

Kanser Gelişiminde Ağır Metallerin Rolü

Nebiye Pelin Türker^{1*} 

ÖZET

Ağır metaller maruz kalma, insan popülasyonunda önemli sağlık sorunlarını temsil etmektedir. Bu elementler, olumsuz sağlık etkisi yaratma yeteneğine sahip olmasının yanı sıra karsinogenizde de etkilidirler. Pubmed gibi araştırma veritabanlarında, bu ağır metallerin neden olduğu çeşitli maruziyetler ve kanserlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, yine de bu konuda büyük ölçüde bilgi eksikliği vardır. Bu çalışma, maruz kalınan ağır metaller ve hangi vücut sistemlerinin hedeflendiğine ilişkin çalışmaları içermektedir.

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş

17 Eylül 2022

Kabul

18 Kasım 2022

ANAHTAR KELİMELER

Kanser,
ağır metal,
element

The Role of Heavy Metals in Cancer Development

ABSTRACT

Exposure to heavy metals represents significant health problems in the human population. These elements are effective in carcinogenesis as well as having the ability to produce adverse health effects. Research databases such as Pubmed contain studies of various exposures and cancers caused by these heavy metals. However, there is still a great lack of information on this subject. This study includes studies on exposure to heavy metals and which body systems are targeted.

ARTICLE HISTORY

Received

17 September 2022

Accepted

18 November 2022

KEY WORDS

Cancer,
heavy metal,
element

Giriş

Çevre ile biyolojik sistem arasındaki etkileşim, organizma sağlığı için çok önemli bir faktör olarak belirlenmiştir [1]. Pestisitlerin, boyaların, ağır metallerin, plastiklerin, deterjanların ve kozmetiklerin çeşitli amaçlarla gelişigüzel kullanımı, insan sağlığına ciddi tehditler oluşturabilecek ekolojik ve biyolojik sorunlar için yeterlidir. Ağır metaller olarak adlandırılan metaller ve metaloidler, yüksek atom ağırlığına ve sudan beş kat daha fazla yoğunluğa sahip elementlerdir. Farklı çevresel kompartmanlarda bulunmalarının yanı sıra canlı organizmalarda da eser miktarlarda bulunarak, çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynarlar [1]. Örneğin bakır (Cu) hemen hemen tüm dokularda bulunur ve çeşitli metabolik reaksiyonlar için gereklidir; demir (Fe), oksijen taşınmasında ve nükleik asit sentezinde hayati bir rol oynamaktadır, çinko (Zn) düzenleyici ve yapısal öneme

¹ Trakya Üniversitesi, Teknoloji Araştırma Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, Edirne, Türkiye

*Corresponding Author: Nebiye Pelin Türker, e-mail: npelinturker@trakya.edu.tr

sahiptir. Benzer şekilde, molibden (Mo), sülfür oksidaz, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz için bir kofaktör görevi görmektedir. Selenyum (Se), kobalt (Co) ve krom (Cr) sırasıyla antioksidan savunma sistemlerinde, B12 vitamini sentezinde ve glikoz metabolizmasında rol oynar [2]. Ağır metaller biyolojik öneme sahip olmanın yanı sıra endüstriyel, tarım, sağlık, kozmetik, ilaç gibi farklı sektörlerde ve evsel amaçlarla da çeşitli uygulamalara sahiptir. Ağır metaller, artan kullanımı ve yaygın dağılımı ile organizma sağlığını tehdit etmektedir. Bu metallere maruz kalma, insan popülasyonunda önemli sağlık sorunlarını temsil etmektedir. Araştırmalar, ağır metal maruziyetinin sinir, hematolojik ve kardiyovasküler sistemlerin gelişimine zarar verdiğini ve böbrek, akciğer, karaciğer, cilt ve mide kanseri dahil olmak üzere çok sayıda kanser riskini artırdığını göstermiştir [3]. Cr, Pb, As, Cd ve Hg gibi bazı metaller, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından kesin veya olası kanserojenler olarak sınıflandırılmaktadır [4]. İstatistiksel analizlerde, Türkiye'de Simav Ovası'nda bulunan köylerdeki karaciğer, mesane ve mide kanserlerinin çoğunun içme suyundaki yüksek As konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir [5]. Toprak, meyve ve sebzelerin ağır metal kirliliği, Türkiye'de yüksek oranda gastrointestinal (GI) kanserlerine yol açmaktadır. Ağır metaller, E-kadherinin işlevini etkileyerek ve reaktif oksijen türleri (ROS) hasarını indüklemektedir. Bu metaller doğrudan veya dolaylı olarak ROS oluşumunu indüklemekte ve daha sonra gen regülasyonunu, sinyal iletimini ve hücre büyümesini değiştiren gastrik mukoza ve DNA lezyonlarına neden olmaktadır. Bu durum da karsinogeneze yol açmaktadır. Düşük ve orta miktarda ROS'un, istilacı patojenleri öldürdüğü ve yara iyileşmesini/doku onarımını indüklediği için faydalı olduğu bilinmektedir [2, 6]. Buna karşılık, yüksek konsantrasyonlarda ROS, hücre yapılarına, lipitlere, zarlara, proteinlere ve nükleik asitlere verilen hasara aracılık etmektedir. ROS'un endojen veya eksojen olarak kümülatif üretimi, çeşitli kanserlerde hücrel redoks dengesizliğini indüklemektedir [7]. Oksidatif stresi indükleyen, dolayısıyla GI yolunu doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen çok sayıda dış tetikleyici bulunmaktadır [7]. Pb, Cd, Hg, Cr ve As dahil olmak üzere ağır metaller, ROS'un yaygın eksojen kaynaklarıdır ve doğrudan veya dolaylı olarak ROS oluşumunu indükleyebilmektedirler [7]. Ağır metaller, DNA hasar onarımını engellemekte veya yetersiz lezyon onarımına neden olmaktadır. Bu metaller diğer gen anormalliklerini indükleyebilmektedirler. Ek olarak, ağır metaller, tümör oluşumunu destekleyen proinflamatuvar kemokin interlökin-8 (IL-8) ve mikroRNA'ların

ekspresyonunu indükleyebilmektedir [8, 9]. Metal iyonlarının tiroide biriktiğine dair çalışmalar mevcuttur ve bazılarının tiroid bezinin işlevinde ve homeostatik mekanizmalarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bazı metal iyonları endokrin bozucular olarak bilinirken diğerleri kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır. Volkanik bölgeler de dahil olmak üzere toprakta ve içme suyunda yüksek metal seviyeleri bulunan bölgelerde daha yüksek tiroid kanseri insidans oranları bildirilmiş olsa da ağır metallerin tiroid üzerindeki etkisi de hala tam olarak anlaşılammıştır [10]. Araştırma veritabanlarında, bu ağır metallerin neden olduğu çeşitli maruziyet kalıpları ve kanserlerle ilgili çok sayıda bilgi bulunmaktadır. Ancak, bu bilgiler bu noktada büyük ölçüde eksik kalmıştır, bu da bu araştırmanın konsolidasyonunu gerektirmektedir. Bu derleme, ağır metaller olan alüminyum, arsenik, berilyum, kadmiyum, kurşun, cıva ve nikelin insan sağlığı üzerindeki etkisiyle ilgili araştırmaları vurgulamaktadır. Araştırma PubMed aracılığıyla toplanmış ve bu metallere maruz kalma kaynakları, indüklenen kanser türleri ve terapötik önlemler hakkındaki mevcut bilgileri değerlendirmek için derlenmiştir. Ayrıca, ağır metaller ve kanser ile ilgili gelecekteki araştırma çabalarına rehberlik etmek için tasarlanmıştır.

