kendi isteğimizle (sigara içmek, diyet, cinsel alışkanlıklar) ya da isteğimiz dışında (kirli havanın solunması ya da kirlenmiş su tüketilmesi) kanser gelişiminde rol alırlar. Asbestos, endüstriyel atıklar ve sigara gibi pek çok çevresel faktör kanser riskini artırmaktadır.

Bununla birlikte birçok kimyasal maddenin kansere neden olduğu bilinmekte ve birçoğunun da kanser nedeni olabileceğinden şüphelenilmektedir. Örnek olarak asbestosa maruz kalmak akciğer kanseri ve mezotelyomaya (akciğeri çevreleyen zarların kanseri) yol açabilir. Tarım ilaçlarına maruz kalmanın da bazı tip kanser gelişiminde (kan hastalıkları, örneğin lösemi ve Hodgkin dışı lenfoma) yüksek risk taşıdığı saptanmıştır (URL1).

Bu derlemede çevremizde sıklıkla bulunan toksik maddelerden olan ağır metaller ile kanser arasındaki ilişki irdelenmiştir.

2. Ağır Metaller ve Toksik Etkileri

Ağır metaller, yüksek atomik kütleli elementler olarak tanımlanmaktadır (Hawkes, 1997) ve çevremizde sıklıkla bulunan toksik maddelerden biridir (Orisakwe ve ark, 2001, Kalender ve ark., 2013). Ağır metallere örnek olarak arsenik (As), kadmiyum (Cd), krom (Cr), kobalt (Co), bakır (Cu), demir (Fe), kurşun (Pb), manganez (Mn), cıva (Hg), molibdenyum (Mo), nikel (Ni), selenyum (Se), talyum (Tl), tungsten (W), vanadyum (V) ve çinko (Zn) verilebilir (Vigneri ve ark. 2017).

Ağır metallerin biyolojideki önemleri hem temel besinler hem de potansiyel toksik bileşikler olmalarıyla ilgilidir (Vigneri ve ark. 2017). Bazı metaller (Fe, Cu, Zn, Ni, Se) ko-faktör olarak görev yaptıklarından ve vitamin ve hormonların yapısına katıldıklarından hayati öneme sahiptirler. Bunlar ancak belirli bir derişimden (1-10 ppm: part per million/milyonda bir) sonra toksik etki gösterirler. Diğer bazı metaller ise (Hg, Cd, Pb) alındıkları derişimden itibaren toksiktirler (Jarup, 2003; Özbolat ve Tuli, 2016). Bazı metallerin yüksek konsantrasyonları canlı hücrelere girdiklerinde zehirlenmeye yol açabilir. Bu nedenle, metallerin hücre içine giriş ve çıkışlarının düzensizliği hem hücre fonksiyonlarının bozulmasına hem de malign transformasyona neden olabilir (Vigneri ve ark. 2017).

Güvenli maruziyet veya absorpsiyon eşikleri aşırsa, ağır metaller potansiyel insan sağlığı tehlikesi oluştururlar. Ağır metaller ayrıca biyolojik olarak parçalanmaz ve kalıcıdır (Zhao ve ark., 2014). Son yıllarda, çeşitli uygulamalarda kullanımlarının katlanarak artması nedeniyle insanların birçok ağır metale maruz kalınması önemli ölçüde artmıştır (Vigneri ve ark. 2017). Küresel olarak endüstriyel üretim, gübre kullanımı ve çamur gübreleme gibi antropojenik faaliyetler nedeniyle de çevreye ağır metal emisyonları artmaktadır (Vigneri ve ark. 2017; Zhao ve ark., 2014).

Her ağır metalin toksisitesi hem spesifik kimyasal özelliklerine hem de doz ve maruz kalma yolu gibi diğer faktörlere bağlıdır (Hughes, 2006). Bununla birlikte, beslenme, sağlık durumu ve kişinin yaşı, cinsiyeti ve genetik geçmişi gibi faktörlere de bağlıdır (Balmain ve Harris, 2000).

Çinko, bakır, manganez, kobalt ve selenyum gibi bazı ağır metaller temel eser elementlerdir ve hücresel solunumda oksidatif hasara karşı koruma, genomik stabilite, bağışıklık, apoptoz ve hücre sinyali gibi biyolojik süreçlerde önemli roller oynarlar. Bununla birlikte yüksek seviyelerde bu ağır metallere maruz kalmanın, akut zehirlenme ve kanser gibi kronik hastalıklarla ilişkili olduğu da bildirilmiştir. (Lim ve ark., 2019).

ROS ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS), oksidatif ve nitratif stresi indükleyerek karsinogenezise katkı yaptığı bilinmektedir (Matés ve ark. 2010). Bununla birlikte pek çok

kanser türünde yüksek seviyelerde oksidatif stres gözlenmiştir (Mukherjee ve ark., 2006; Wittgen ve ark. 2007; Pani ve ark., 2009; Trachootham ve ark, 2009; Wells ve ark., 2009). Ağır metal toksisitesi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuyla ilişkilidir. ROS artışı genellikle oksidatif strese neden olur ve bu da farklı organ ve dokularda hücrel hasarla sonuçlanır (Méndez-Armenta ve ark., 2011). Ayrıca ağır metaller, apoptoz ve proliferatif aktivite süreçlerini etkiler ve bu durum kötü huylu tümör gelişiminin uyarılmasına ve tümör büyümesinin başlatılmasına ve ilerlemesine yol açar (Hashemi ve ark., 2007).

Çin’de yapılan bir çalışmaya göre maden alanlarına yakın yerlerde ve çevresinde kadmiyum, kurşun, çinko, cıva, arsenik ve nikel gibi ağır metallerin neden olduğu toprak kirliliğinin, özellikle çocuklar ve en şiddetli kirliliğe sahip bölgelerde yaşayan halk için ise yüksek kanserojen ve kanserojen olmayan riskler oluşturduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2014).

Romaniuk ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada çinko, demir, bakır, krom, nikel ve kurşun gibi elementlerin meme dokusunda p53 geninin mutasyonuna neden olarak apoptozun engellenmesi yoluyla tümör oluşumuna ve büyümesine neden olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan bir başka çalışmada prostat kanserli hastalar ile sağlıklı kişilerin kan, saç ve tırnak örneklerindeki ağır metalleri karşılaştırılmış ve prostat kanserli hastaların sözü edilen örneklerinde kadmiyum, krom, bakır, demir, nikel, kurşun ve çinko gibi ağır metallerin yüksek miktarda olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada ağır metaller ile prostat kanseri insidansı arasında korelasyon olabileceği öne sürülmüştür (Quayyum ve Shah, 2014).

2.1. Cıva

Cıva, modern teknolojide özellikle plastiklerin üretiminde katalizör olarak, çeşitli ölçü ve kontrol aygıtlarında (barometre, termometre, tansiyon aleti, akış ölçer, piller, nemölçer), elektrik ve çimento endüstrisinde, madencilikte, selüloz üretiminde, boya ve kâğıt sanayisinde, ayna yapımında ve diş tedavilerinde dolgu malzemesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Vural, 2005). Vücutta karaciğer, böbrek, beyin, tiroid, akciğer, miyokard, kaslar, pankreas ve testiste birikerek bu dokuların fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (Bernhoft, 2012). Civalı bileşikler oksidatif doku hasarına neden olan, süperoksit ve hidrojen peroksitler gibi birçok reaktif oksijen türünün üretimini artırır (Sevcikova ve ark., 2011).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda mesleki olarak cıvaya maruz kalan çalışanlarda (maden işçileri, dişçiler, endüstri işçileri) kanser görülme sıklığı ve ölüm oranının arttığı rapor edilmiştir (Rhee ve ark., 2020). Avrupa’daki cıva madeni ve değirmen işçilerinde yapılan bir çalışmaya göre bu tür yerlerde çalışan işçilerin akciğer, karaciğer ve ovaryum kanserinden ölüm riskinin arttığı belirtilmiştir (Boffetta ve ark., 1998). İnorganik cıvaya maruz kalan kloralkali işçilerde yapılan başka bir araştırmaya göre bu işçilerde akciğer kanseri görülme insidansının arttığı rapor edilmiştir (Barregård ve ark., 1990). Bununla birlikte deney hayvanlarında uzun süreli cıva klorid maruziyetinin çeşitli kanserlerin gelişimini artırdığı bildirilmiştir (Boffetta ve ark., 1993).