Alüminyum

Alüminyum, çok sayıda maruz kalma yoluna sahip benzersiz bir ağır metaldir. Bu elemente maruz kalma, kontamine gıdalarda, daha güçlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için aşılarda ve endüstriyel işlemlerde ve ticari ürünlerde kullanılan alüminyum tuzlarında belgelenmiştir [11].

Özel ticari ürünlerden belirli antasitler ve terlemeyi önleyici deodorantlar, alüminyum tuzlarını içermektedir [11]. Alüminyuma maruz kalma, meme dokusunda karsinogenez ile ilişkilendirilmiştir. Antiperspirant deodorantlarda kullanılan ve alüminyum tuzu olan $AlCl_3$ 'e maruz bırakılan fareler, meme bezi epitel hücrelerinde habis büyüme sergilemişlerdir [11]. Aynı sonuç, insan meme hücresi örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir [12]. Bu ağır metalin ayrıca sarkomların gelişiminde de rolü olduğu bilinmektedir [13]. Ek olarak, bir hastada, alüminyum içeren ağır metal tuzlarının kronik maruziyetinin atipik bir nöroektodermal tümör gelişimi ile sonuçlandığı önerülmüştür [13]. İnsan meme hücrelerinin alüminyum elementine maruz bırakılması ile yapılan bir çalışmada, BRCA1 tümör baskılayıcı geninin mRNA konsantrasyonlarının azaldığı bulunmuştur [12]. Ayrıca bu çalışmada alüminyumun, östrojen reseptörleri için

bir agonist gibi davranan ve memede karsinogenez için bilinen bir riski temsil eden bir metaloöstrojen gibi davrandığı gözlemlenmiştir [12]. Başka bir çalışmada, insan göğüs hücrelerinin alüminyuma maruz bırakılmasının kontrolsüz büyümeyi indüklemeye potansiyeline sahip olduğunu belirlenmiştir. Alüminyum zehirlenmesini takiben yapılan standart bir tedavi de, şelatörlerin kullanılması olmuştur. Terapötik olarak kullanılan yaygın şelatör desferrioksamindir. Bu şelatörün, alüminyumun vücuttan atılmasında etkili olduğunu kanıtlanmıştır; bununla birlikte, kullanımıyla ilişkili bir takım toksik yan etkiler bulunmaktadır. Desferrioksaminin yerini alacak birkaç umut verici aday olmuştur, ancak şimdiye kadar hiçbiri bu kadar etkili olmamıştır. Vücudun başka bir bölgesinde analiz edilen mesane kanseri örneklerinde, analiz edilen ağır metaller arasında alüminyum seviyeleri, istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, alüminyumun mesanedeki malign büyümede en azından destekleyici bir rol oynadığını düşündürmüştür [14]. Alüminyumun toksik etkilerini sınırlamada en başarılı yöntem metale maruziyeti azaltmaktır. Bu maruziyetin azaltılmasının bir çözümü de, ters ozmoz filtrasyonunun kullanılmasıdır. Bu teknoloji, deneysel aşamada bakır madenciliği atıklarından önemli düzeyde alüminyum çıkarma yeteneğini göstermiştir [15].

Arsenik

Arsenik sitotoksik bir elementtir ve bu metale maruz kalmak insan sağlığı için ciddi riskler taşımaktadır [16]. Arsenik ile temas genellikle kontamine gıda ve su alımından, mesleki maruziyetten ve çevre kirliliğinden kaynaklanmaktadır [17]. Bu ağır metale çevresel maruziyetin bilinen bir kaynağı da, insan besin zincirine girme potansiyeline sahip kontamine toprakla temastır [18]. Bu ağır metal, çok çeşitli habis büyümelere tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalar arseniğin; akciğer, mesane ve cilt kanseri gelişimindeki rolünü güçlü bir şekilde desteklemektedir [19]. Bir araştırmada, kolon, mide, böbrek, akciğer ve nazofaringeal kanserlerin maruz kalma ve ölüm oranları arasında güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır [18]. Epidemiyolojik çalışmalar ayrıca arseniğe düşük düzeylerde kronik maruziyetin pankreas kanseri ve Hodgkin dışı lenfoma gelişimi arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür [20, 21].

Bu ağır metal için iyi belgelenmiş kanserojen mekanizmalar, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu, epigenetik değişiklikleri ve dinamik DNA sisteminde hasarı içermektedir [17, 20]. Arsenik tarafından indüklenen epigenetik değişiklikler, tümü malign büyümeye neden olma potansiyeline sahip değişiklikler olan DNA metilasyonu,

histonlar ve miRNA durumundaki değişiklikleri içermektedir [17, 18] Başka bir çalışmada, bu toksik metalin akciğer epitel hücrelerine ek olarak makrofajlar için uygun olmayan büyüme döngülerini indükleyebileceği bulunmuştur [22]. Ayrıca, arsenik tarafından üretilen ROS'a maruz kalan makrofajların, potansiyel akciğer karsinogenezi ile korele olan M2 fazı yoluyla aktive ederek yanıt verdiği gözlenmiştir [22]. Arsenik, insan akciğer epitel hücrelerine karşı spesifik bir etki mekanizması sergilemiştir. Bu ağır metalin, p53 proteininin ekspresyonunu değiştirdiği belirlenmiş, bu da bir aşağı akış hedefi olan p21'in ekspresyonunun azalmasına neden olmuştur [23]. Arseniğin daha fazla incelenmesi, doğal bir antioksidan olan glutatyonun hücre içi konsantrasyonlarını azaltma yeteneğini ortaya çıkarmıştır [24]. Bu da, hücrenin oksidatif strese maruz bırakılmasıyla oluşan kanserojen aktivite potansiyelini taşımaktadır [24]. Bu ağır metal için önerilen ek bir kanserojen mekanizma, baz eksizyon onarımınıdır [25]. Yapılan çalışmada; DNA polimeraz beta enzimi baz eksizyon onarım sistemine dahil olarak arseniğin aktivitesini inhibe ettiği gözlenmiştir [25]. İnsan mesane hücrelerinde tümörjenik aktivite için başka bir yeni yol keşfedilmiştir. Bu çalışma da, kronik arsenik maruziyetinin morfoloji değişikliklerini indükleme ve proliferasyonu düzenleyen proteinler için gen ekspresyonunu değiştirme potansiyeline sahip olduğunu belirlenmiştir. Arseniği vücuttan atmanın en etkili yolu şelatör kullanımı olarak kalmıştır. Rac-2,3-dimerkaptopropanol, iki tiyol fonksiyonel grubu içermesinden dolayı, bu metal için öne çıkan bir şelatör olmuştur [26]. Bu noktada klinik veriler olmamasına rağmen, akut arsenik zehirlenmesi olan bir kişide 2,3-dimerkaptopropan-1-sülfonat kullanılmıştır [27]. Bu terapi, sınırlı yan etkilerle başarılı bir tedavi ile sonuçlanmıştır, bu da gelecekteki çalışmaların önemini ortaya koymaktadır [27]. In vitro analizler, arsenik trioksitin eritrolösemik hücre dizilerinde ve normal hemopoitik progenitör hücrelerde (HPC'ler), Stat5 aktivasyonunun inhibisyonu ve Bcl-X(L) hedef genlerinin ve glikoforinA'nın azaltılmış ekspresyonu gibi, bütünlüğü eritroid hücre hayatta kalması ve farklılaşması için gerekli olan eritroid transkripsiyon faktörleri Tal-1 ve GATA-1'in bölünmesine yol açan apoptotik mekanizmaların aktivasyonu; ve GATA-1 bütünlüğünü korumak için gerekli olan ı51 şoku proteini 70'in azaltılmış ifadesinin arsenik toksisitesinin moleküler mekanizmasının birkaç yolunu içerdiğini göstermiştir [28]. İn vivo olarak, arsenite maruz kalma, farelerde patlama oluşturan birim eritroid (BFU-E) kolonilerinin oluşumunu ve eritroblastların daha ileri aşamalara farklılaşmasını da bozmuştur Arsenik maruziyetini