2.2. Kadmiyum

Kadmiyum ağır metal olarak sınıflandırılır ve doğada siyanür, nitrit, halojenür ve klorür tuzları olarak bulunabilir. Çevrede bulunan kadmiyumun büyük bir kısmı, cevher işleme ve metalin eritilmesi sırasında mesleki maruziyete sebep olur. Kadmiyum bileşikleri, pil ve akümülatör üretiminde korozyona karşı koruma olarak kullanılmaktadır. Saf kadmiyum veya alaşımları şeklinde boya, cam, seramik ve emaye üretiminde pigment olarak kullanılır. Plastik kütlelerin imalatında ve zirai ilaç endüstrisinde de (reaktörlerde nötron soğurucu olarak) kullanılmaktadır (Ognjanovic ve ark., 2008; Satarug ve ark., 2003;

Waalkes, 2003). En sık kadmiyum maruziyet kaynakları tütün, kontamine su ve gıda ve mesleki maruziyet olarak kabul edilir (Jancic ve Stosic, 2014).

Kadmiyumun, glutasyonu azaltarak ve proteinlerin sülfhidril gruplarına bağlanarak oksidatif strese neden olduğu ve böylece reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak apoptozise yol açtığı düşünülmektedir (Cartularo ve ark., 2015).

Kadmiyuma maruz kalma, böbrekler, karaciğer, akciğerler, kemik, beyin, periferik kan ve diğer organlarda çeşitli neoplastik ve neoplastik olmayan hastalıklarının artan insidansı ile karakterize olduğu rapor edilmiştir (Bertin ve Averbeck, 2006; Jancic ve Stosic, 2014). Ayrıca kadmiyum maruziyetinin insanlarda akciğer, prostat, testis, pankreas, böbrek, karaciğer, meme ve üriner karsinom ile ilişkili olduğunu gösteren kanılar da vardır (Huff ve ark., 2007; IARC, 1993; Liu ve ark., 2009; Schwartz ve Reis, 2000; Waalkes, 2003, Wang ve ark., 2012; Jin ve ark., 2003).

Janjic ve Stosic (2014) yaptıkları bir çalışmada kronik kadmiyum maruziyetinin reaktif oksijen türleri üretimi ve oksidatif stres, mitokondri disfonksiyonu ve DNA hasarı yoluyla tiroide çeşitli patolojik değişikliklere neden olduğu rapor etmişlerdir. Yapılan in vitro bir çalışmada ise HepG2 (hepatosellüler karsinoma hücreleri) hücrelerine akut ve kronik kadmiyum maruziyetinin sırasıyla pek çok genin ekspresyonunda değişiklik yaptığı bildirilmiştir (Cartularo ve ark., 2015). Kolluru ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada kronik kadmiyum maruziyetinin prostat epiteliyal hücrelerde hem in vivo hem de in vitro modellerde otofaji yoluyla maligniteye sebep olduğunu rapor etmişlerdir.

2.3. Çinko

Çinko (Zn), önemli biyokimyasal, metabolik, immünolojik işlevlerde yer alan temel bir eser elementtir. Hayvanların yetiştirildiği toprak ve sudaki çinko kontaminasyonu diyet ve hayvansal ürünlerdeki çinkonun ana kaynağıdır (Vella ve ark., 2017).

Epidemiyolojik çalışmalarda diyetdeki Zn seviyeleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkiye dair tutarsız sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda diyetdeki düşük doz Zn seviyelerinin prostat kanseri riskini azalttığı diğer çalışmalarda ise artırdığı rapor edilmiştir (Vella ve ark., 2007).

2.4. Kurşun

Kurşun çoğunlukla akümülatör üretiminde, elektrik kablolarının kılıfında, benzin, boya, böcek ilacı, pil ve sıhhi tesisat armatürlerinde kullanılır (Hardej ve Trambetta, 2004; Ebrahimi ve ark., 2020). Çeşitli organlarda kurşun birikmesi, anemi, sinir sistemi bozuklukları, böbrek ve karaciğer hasarı, işitme bozukluğu, gastrointestinal hasar, çocuklarda azalmış IQ ve davranış ve öğrenme bozukluklarına, Alzheimer hastalığına ve meme kanseri gibi kanserlerin ilerlemesine neden olur. Kurşun ayrıca ROS miktarının artması yoluyla oksidatif strese neden olabilir ve T hücrelerinin yarı ömrünü ve işlevini değiştirebilir (Ebrahimi ve ark., 2020).

Çin'de yapılan bir çalışmada üst toprak kurşun konsantrasyonunun ile insan mide kanseri ve tahıl civa miktarı ile insan karaciğer kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Buna göre, ağır metallerin uzun süreli düşük doz maruziyetinin, tümörjenezde önemli bir rol oynayabileceği ve bu metallerin tümörjenezini indüklemesi için insan vücudunda yüksek konsantrasyonda ağır metaller birikmesine gerekli olmayabileceği vurgulanmıştır (Zhao ve ark., 2014). Yapılan bazı çalışmalarda ise işyerinde kurşuna maruz kalan işçilerle akciğer, mide, beyin, böbrek, kolon ve mesane kanseri riski arasında az da olsa bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Mahurpawar, 2015).

2.5. Arsenik

Arsenik (As), çeşitli ülkelerin yeraltı sularında değişen oranlarda doğal olarak bulunan bir metaloiddir. İçme suyu, kirli suyla sulanan mahsuller ve kirli suyla hazırlanan yiyecekler ana maruz kalma kaynaklarıdır. Balık, deniz ürünleri, et, tahıllar, sebzeler, endüstriyel süreç (tekstil, pigment, kağıt, metal yapıştırıcı), yanardağ aktivitesi ve tütün diğer çevresel kaynaklardır. (Vella ve ark. 2017).

Arsenik vücutta serbest radikal üretiminin artmasına ve oksidatif strese ve bunun sonucunda da DNA hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte NB4 hücrelerinde hidrojen peroksit oluşmasıyla apoptozis gözlemlendiği de bilinmektedir (Valko ve ark., 2005).

Arsenik ve ağır metallere kronik maruziyetin, maruz kalan insan popülasyonları arasında kanser insidansını artırabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Aslında, arsenik ve ağır metallerin yalnızca kanserojen olarak değil, aynı zamanda belirli kimyasal bileşikleri aktive edebilecek yardımcı kanserojen maddeler olarak da hareket edebildiği düşünülmektedir (Khlifi ve ark., 2013). Yüksek düzeyde inorganik As maruziyeti ile bazı kanser türleri arasında risk olduğuna dair pek çok epidemiyolojik veri bulunmaktadır (Chiou ve ark., 2001, Ferreccio ve ark., 2000, Cabrera ve Gomez, 2003). Lim ve ark. (2019) yaptıkları bir çalışmada serum arsenik ve çinko seviyeleri ile prostat kanseri arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada uzun süreli düşük doz arsenik maruziyetinin prostat kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (Hsueh ve ark., 2017). İçme suyunda $50 \mu\text{g/litre}$ arsenik konsantrasyonunun akciğer ve mesane kanseri riskini ve arsenikle ilişkili cilt lezyonları riskini artırdığı bildirilmiştir (Mahurpawar, 2015).

2.6. Bakır (Cu)

Bakır makine, taşımacılık, silah ve mücevher yapımı gibi pek çok alanda kullanılmaktadır ve çöp ve orman yangınları ile demir çelik imalatıyla havaya karışmaktadır (Yiğit ve Kabakçı, 2018). Bakır enerji metabolizması, solunum ve DNA sentezinde yer alan çeşitli enzimlerin ve proteinlerin, (özellikle sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, askorbat oksidaz ve tirozinazın) işlevi için oldukça önemlidir (Valko ve ark., 2005; Vella ve ark., 2017). Bakır hem normal hem de kanserli dokularda hücre bölünmesi için gerekli bir metaldir (Matés ve ark., 2010). Bununla birlikte bakır reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olan reaksiyonları da katalizler. Bu nedenle bakır hemostazisin bozulmasına ve kanser dahil pek çok hastalıkta önemli bir rol oynar. Hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve tümör büyümesini destekler (Vella ve ark., 2017)

Prostat, göğüs, kolon, akciğer, karaciğer ve beyin dahil bazı kanser türlerinde serum bakır seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (Theophanides ve ark., 2002; Cai ve ark., 2007; Finney ve ark., 2009; Tisato ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada prostat kanseri hücrelerinin bakır biriktirdiği ve bunun hücreleri ditiyokarbamatların sitotoksik etkilerine duyarlı hale getirmek için kullanılabilmesi gösterilmiştir (Safi ve ark., 2014). Bakıra maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bazı çalışmalar kanser risklerinin arttığını göstermesine rağmen, işyerinde kanserojen potansiyeli olan diğer kimyasallara da maruz kaldıkları bildirilmiştir (Mahurpawar, 2015).

2.7. Demir (Fe)

Demir (Fe), insan vücudunda en çok bulunan geçiş metalidir. Demirin ana kaynakları, özellikle et ve baklagillerdir. Diyetle birlikte yüksek miktarda Fe alımı, DNA'yı olumsuz etkileyen ve prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserle ilişkili olan N-nitroso bileşikleri (NOC) gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olabilir (Vella ve ark., 2017).

Xue ve ark. (2015) yaptıkları in vitro bir çalışmada hücre içi demir miktarının artışının ROS üretimini artırarak prostat kanseri riskini artırdığını rapor etmişlerdir.