takiben, bu metalin oksidatif stres gibi kanserojen etkilerini azaltmak için diyet antioksidanları önerilmiştir [29]. İnsan maruziyetini sınırlamak için yeni önleme yöntemleri geliştirilmelidir. Pirinç ve elma suyu iki yaygın maruziyet kaynağı olarak kabul edilmiştir [29]. Elma suyu için 5 µg/L arsenik güvenlik standartları, çocuklar tarafından yoğun şekilde tüketilmesi nedeniyle tavsiye edilmiştir [30]. Ayrıca yağmurlama sulama sisteminin kullanımının pirinçteki arsenik konsantrasyonunun çökmesini indükleyerek, önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahip olduğu da gözlenmiştir [29, 30].

Berilyum

Berilyum, endüstriyel süreçlerde ve teknoloji üretiminde kullanılan ağır bir metaldir. Bu element için birincil çevresel kirlilik kaynağının berilyumu toz halinde kullanan enerji santralleri olduğu düşünülmektedir [31]. Bu kontaminant için genel maruz kalma yönteminin inhalasyon olması nedeniyle, mevcut araştırmalar bunun akciğer karsinogenezindeki rolünü araştırmaktadır [31]. Akciğer kanserinde berilyumun rolünü destekleyen incelemeler bulunmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda berilyuma maruz kalan kişilerde akciğer kanseri riskinde artış gözlenmiştir, bu da bu elementin bazı kanserojen mekanizmaları indüklediğini düşündürmektedir [32]. Diş endüstrisinde berilyum kullanımı, maruziyet için ek mesleki risk oluşturmaktadır [32]. Koruyucu ekipman kullanımının bireylerde maruziyet düzeyini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir [33]. Ek olarak, III. evre meme kanserli hastalarda yüksek berilyum konsantrasyonları tespit edilmiştir [34]. Berilyuma maruz kalma ayrıca osteosarkomların potansiyel gelişimi için bir risk olarak kabul edilmektedir. Berilyumun kanserojen mekanizmalarıyla ilgili çok fazla araştırma yapılmamıştır. Şu anda var olan literatürün çoğu, akciğerler üzerinedir. Örneğin, tanımlanan potansiyel olarak kanserojen bir mekanizma, akciğerlerdeki CD4⁺ T hücrelerinden daha yüksek düzeyde tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) sitokin salgılanmasındaki rolüdür. Bu proteinlerin her ikisinin de enflamasyon sürecinde bir rolü vardır ve bunların yüksek varlığının kronik enflamasyonda etkili olduğundan şüphelenilmektedir [35]. Berilyum ayrıca genetik değişiklikleri indükleme potansiyeline sahiptir. Örneğin, bu ağır metalin, bilinen bir tümör baskılayıcı gen olan p16 genini metillediği ve inaktivasyonunu indüklediği gözlemlenmiştir. Şelatörler, berilyumu vücuttan atmak ve toksik etkilerini azaltmak için kullanılan yaygın tedavi biçimleridir. İlgili şelatörler, hayvanlarda test edildiğinde etkili

olduğu kanıtlanan 4,-dihidroksi-1,3-benzen disülfonik asit disodyum tuzu (Tiron) ve D-penisilamindir (DPA) [36]. Ayrıca, ağır metal zehirlenmesi yaşıyan bir çocuğu kurtarmak için yapılan bir vaka çalışmasında mezo-2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA) şelatör kullanılmıştır [37]. Bu sonuç, potansiyel klinik önemi orta koyarak daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşündürmüştür [37]. Bu metale maruziyeti, özellikle mesleki maruziyeti azaltmak için önemli çalışmalar bulunmaktadır.

Kadmiyum

Kadmiyum son derece toksik bir ağır metaldir ve çevresel bir kirletici olmasından dolayı önemli sağlık etkileri ile bulunmaktadır [38]. Kadmiyum kirliliği genellikle madencilik, metal araştırmaları, belirli pillerin geliştirilmesi ve pigmentlerde çökeltmenin önlenmesi dahil olmak üzere bu elementi kullanan endüstrilerden kaynaklanan emisyonlardan kaynaklanmaktadır [39]. Toprak kirliliği, kadmiyum emisyonlarından kaynaklanan ciddi bir sorundur ve insan maruziyeti tipik olarak soluma, sigara içme, kontamine yiyecek ve su yoluyla ortaya çıkmaktadır [39, 40]. Diğer bir çevresel kontaminasyon kaynağı, belirli durumlarda güvenlik standartlarını aşan seviyelerde kadmiyum içerdiği gözlemlenen çöplüklerdir [41]. Ek olarak, bu metalin kontamine gıdalardan alınması, tipik bir maruziyet kaynağı olarak kaydedilmiştir [20, 41]. İnsanlar mesleki faaliyetlerden, sigara içmekten, Cd ile kontamine tozdan ve kontamine gıdaların yenmesinden kaynaklanan Cd'ye maruz kalmaktadır. Cd, diğer dokulara yaygın olarak dağılmakta ve uzun bir yarı ömre (yaklaşık 10 yıl) sahiptir, bu da yüksek toksisitesine katkıda bulunmaktadır [42, 43]. Kadmiyuma maruz kalma, meme, yemek borusu, mide, bağırsaklar, prostat, akciğerler ve testisler dahil olmak üzere birçok dokuda karsinogenez ile ilişkilendirilmiştir [39, 44-46]. Kadmiyum ayrıca safra kesesinin kanserleşme sürecinde önemli bir role sahiptir. Karsinogenez için bir risk faktörü olarak kabul edilen safra taşlarının bileşimi, bu tip kanserli hastalardan analiz edilmiştir. Diğer ağır metallere kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek kadmiyum konsantrasyonları gözlenmiştir. Mesanenin malign büyümesinde de, kadmiyumun potansiyel bir rolü olduğu düşünölmektedir [47]. Kadmiyum ayrıca laboratuvar ortamında karaciğer hücreleri üzerinde kanserojen aktivite göstermiştir [44]. Ek olarak, malign gliomalı hastalarda artan kadmiyum konsantrasyonları tespit edilmiştir, bu da beyinde karsinogenezin potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Kadmiyumun kanserojen etki gösterdiği öne sürölen bir diğer organ da pankreasdır. Bu metalin ayrıca kronik miyeloid ve lenfoblastik lösemi gelişimi ile de şüpheli bir ilişkisi