2.8. Kobalt

IARC yakın zamanda kobalt / tungsten karbür (Co / WC) karışımını insanlar için kanserojen olarak sınıflandırmıştır. Kobalt / tungsten karbür (Co / WC) karışımının etki mekanizması ROS üretimine bağlıdır. Kobalt ayrıca DNA zincirinde kırıklara neden olur. Kanseröjen metaller dolaylı mekanizmalar yoluyla DNA hasarına neden olabilese de kobalt H₂O₂ varlığında doğrudan DNA hasarına neden olabilir (IARC, 1993).

İn vitro memeli hücre çalışmalarında kobaltın DNA zincir kırıklarına, kardeş kromatid değişikliklerine, anöploidiye, DNA protein çapraz bağlanmalarına, mikronükleus, gen mutasyonları ve morfolojik hücre değişimlerine neden olduğu bildirilmiştir (De Boeck ve ark., 1998; Anard ve ark., 1997; Van Goethem ve ark., 1997). Yapılan diğer çalışmalarda kobalt II'nin ROS üretimini artıran hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) ile kanser progresyonu ve metastaz ile yakından ilişkili olan ve çoğu karsinomda tespit edilen MUC1 adlı transmembran proteinin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (Hervouet ve ark. 2008; Mikami ve ark., 2009).

2.9. Diğer ağır metaller

Yapılan bazı çalışmalarda içme suyu ile krom alımının mide kanseri riskini artırdığını bildirilmiştir. (Beaumont ve ark, 2008; Smith and Steinmaus, 2009). Duda-Chodak ve Blaszczyk (2008) inhalasyon yoluyla nikel maruziyetinin akciğer, boğaz, mide, burun ve sinüslerde kansere sebep olabileceğini rapor etmişlerdir. Güneydoğu Finlandiya'da içme sularında uranyum kontaminasyonunun kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Prat ve ark., 2009). Çinko ve krom kan düzeylerinin meme kanserinde kansere bağlı ölümle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Schrauzer, 2006). Çeşitli çalışmalarda meme kanseri nedeniyle ölümlerde düşük serum selenyum seviyelerinin sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (Benderli Cihan ve ark., 2011).

3. Sonuç

Türkiye de dahil pek çok ülkede sanayileşme ve endüstriyel gelişim ile antropojenik faaliyetler sonucunda ağır metaller de dahil pek çok kanserojen madde toprak, hava ve suda tehlikeli seviyelere çıkmaktadır.

Çevresel kirleticilerden olan ağır metallerin toksik etkileri her metalin özelliğine, doz ve maruziyet şekline göre değişmektedir. Ancak genel olarak hepsi birden fazla organ ve sistemi etkilemektedir. Ağır metaller özellikle ROS üretimi yoluyla oksidatif stresi artırarak önemli enzim gruplarının fonksiyonlarını bloke etmekte, DNA'da hasara neden olmakta, gen ekspresyonunu değiştirmekte ve böylece kansere neden olmaktadır. Bu durumun üstesinden gelmenin tek yolu ağır metallerin çeşitli şelasyon ajanlarıyla vücuttan uzaklaştırılması ve tekrar maruziyetin engellenmesidir. Ancak çevrede ağır metal birikimi gelişmişliğin ve global ilerlemenin kaçınılmaz sonucudur. Bu nedenle ağır metal ile ilişkili kanser insidansını azaltmak amacıyla ülkelerin çevrede ağır metal birikimini azaltacak çeşitli politikalar geliştirmeleri gerekli görülmektedir.

4. Kaynaklar

- Anard, D., Kirsch-Volders, M., Elhajouji, A., Belpaeme, K., Lison, D. 1997. In vitro genotoxic effects of hard metal particles assessed by alkaline single cell and elution assays. *Carcinogenesis*, 18: 177-184.
- Balmain, A., Harris, C.C. 2000. Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis*. 21:371-377.

- Barregård, L., Sällsten, G. ve Järholm, B. 1990. Mortality and cancer incidence in chloralkali workers exposed to inorganic mercury. *British Journal of Industrial Medicine*. 47:99-104.
- Beaumont, J.J., Sedman, R.M., Reynolds, S.D., Sherman, C.D., Li, L.H., Howd, R.A., Sandy, M.S., Zeise, L., Alexeeff, G.V. 2008. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 19:12-23.
- Benderli Cihan, Y., Sözen, S. Öztürk Yıldırım, S. 2011. Trace Elements and Heavy Metals in Hair of Stage III Breast Cancer Patients. *Biol Trace Elem Res*. 144:360–379
- Bernhoft, R.A. 2012. Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, DOI:10.1155/2012/460508.
- Bertin, G., Averbek, D. 2006. Cadmium, cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie* 88: 1549–1559.
- Boffetta, P., Merler, E. ve Vainio, H. 1993. Carcinogenicity of mercury and mercury compounds. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 19(1):1-7.
- Boffetta, P., Garcia-Gómez, M., Pompe-Kirn, V., Zaridze, D., Bellander, T., Bulbulyan, M., Caballero, J. D., Ceccarelli, F., Colin, D., Dizdarevic, T., Español, S., Kobal, A., Petrova, N., Sällsten, G., ve Merler, E. 1998. Cancer occurrence among European mercury miners. *Cancer Causes and Control*. 9:591-599
- Cabrera, H.N., Gomez, M.L. 2003. Skin cancer induced by arsenic in the water. *J. Cutan. Med. Surg*. 7:106-111.
- Cai, X., Pan, N., Zou, G. 2007. Copper-1, 10-phenanthroline-induced apoptosis in liver carcinoma Bel-7402 cells associates with copper overload, reactive oxygen species production, glutathione depletion and oxidative DNA damage. *Biometals* 20:1–11.
- Cartularo, L., Laulicht, F., Suna, H., Kluz, T., Freedman, J.H., Costa, M. 2015. Gene expression and pathway analysis of human hepatocellular carcinoma cells treated with cadmium. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 288:399–408
- Chiou, H.Y., Chiou, S.T., Hsu, Y.H., Chou, Y.L., Tseng, C.H., Wei, M.L., Chen, C.J. 2001. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a followup study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am. J. Epidemiol*. 153: 411-418.
- De Boeck, M., Lison, D., Kirsch-Volders, M. 1998. Evaluation of the in vitro direct and indirect genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay: influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis*. 19: 2021–2029.
- Duda-Chodak, A., Blaszczyk, U. 2008. The impact of nickel on human health. *J. Element* 13:685-696.
- Ebrahimi, M., Khalili, N., Razi, S., Keshavarz-Fathi, M., Khalili, N., Rezaei, N., 2020. Effects of lead and cadmium on the immune system and cancer progression. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*. 18:335–343.
- Ferreccio, C., Gonzalez, C., Milosavjlevic, V., Marshall, G., Sancha, A.M., Smith, A.H. 2000. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 11:673-679.
- Finney, L., Vogt, S., Fukai, T., Glesne, D. 2009. Copper and angiogenesis, unravelling a relationship key to cancer progression. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 36:88–94.
- Hardej, D., Trombetta, L.D. 2004. Metals in clinical toxicology principles and mechanisms. Frank A. Barile, CRC Press LLC, 295-317.
- Hawkes, S.J. 1997. What is a “heavy metal”? *Journal of Chemical Education*. 74, 1374.
- Hashemi M., Ghavami S., Eshraghi M., Booy E.P., Los M. 2007. Cytotoxic effects of intra- and extracellular zinc chelation on human breast cancer cells. *Eur J Pharmacol*. 557: 9–19.
- Hervouet, E., Cízková, A., Demont, J., Vojtísková, A., Pecina, P., Franssen-van Hal, N.L., Keijer, J., Simonnet, H., Ivánek, R., Kmoch, S., Godinot, C., Houstek, J. 2008. HIF and reactive oxygen species regulate oxidative phosphorylation in cancer. *Carcinogenesis* 29:1528–1537.
- Huff, J., Lunn, R. M., Waalkes, M.P., Tomatis, L., Infante, P.F. 2007. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *International Journal of Occupational Environmental Health*. 13: 202–212.
- Hughes, M.F. 2006. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ. Health Perspect*. 114:1790-1796.
- Hsueh, Y.M., Su, C.T., Shiue, H.S., Chen, W.J., Pu, Y.S., Lin Y.C., Tsai, C.S., Huang, C.Y. 2017. Levels of plasma selenium and urinary total arsenic interact to affect the risk for prostate cancer. *Food and Chemical Toxicology*. 107:167-175.
- International Agency for Research on Cancer, (IARC), 1993. Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass industry. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. pp. 119–237. Lyon, France: IARC, Vol. 58.
- Jancic, S.A., Stosic, B.Z. 2014. Cadmium effects on the thyroid gland. *Vitamins and Hormones*. 94:390-425.
- Jarup, L. 2003. Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin*, 68:167-82.

- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 61:69–90.
- Jin, Y.H., Clark, A.B., Slebos, R.J.C., Al-Refai, H., Taylor, J.A., Kunkel, T.A., Resnick, M.A., Gordenin, D.A. 2003. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nat. Genet.* 34 (3):326–329.
- Kalender, S., Uzun, F.G., Demir, F., Uzunhisarcikli, M., Aslanturk, A. 2013. Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology.* 55:456-462.
- Khelifi, R., Olmedo, P., Gil, F., Hammami, B., Chakroun, A., Rebai, A., Hamza-Chaffai, A. 2013. Arsenic, cadmium, chromium and nickel in cancerous and healthy tissues from patients with head and neck cancer. *Science of the Total Environment.* 452–453:58–67
- Kolluru, V., Tyagi, A., Chandrasekaran, B., Ankem, M., Damodaran, C. 2019. Induction of endoplasmic reticulum stress might be responsible for defective autophagy in cadmium-induced prostate carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 373:62–68.
- Li, Z., Ma, Z., van der Kuijp, T.J., Yuan, Z., Huang, L. 2014. A review of soil heavy metal pollution from mines in China: Pollution and health risk assessment. *Science of the Total Environment.* 468–469: 843–853
- Lim, J.T., Tan, Y.Q., Valeri, L., Lee, J., Geok, P.P., Chia S.E., Ong, C.N., Seow, W.J. 2019. Association between serum heavy metals and prostate cancer risk – A multiple metal analysis. *Environment International.* 132:105-109.
- Liu, J., Qu, W., Kadiiska, M.B. 2009. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 238:209–214.
- Mahurpawar, M. 2015. Effects of heavy metals on human health. *International Journal of Research – GRANTHAALAYAH.* ISSN- 2350-0530(O) ISSN- 2394-3629(P):1-7.
- Matés, J.M., Segura, J.A., Alonso, F.J., Márquez, J. 2010. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms. *Free Radical Biology & Medicine.* 49:1328–1341.
- Méndez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Fernández-Valverde, F., Sánchez-García, A., Rios, C. 2011. Histochemical changes in muscle of rats exposed subchronically to low doses of heavy metals. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 32: 107–112
- Mikami, Y., Hisatsune, A., Tashiro, T., Isohama, Y., Katsuki, H. 2009. Hypoxia enhances MUC1 expression in a lung adenocarcinoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379:1060–1065.
- Mukherjee, S., Koner, B.C., Ray, S., Ray, A. 2006. Environmental contaminants in pathogenesis of breast cancer. *Indian J. Exp. Biol.* 44:597–617.
- Ognjanovic, B.I., Markovic, S.D., Pavlovic, S.Z., Zikic, R.V., Stajn, A.S., Saicic, Z.S. 2008. Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: Protective effect of selenium. *Physiological Research.* 57: 403–411.
- Orisakwe, O.E., Afonne, O.J., Nwobodo, E., Asomungha, L., Dioka, C.E. 2001. Low-dose mercury induces testicular damage protected by zinc in mice. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 95: 92-96.
- Özbolat, G., Tuli, A. 2016. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 25(4):502-521.
- Pani, G., Giannoni, E., Galeotti, T., Chiarugi, P. 2009. Redox-based escape mechanism from death, the cancer lesson. *Antioxid. Redox Signaling.* 11:2791–2806.
- Prat, O., Vercouter, T., Ansoborlo, E., Fichet, P., Perret, P., Kurtio, P., Salonen, L. 2009. Uranium speciation in drinking water from drilled wells in Southern Finland and its potential links to health effects. *Environ. Sci. Technol.* 43:3941-3946.
- Quayyum, M.A., Shah, M.H. 2014. Comparative study of trace elements in blood, scalp hair and nails of prostate cancer patients in relation to healthy donors. *Biol. Trace Elem. Res.* 162: 46-57.
- Rhee, J., Vance, T.M., Lim R., Christiani, D.C., Qureshi, A.A. ve Cho, E., 2020. Association of blood mercury levels with nonmelanoma skin cancer in the U.S.A. using National Health and Nutrition Examination Survey data (2003–2016). *British Journal of Dermatology.* 183: 480–487.
- Romaniuk A., Lyndin M., Moskalenko R., Kuzenko Y., Gladchenko, O., Lyndina, Y. 2015. Pathogenetic mechanisms of heavy metals effect on proapoptotic and proliferative potential of breast cancer. *Interventional Medicine & Applied Science.* 7 (2): 63–68
- Safi, R., Nelson, E.R., Chitneni, S.K., Franz, K.J., George, D.J., Zalutsky, M.R., McDonnell, D.P. 2014. Copper signaling axis as a target for prostate cancer therapeutics. *Cancer Res.* 74: 5819-5831.
- Satarug, S., Baker, J.R., Urbenjapol, S., Haswell-Elkins, M., Reilly, P.E., Williams, D.J., Moore, M.R. 2003. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in nonoccupationally exposed population. *Toxicology Letters.* 137: 65–83.