bulunmaktadır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, bu lösemi formlarına sahip hastaların kan ve serum örneklerinde önemli ölçüde yüksek kadmiyum konsantrasyonları ve daha düşük magnezyum seviyeleri gösterdiği belirlenmiştir [48]. Bu metalle yapılan çalışmalarda, idrardaki artan kadmiyum konsantrasyonunun gastrointestinal kanser geliştirme riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir [14, 49].

Diğer ağır metallere benzer şekilde, kadmiyum ile ilişkili kanserojen mekanizmalar arasında ROS üretimi, epigenetik değişiklikler, DNA onarım süreçlerinin inhibe edilmesi ve apoptoz yer almaktadır [39, 45, 50]. Hem kronik hem de akut kadmiyum maruziyetinin, malign büyüme için artan bir risk oluşturan gen düzenlemesinde değişiklikleri indüklemeye yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Artmış ekspresyon sergileyen anahtar proteinler, hücre yıkımını düzenlemede yer alan bir protein olan DNABP9'u ve metallothioneinleri içermektedir. Ayrıca transkripsiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir protein olan EGR-1'in ekspresyon seviyelerinde azalma tespit edilmiştir [44]. Kadmiyum zehirlenmesinin tedavisi için şu anda herhangi bir standart terapötik önlem bulunmamaktadır [51]. Bununla birlikte, bu metalin toksik etkilerini azaltan bileşikler geliştirmek için devam eden araştırmalar vardır. Örneğin, kadmiyum için seçici afiniteye sahip benzersiz peptoid ligandlar geliştirmek için araştırmalar yapılmıştır [51]. Ayrıca çoğu bitkide bulunan bileşikler olan flavonoidlerin antioksidan özelliklere sahip olduğu ve kadmiyum atomlarını şelatlayabildiği belirlenmiştir. Flavonoidlerin yapısının kadmiyum üzerindeki etkisi ile nasıl ilişkili olduğunu belirlemek için daha fazla çalışma önerilmektedir [52]. Kadmiyumun neden olduğu hasar için terapötik bir önlem olarak kök hücrelerin kullanımına ilişkin araştırmalar da mevcuttur. Bir çalışmada, sıçan testisleri zararlı seviyelerde kadmiyuma maruz bırakılmıştır [53]. Kemik iliği mezenkimal kök hücreleri ile tedavi üzerine, sıçan testislerinin apoptoz regülasyonu ile ilgili daha uygun protein seviyeleri gösterdiği gözlenmiştir. Ek olarak, bu hücrelerin hasarlı testis dokusunu restore ettiği belirlenmiş ve olası bir mekanizmanın mitokondriyal apoptoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [53].

Kurşun

Kurşun (Pb) toksik bir ağır metaldir ve maruz kalınması sağlık için önemli riskler oluşturmaktadır. 1995 yılında ticari olarak satılan benzinde kullanılması yasaklanmasına rağmen, kurşun hala havacılık yakıtına eklenmektedir [54]. Bu çevre kirliliği kaynağının yüksek düzeyde kurşun emisyonuna katkıda bulunduğu belirlenmiştir [54]. Ayrıca sigara

içenlerin, ek bir çevresel maruziyet kaynağını temsil eden yüksek kan kurşun seviyeleri içerdiği belirlenmiştir. Madencilik gibi belirli meslekler de kurşun maruziyetinde rol oynamaktadır [55].

Artmış kurşun maruziyetinin herhangi bir kanser türüyle ilişkili olup olmadığını belirlemek için çeşitli epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Pb'ye maruz kalma hem eritrositler hem de lökositler dahil olmak üzere kan hücrelerinin sayısını azaltmaktadır. Pb maruziyetine bağlı olarak kemik iliği üzerindeki toksik etkiler, insanlarda mesleki maruziyetler altında veya hayvan deneysel zehirlenme modellerinde daha düşük seviyelerde tanımlanmıştır [42]. Ek olarak, mevcut araştırmalar bu noktada kurşunun kanserde nedensel bir rolü olmadığını, ancak daha destekleyici bir rol oynayabileceğini göstermiştir [56]. Kadmiyum ve kurşun, glioma hastalarında önemli ölçüde yüksek konsantrasyonlarda saptanmış ve bu iki metalin bir araya getirilmesinin aşırı toksik etkiler üretebileceğini düşündürmüştür. Bir çalışma da, kurşuna maruz kalma ile böbrek kanseri gelişimi arasında güçlü bir ilişki belirlenmiştir [57]. Başka bir çalışma da, daha yüksek kan kurşun düzeyi olan hastalarda renal hücreli karsinom gelişme riskinin arttığı sonucuna varılmıştır[58]. Safra taşlarında istatistiksel olarak daha yüksek konsantrasyonlarda gözlenen kurşun, birkaç ağır metalden biridir [47]. Bu, bu metale maruz kalmanın safra kesesinde artan bir malign büyüme riskini temsil ettiğini göstermektedir [47]. Kurşuna maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada, bu ağır metale maruz kalma ile akciğer dokusunda artan karsinogenez riski arasında pozitif korelasyon ve beyin, gırtlak ve mesane dokularında malign büyüme için marjinal pozitif korelasyon gözlenmiştir [59]. Ekzokrin pankreas kanseri olan bireylerde birkaç ek ağır metalle birlikte kurşunun yüksek seviyelerde tespit edildiği bildirilmiştir. Bu da, kanserin gelişiminde bilinmeyen bir mekanizma olduğunu düşündürmüştür [20].

Mevcut literatür, kurşunun kanserojen mekanizmaları hakkında kapsamlı bir anlayış sergilememiştir; ancak, makul mekanizmalar önerilmiştir [60]. Mevcut çalışmalarda kurşun elementinin, hücrelül tümör düzenleme genlerini, DNA onarım sistemini bozarak ve DNA hasarını indükleyerek karsinojenik süreci desteklediği varsayılmıştır [61]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, kurşunun ROS oluşturma, kromozomal yapı ve diziyi değiştirmedeki rolünü destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca kurşunun, bu sistemi düzenleyen bazı proteinlerde çinkonun yerini alarak transkripsiyon sürecini bozma potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir [61]. Epidemiyolojik bir çalışmada,

yüksek serum kalsiyum düzeylerinin renal hücreli karsinom gelişme riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiş ve bu, anlamlılığı belirlemek için klinik bir araştırmaya ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Şelasyon tedavisi, kurşun zehirlenmesi olan bireyler için önerilen tedavi şeklidir [62]. Vücuttaki kurşun seviyelerini azaltmak için yaygın şelatörler arasında British, Anti-Lewisite, kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetik asit, *D-penisilamin* ve Meso-2,3-dimerkaptosüksinik asit bulunmaktadır ve spesifik bir şelatörün kullanımı bireyin durumuna göre değişmektedir [62]. Daha az toksik tedavilerin etkinliği konusunda da araştırmalar yapılmıştır. Örneğin, klinik bir ortamda sarımsak verildiğinde, şiddetli olmayan kurşun zehirlenmesinde kandaki kurşun seviyelerini düşürdüğü ve semptomları hafiflettiği bulunmuştur [62]. Kandaki kurşun konsantrasyonunu düşük tutmak için en etkili strateji, maruziyetin önlenmesidir [57]. Bu, önemli düzeyde kurşun emisyonu üreten endüstrilerin ve çalışanların maruziyeti sınırlamak için güvenlik yönergelerine uymasını sağlamayı içermektedir [62]. Ayrıca kurşun kontaminasyon kaynaklarının tanımlanmasının ardından uzaklaştırma veya kaçınmanın bu ağır metale maruz kalmayı azaltmak için ideal çözüm olduğu öne sürülmüştür [62].

Civa

Civa, ciddi sağlık komplikasyonları potansiyeli olan başka bir toksik ağır metaldir. Bu element mineral formunda eser miktarlarda bulunabilmesine rağmen, çevrede bulunanların çoğu işlenmiş civadan kaynaklanan insan kaynaklı kirlilikten olmaktadır [63]. Civa, mesleki ve çevresel kontaminasyona neden olan geniş bir kullanım alanına sahip bir metaldir. Bu ağır metalin çeşitli kaynakları arasında termometreler, fosil yakıt emisyonları, diş dolguları, bazı piller ve yanan tıbbi atıklar bulunmaktadır [63]. Civa bileşikleri; buharlaşarak atmosfere girme veya toprak ve su sistemlerinden içeri girme potansiyeline sahiptir [64-66]. Metil civaya çevresel maruziyetin birincil yöntemi olarak büyük miktarlarda deniz ürünü tüketmek tanımlanmıştır [63]. Civanın ekosisteme girdiği yol henüz keşfedilmemiş olsa da, bu ağır metalin deniz kabukluları ve ton balıklarındaki biyolojik birikimi gözlemlenmiştir [63, 66, 67]. Şu anda nedensel bir rol belirlenmemiş olsa da, bu element için bir hedef olması nedeniyle civa maruziyetinin böbrek kanseri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [63]. Başka bir çalışmada, artan civa maruziyetinin karaciğer kanseri ile ilişkili olduğunu ve ayrıca mide kanserini indüklemek için karsinojenik potansiyele sahip olduğunu gözlemlenmiştir [68]. Civa, safra kesesi kanserli

hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve safra taşlarında saptanan bir başka ağır metaldir [47]. Bu metal ile nedensel bir ilişki gözlenmemiş olmasına rağmen kanser gelişiminde bir rolü olduğu varsayılmıştır [47].

Bu çalışmada tartışılan diğer ağır metallerin çoğuna kıyasla civa, birkaç spesifik mekanizma yoluyla malign büyümeyi indüklemeye potansiyeline sahiptir. Bunlar, serbest radikal üretme yeteneğinin yanı sıra DNA moleküler yapısını ve DNA onarım sistemini bozmayı içermektedir [64]. Bununla birlikte, civanın ya bu metale özgü olan ya da çoğu ağır metalde gözlenmeyen birkaç kanserojen mekanizmaya sahip olduğu ileri sürülmüştür. Civanın kanserojenliğini artıran bir mekanizma, vücudun doğal bir antioksidan olan glutatyon konsantrasyonunu azaltmadaki rolü olduğu düşünülmüştür. Bu da, potansiyel olarak temel hücresel bileşenlerin oksidatif strese duyarlılığının artmasına katkıda bulunmaktadır. Hücreler üzerindeki oksidatif stresin, karsinogenez ile ilişkili başka bir mekanizma olan lipid peroksidasyon oranlarını yükselttiği gösterilmiştir [63]. Civanın, diğer süreçlerin yanı sıra hücre bölünmesini bozabilen hücrelerdeki mikrotübülleri etkileyebileceği de öne sürülmüştür [64]. Şelatörlerin kullanımı, civanın vücuttan atılması için ortak terapötik stratejidir. Klinik ortamda en etkili iki şelatörün dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ve dimerkaptopropan sülfonat (DMPS) olduğu belirlenmiştir [69, 70]. Test edilmemiş şelatörlerin civaya karşı etkinliklerinin araştırılması için de araştırmalar yapılmıştır. Örneğin, deferasiroks ve deferipron birleştirilerek sıçanlar üzerinde test edilmiştir [71]. Bu kombinasyonun civayı başarılı bir şekilde şelatlayabildiği ve civanın toksik etkilerini azalttığı gözlenmiştir [71]. Benzersiz bir deneysel şelatör, tiyol ile modifiye edilmiş nanogözenekli silika materyalidir [72]. Hayvanlar üzerinde yapılan testlerin ardından, bu materyalin, diğer birçok ağır metalle birlikte, marjinal toksisite ile civayı ortadan kaldırmak için muazzam bir potansiyel sergilediği gözlemlenmiştir [72]. Başka bir çalışmada; adli/koroner otopsiler sırasında tiroid örnekleri alınan, farklı klinikopatolojik koşullara sahip 1–104 yaşları arasındaki 115 kişiden formalinle sabitlenmiş parafine gömülü tiroid doku blokları elde edilmiştir. Bu doku bloklarından alınan yedi mikronluk kesitler, otometalografi kullanılarak hücre içi inorganik civanın saptanması için kullanılmış ve civanın varlığı, çoklu elementleri tespit edebilen lazer ablasyon-endüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi kullanılarak doğrulanmıştır. Sonuç olarak; 1-29 yaşları arasındaki kişilerin %4'ünde, 30-59 yaşları arasında %9'unun ve 60-104 yaşları arasında %38'inin tiroid foliküler

hücrelerinde otometalografide civa bulunmuştur. Lazer ablasyon-endüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometrisi, otometalografi ile boyanan örneklerde civa varlığını doğrulanmış ve seçilen örneklerde ayrıca kadmiyum, kurşun, demir, nikel ve gümüşü tespit edilmiştir [73].