- Schrauzer, G.N. 2006 Interactive effects of selenium and chromium on mammary tumor development and growth in MMTV-infected female mice and their relevance to human cancer. *Biol Trace Elem Res.* 109:281–292.
- Schwartz, G.G., Reis, I.M. 2000. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 9:139–145.
- Sevcikova, M., Modra, H., Slaninova, A., Svobodova, Z. 2011. Metals as a cause of oxidative stress in fish: a review. *Veterinarni Medicina,* 56 (11):537-546.
- Smith, A.H., Steinmaus, C.M. 2009. Health effects of arsenic and chromium in drinking water: recent human findings. *Annu. Rev. Publ. Health* 30:107-122.
- Tisato, F., Marzano, C., Porchia, M., Pellei, M., Santini, C. 2010. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. *Med. Res. Rev.* 30:708–749.
- Theophanides, T. 2002. Anastassopoulou, J. Copper and carcinogenesis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42:57–64.
- Trachootham, D., Alexandre, J., Huang, P. 2009. Targeting cancer cells by ROS mediated mechanisms, a radical therapeutic approach? *Nat. Rev. Drug Discovery.* 8:579–591. https://www.trod.org.tr/hastalarimiz_icin.php?id=914#:~:text=%C3%87evresel%20fakt%C3%B6rl%C3%96r%20ise%2C%20ya%20kendi,%C3%A7evresel%20fakt%C3%B6r%20kanser%20riskini%20art%C4%B1r%C4%B1rlar.
- Valko, M., Morris, H. Cronin, M.T.D. 2005. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry.* 12:1161-1208.
- Van Goethem, F., Lison, D., Kirsch-Volders, M. 1997. Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the alkaline single cell gel electrophoresis assay for the detection of the DNA damaging agents: genotoxic effect of cobalt powder, tungsten carbide and cobalt-tungsten carbide. *Mutat. Res.* 392: 31-43.
- Vella, V., Malaguarnera, R., Lappano, R., Maggiolini, M., Belfiore, A. 2017. Recent views of heavy metals as possible risk factors and potential preventive and therapeutic agents in prostate cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 457:57-72
- Vigneri, R., Malandrino, P., Giani, F., Russo, M., Vigneri, P. 2017. Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 457:73-80.
- Vural, N. 2005. Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No:73, Ankara.
- Waalkes, M.P. 2003. Cadmium carcinogenesis. *Mutation Research.* 533:107–120.
- Wang, B., Li, Y., Shao, C., Cai, L. 2012. Cadmium and its epigenetic effects. *Curr. Med. Chem.* 19 (16):2611–2620.
- Wells, P.G. McCallum, G.P. Chen, C.S. Henderson, J.T. Lee, C.J. Perstin, J. Preston, T.J. Wiley, M.J. Wong, A.W. 2009. Oxidative stress in developmental origins of disease, teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicol. Sci.* 108:4–18.
- Wittgen, H.G., van Kempen, L.C. 2007. Reactive oxygen species in melanoma and its therapeutic implications. *Melanoma Res.* 17:400–409.
- Xue, D., Zhou, C.X., Shi, Y.B., Lu, H., He, X.Z. 2015. Decreased expression of ferroportin in prostate cancer. *Oncol. Lett.* 10:913-916.
- Yiğit, A.A., Kabakçı, R. 2018. Çevre kirleticilerden ağır metallerin hayvanlarda hematopoetik sistem üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics.* 4(1):9-15
- Zhao, Q., Wang, Y., Cao, Y., Chen, A., Ren, M., Ge, Y., Yu, Z., Wan, S., Hu, A., Bo, Q., Ruan, L., Chena, H., Qin, S., Chen, W., Hu, C., Tao, F., Xu, D., Xue, J., Wen, L., Li, L. 2014. Potential health risks of heavy metals in cultivated topsoil and grain, including correlations with human primary liver, lung and gastric cancer, in Anhui province, Eastern China. *Science of the Total Environment* 470–471:340–347.