Nikel

Dünyanın çekirdeğinde bulunan ağır bir metal olan nikel, kanserojen özelliklerin daha iyi anlaşılması nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu metal, çevresel veya mesleki bir ortamda maruz kaldığında toksik etkiler üretmektedir. Nikele potansiyel mesleki maruziyeti içeren birkaç endüstri, madencilik, metal alaşımları ve nikelin rafine edilmesini içermektedir [74, 75]. Bu ağır metalin kirliliği çevreye zarar vererek, balık gibi insan besin zincirine giren organizmalarda biyolojik olarak birikebilmektedir [76]. Kirlenmiş toprak, bu toksik metalle temas etmenin başka bir yöntemini temsil etmektedir [74].

Nikel maruziyeti ile ilişkili çeşitli birçok kanser vardır. Epidemiyolojik çalışmalar, akciğer, nazal ve sinüs dokularında maruziyet ile karsinogenez insidansı arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [18, 75, 77, 78]. Başka bir çalışmada, meme kanserli hastalarda yüksek serum nikel düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiş ve bu da, maruz kalmanın potansiyel olarak kanserojen sonuçları olduğunu düşündürmüştür. Bu ağır metale maruz kalma, akut miyeloid ve lenfoblastik lösemi gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir. Bu lösemili çocuklarda idrarın daha yüksek seviyelerde nikel ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin içerdiği belirlenmiştir [79]. Bu sonuçlar, bir etki mekanizması olarak oksidatif hasarı indükleyerek akut lösemide nikelin bir rolü olduğunu ortaya koymuştur [79]. Araştırma ayrıca ekzokrin pankreas kanseri olan kişilerde yüksek nikel konsantrasyonlarının varlığını da ortaya çıkarmıştır [18]. Mevcut başka ağır metaller olmasına rağmen, bu bulgular nikelin kanserojen etkisi olduğunu düşündürmektedir [18].

Nikel'in kronik inflamasyondaki rolü hayvanlarda ve insan hücre örneklerinde araştırılmıştır. Maruz kalmanın, inflamasyon düzeylerinin korunmasında rolü olan SQSTM1 ve TNF proteinlerinin ekspresyonunu artırdığı ve karsinogenezi indüklediği sonucuna varılmıştır [78]. Diğer ağır metaller gibi, nikel de DNA metilasyonundaki değişiklikler gibi epigenetik değişiklikleri indükleme potansiyeline sahiptir. Örneğin, nikel iyonlarının (Ni^{+2}) histon H3K4'ün tri-metilasyonunu indükleme potansiyeline sahip

olduğu gözlenmiştir [80]. Bu süreç, nikel için başka bir kanserojen mekanizma öneren uygun olmayan transkripsiyonel aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir [80]. Diğer ağır metallerle karşılaştırıldığında, nikel içeren şelatörlerin kullanımı belirgin şekilde farklıdır. Sodyum dietilditiyokarbamatın nikel karbonile yanıt olarak etkili bir şelatör olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin etilen diammin tetraasetik asidin (EDTA), *Arundo donax* L.'de kirlenmiş topraktan nikel alımını indüklediği gözlemlenmiştir [81]. CaNa(2) EDTA'nın nikel klorürün neden olduğu hasarı tersine çevirdiği ve metali *Cirrhinus mrigala*'dan uzaklaştırdığı da belirlenmiştir [82].

Sonuç

Ağır metaller vücuda içme suyu, yiyecek (sindirim sistemi), hava (solunum sistemi) ve bazen de deriden maruz kalma dahil olmak üzere farklı yollardan girmektedir ve insan vücudunda birikmektedirler. Toksik metallerin biyobirikimi, vücudun doku ve organları üzerinde çeşitli toksik etkilere yol açmaktadır. Metal toksisitesinin akut veya kronik belirtileri olabilmektedir. Ağır metaller, büyüme, çoğalma, farklılaşma, hasar onarım süreçleri ve apoptoz gibi hücresele olayları bozmaktadırlar. Toksik metaller ayrıca gen ekspresyonunu etkileyebilecek epigenetik değişiklikleri de teşvik edebilmektedir. Bu metallerin etki mekanizmalarının aydınlatılması; ROS üretimi, antioksidan savunmanın zayıflaması, enzim inaktivasyonu ve oksidatif stres dahil olmak üzere toksisiteyi indüklemek için benzer yollar ortaya koymaktadır. Örneğin; Cr, Cd ve As gibi bazı toksik metaller genomik kararsızlığa neden olmaktadır. Oksidatif stresin indüklenmesini takiben DNA onarımındaki kusurlar ve bu metallerin DNA hasarı, kanserojenliklerinin nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu noktada mevcut olan bu araştırma, gelecekteki çalışmalar için çeşitli vurgu alanlarını aydınlatmıştır. Kanserojen mekanizmaların rafine bir şekilde anlaşılmasının gerekli olduğu açıktır. Bu, belirli ağır metaller için kişiselleştirilmiş terapötiklerin veya maruziyete yönelik önlemlerin oluşturulmasına yardımcı olmaktadır. Devam eden bilgi konsolidasyonu, ilerlemeye devam eden bir diğer önemli faktördür. Ağır metallere maruz kalmayla ilişkili riskler konusunda farkındalığı artırmak için yüksek riskli alanlarda da etkili eğitim programlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca ağır metalleri izlemek için özel biyobelirteçler geliştirmek bu alanda büyük bir başarı olacaktır.

Kısaltmalar

Al: Alüminyum, As: Arsenik, Pb: Kurşun, Ni: Nikel, Be: Berilyum, Cd: Kadmiyum, Hg: Civa, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit, DMPS: Dimerkaptopropan sülfonat, DNA: Deoksiribonükleik asit, ROS: Reaktif oksijen türleri, TNF: Tümör nekroz faktör, GI: Gastrointestinal sistem

Acknowledgments / Teşekkürler

The author would like to acknowledge Trakya University Technology Research Development Application and Research Center for the research opportunities.

Yazar, araştırma imkanları için Trakya Üniversitesi Teknoloji Araştırma Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne teşekkür eder.

Funding / Fon desteği

The author did not receive support from any organization for the submitted work.

Yazar, gönderilen çalışma için herhangi bir kuruluştan destek almamıştır.

Data Availability statement / Veri Kullanılabilirliği bildirim

The author confirms that the data supporting this study are cited in the article.

Yazar, bu çalışmayı destekleyen verilere makalede atıfta bulunulduğunu onaylamaktadır.

Compliance with ethical standards / Etik standartlara uyum

Conflict of interest / Çıkar çatışması

The author declare no conflict of interest.

Yazar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Ethical standards / Etik standartlar

The study is proper with ethical standards.

Çalışma etik standartlara uygundur.

Authors' contributions / Yazar katkıları

Nebiye Pelin TURKER designed and wrote the study.

Çalışmayı Nebiye Pelin TÜRKER tasarladı ve yazdı.

Kaynaklar

1. Paithankar, J.G., et al., Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. *Chemosphere*, 2021. 262: p. 128350.
2. Bhattacharya, P.T., S.R. Misra, and M. Hussain, Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica (Cairo)*, 2016. 2016: p. 5464373.
3. Khuzestani, R.B. and B. Souri, Evaluation of heavy metal contamination hazards in nuisance dust particles, in Kurdistan Province, western Iran. *Journal of Environmental Sci (China)*, 2013. 25(7): p. 1346-54.
4. Welling, R., et al., Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Medicine*, 2015. 72(2): p. 151-9.
5. Gunduz, O., et al., Statistical analysis of causes of death (2005-2010) in villages of Simav Plain, Turkey, with high arsenic levels in drinking water supplies. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 2015. 70(1): p. 35-46.
6. Bhattacharyya, A., et al., Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 2014. 94(2): p. 329-54.
7. Valko, M., et al., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 2006. 160(1): p. 1-40.
8. Romaniuk capital A, C., et al., Heavy metals effect on breast cancer progression. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 2017. 12: p. 32.

9. Balali-Mood, M., et al., Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol*, 2021. 12: p. 643972.
10. van Gerwen, M., et al., The role of heavy metals in thyroid cancer: A meta-analysis. *Journal of Trace Element Medicine Biology*, 2022. 69: p. 126900.
11. Mandriota, S.J., et al., Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells. *International Journal of Cancer*, 2016. 139(12): p. 2781-2790.
12. Farasani, A. and P.D. Darbre, Effects of aluminium chloride and aluminium chlorohydrate on DNA repair in MCF10A immortalised non-transformed human breast epithelial cells. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2015. 152: p. 186-9.
13. Roncati, L., et al., Heavy Metal Bioaccumulation in an Atypical Primitive Neuroectodermal Tumor of the Abdominal Wall. *Ultrastructural Pathology*, 2015. 39(4): p. 286-92.
14. Ostadrahimi, A., et al., The Association Between Urinary Cadmium Levels and Dietary Habits with Risk of Gastrointestinal Cancer in Tabriz, Northwest of Iran. *Biological Trace Element Research*, 2017. 175(1): p. 72-78.
15. Ambiado, K., et al., Membrane technology applied to acid mine drainage from copper mining. *Water Science Technology*, 2017. 75(3-4): p. 705-715.
16. Chiocchetti, G.M., D. Velez, and V. Devesa, Effect of subchronic exposure to inorganic arsenic on the structure and function of the intestinal epithelium. *Toxicology Letters*, 2018. 286: p. 80-88.
17. Martinez, V.D., et al., Arsenic exposure and the induction of human cancers. *International Journal of Toxicology*, 2011. 2011: p. 431287.
18. Chen, K., et al., Association of soil arsenic and nickel exposure with cancer mortality rates, a town-scale ecological study in Suzhou, China. *Environmental Science and Pollution Research*, 2015. 22(7): p. 5395-404.
19. Nachman, K.E., et al., Mitigating dietary arsenic exposure: Current status in the United States and recommendations for an improved path forward. *Science of the Total Environment*, 2017. 581-582: p. 221-236.
20. Satarug, S., D.A. Vesey, and G.C. Gobe, Kidney Cadmium Toxicity, Diabetes and High Blood Pressure: The Perfect Storm. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2017. 241(1): p. 65-87.
21. Amaral, A.F., et al., Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut*, 2012. 61(11): p. 1583-8.
22. Cui, J., et al., M2 polarization of macrophages facilitates arsenic-induced cell transformation of lung epithelial cells. *Oncotarget*, 2017. 8(13): p. 21398-21409.
23. Park, Y.H., et al., Human bronchial epithelial BEAS-2B cells, an appropriate in vitro model to study heavy metals induced carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015. 287(3): p. 240-5.
24. Hall, M.N., et al., Chronic arsenic exposure and blood glutathione and glutathione disulfide concentrations in Bangladeshi adults. *Environmental Health Perspective*, 2013. 121(9): p. 1068-74.
25. Sykora, P. and E.T. Snow, Modulation of DNA polymerase beta-dependent base excision repair in cultured human cells after low dose exposure to arsenite. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008. 228(3): p. 385-94.
26. Harper, L.K. and C.A. Bayse, Modeling the chelation of As(III) in lewisite by dithiols using density functional theory and solvent-assisted proton exchange. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2015. 153: p. 60-67.
27. Lu, P.H., et al., Survival without peripheral neuropathy after massive acute arsenic poisoning: Treated by 2,3-dimercaptopropane-1-sulphonate. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2017. 42(4): p. 506-508.

28. Medina, S., et al., Low level arsenite exposures suppress the development of bone marrow erythroid progenitors and result in anemia in adult male mice. *Toxicology Letters*, 2017. 273: p. 106-111.
29. Mandal, P., Molecular insight of arsenic-induced carcinogenesis and its prevention. *Naunyn Schmiedebergs Archive Pharmacology*, 2017. 390(5): p. 443-455.
30. Stanton, B.A., et al., MDI Biological Laboratory Arsenic Summit: Approaches to Limiting Human Exposure to Arsenic. *Current Environmental Health Reports*, 2015. 2(3): p. 329-37.
31. Nogaj, E., et al., Beryllium concentration in pharyngeal tonsils in children. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 2014. 21(2): p. 267-71.
32. Hollins, D.M., et al., Beryllium and lung cancer: a weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature. *Critical Reviews in Toxicology*, 2009. 39 Suppl 1: p. 1-32.
33. Stark, M., et al., Biological exposure metrics of beryllium-exposed dental technicians. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 2014. 69(2): p. 89-99.
34. Benderli Cihan, Y., S. Sozen, and S. Ozturk Yildirim, Trace elements and heavy metals in hair of stage III breast cancer patients. *Biological Trace Element Research*, 2011. 144(1-3): p. 360-79.
35. Radauceanu, A., et al., Effects of occupational exposure to poorly soluble forms of beryllium on biomarkers of pulmonary response in exhaled breath of workers in machining industries. *Toxicology Letters*, 2016. 263: p. 26-33.
36. Sharma, P., S. Johri, and S. Shukla, Beryllium-induced toxicity and its prevention by treatment with chelating agents. *Journal of Applied Toxicology*, 2000. 20(4): p. 313-8.
37. Crinnion, W.J. and J.Q. Tran, Case report: heavy metal burden presenting as Bartter syndrome. *Alternative Medicine Review*, 2010. 15(4): p. 303-10.
38. Zhang, H. and M. Reynolds, Cadmium exposure in living organisms: A short review. *Science of the Total Environment*, 2019. 678: p. 761-767.
39. Bertin, G. and D. Averbeck, Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). *Biochimie*, 2006. 88(11): p. 1549-59.
40. Chunhabundit, R., Cadmium Exposure and Potential Health Risk from Foods in Contaminated Area, Thailand. *Toxicological Research*, 2016. 32(1): p. 65-72.
41. Alimba, C.G., et al., Chemical characterization of simulated landfill soil leachates from Nigeria and India and their cytotoxicity and DNA damage inductions on three human cell lines. *Chemosphere*, 2016. 164: p. 469-479.
42. Scharf, P., et al., Cellular and Molecular Mechanisms of Environmental Pollutants on Hematopoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. 21(19).
43. Nogawa, K., et al., Increase of lifetime cadmium intake dose-dependently increased all cause of mortality in female inhabitants of the cadmium-polluted Jinzu River basin, Toyama, Japan. *Environmental Research*, 2018. 164: p. 379-384.
44. Cartularo, L., et al., Gene expression and pathway analysis of human hepatocellular carcinoma cells treated with cadmium. *Toxicological Applied Pharmacology*, 2015. 288(3): p. 399-408.
45. Bishak, Y.K., et al., Mechanisms of cadmium carcinogenicity in the gastrointestinal tract. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*, 2015. 16(1): p. 9-21.
46. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, Urinary cadmium concentration and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 2015. 182(5): p. 375-80.
47. Mondal, B., et al., Analysis of Carcinogenic Heavy Metals in Gallstones and its Role in Gallbladder Carcinogenesis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2017. 48(4): p. 361-368.
48. Khan, N., et al., Correlation of Cadmium and Magnesium in the Blood and Serum Samples of Smokers and Non-Smokers Chronic Leukemia Patients. *Biological Trace Element Research*, 2017. 176(1): p. 81-88.

49. Lv, Y., et al., Cadmium Exposure and Osteoporosis: A Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern China. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2017. 32(10): p. 1990-2000.
50. Xiao, C.L., et al., [Research progress of the mechanisms underlying cadmium-induced carcinogenesis]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2016. 50(4): p. 380-4.
51. Knight, A.S., E.Y. Zhou, and M.B. Francis, Development of Peptoid-Based Ligands for the Removal of Cadmium from Biological Media. *Chemical Science*, 2015. 7(6): p. 4042-4048.
52. Li, X., et al., Cytoprotective effects of dietary flavonoids against cadmium-induced toxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2017. 1398(1): p. 5-19.
53. Wang, Y.J., et al., Bone marrow mesenchymal stem cells repair cadmium-induced rat testis injury by inhibiting mitochondrial apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 2017. 271: p. 39-47.
54. McCumber, A. and K.A. Strevett, A geospatial analysis of soil lead concentrations around regional Oklahoma airports. *Chemosphere*, 2017. 167: p. 62-70.
55. Orisakwe, O.E., et al., Lead Levels in Vegetables from Artisanal Mining Sites of Dilimi River, Bukuru and Barkin Ladi North Central Nigeria: Cancer and Non-Cancer Risk Assessment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2017. 18(3): p. 621-627.
56. Silbergeld, E.K., Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutation Research*, 2003. 533(1-2): p. 121-33.
57. Rashidi, M. and S.K. Alavipanah, Relation between kidney cancer and Soil leads in Isfahan Province, Iran between 2007 and 2009. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2016. 12(2): p. 716-20.
58. Southard, E.B., et al., Lead, calcium uptake, and related genetic variants in association with renal cell carcinoma risk in a cohort of male Finnish smokers. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention*, 2012. 21(1): p. 191-201.
59. Steenland, K., et al., A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK. *Occupational and Environmental Medicine*, 2017. 74(11): p. 785-791.
60. Gazwi, H.S.S., E.E. Yassien, and H.M. Hassan, Mitigation of lead neurotoxicity by the ethanolic extract of *Laurus* leaf in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020. 192: p. 110297.
61. Silbergeld, E.K., M. Waalkes, and J.M. Rice, Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *American Journal of Industrial Medicine*, 2000. 38(3): p. 316-23.
62. Kianoush, S., M. Sadeghi, and M. Balali-Mood, Recent Advances in the Clinical Management of Lead Poisoning. *Acta Medica Iranica*, 2015. 53(6): p. 327-36.
63. Rice, K.M., et al., Environmental mercury and its toxic effects. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 2014. 47(2): p. 74-83.
64. Crespo-Lopez, M.E., et al., Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacological Research*, 2009. 60(4): p. 212-20.
65. Branco, V., et al., Biomarkers of mercury toxicity: Past, present, and future trends. *Journal of Toxicology Environmental Health*, 2017. 20(3): p. 119-154.
66. Junque, E., et al., Integrated assessment of infant exposure to persistent organic pollutants and mercury via dietary intake in a central western Mediterranean site (Menorca Island). *Environmental Research*, 2017. 156: p. 714-724.
67. Alcalá-Orozco, M., et al., Mercury in canned tuna marketed in Cartagena, Colombia, and estimation of human exposure. *Food Addit Contam Part B Surveill*, 2017. 10(4): p. 241-247.
68. Yuan, W., N. Yang, and X. Li, Advances in Understanding How Heavy Metal Pollution Triggers Gastric Cancer. *BioMed Research International*, 2016. 2016: p. 7825432.
69. Kosnett, M.J., The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *Journal of Medicine Toxicology*, 2013. 9(4): p. 347-54.
70. Sears, M.E., Chelation: harnessing and enhancing heavy metal detoxification--a review. *Scientific World Journal*, 2013. 2013: p. 219840.

71. Iranmanesh, M., et al., Treatment of mercury vapor toxicity by combining deferasirox and deferiprone in rats. *Biometals*, 2013. 26(5): p. 783-8.
72. Sangvanich, T., et al., Novel oral detoxification of mercury, cadmium, and lead with thiol-modified nanoporous silica. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014. 6(8): p. 5483-93.
73. Pamphlett, R., P.A. Doble, and D.P. Bishop, Mercury in the human thyroid gland: Potential implications for thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *PLoS One*, 2021. 16(2): p. e0246748.
74. Ngole-Jeme, V.M. and P. Fantke, Ecological and human health risks associated with abandoned gold mine tailings contaminated soil. *PLoS One*, 2017. 12(2): p. e0172517.
75. Pavela, M., J. Uitti, and E. Pukkala, Cancer incidence among copper smelting and nickel refining workers in Finland. *American Journal of Industrial Medicine*, 2017. 60(1): p. 87-95.
76. Plavan, G., et al., Toxic metals in tissues of fishes from the Black Sea and associated human health risk exposure. *Environmental Science and Pollution Research*, 2017. 24(8): p. 7776-7787.
77. Zhou, C., et al., LncRNA MEG3 downregulation mediated by DNMT3b contributes to nickel malignant transformation of human bronchial epithelial cells via modulating PHLPP1 transcription and HIF-1alpha translation. *Oncogene*, 2017. 36(27): p. 3878-3889.
78. Huang, H., et al., Upregulation of SQSTM1/p62 contributes to nickel-induced malignant transformation of human bronchial epithelial cells. *Autophagy*, 2016. 12(10): p. 1687-1703.
79. Yang, Y., et al., Urinary level of nickel and acute leukaemia in Chinese children. *Toxicology and Industrial Health*, 2008. 24(9): p. 603-10.
80. Ma, L., et al., Histone Methylation in Nickel-Smelting Industrial Workers. *PLoS One*, 2015. 10(10): p. e0140339.
81. Atma, W., et al., Evaluation of the phytoremediation potential of *Arundo donax* L. for nickel-contaminated soil. *International Journal Phytoremediation*, 2017. 19(4): p. 377-386.
82. Gopal, R., et al., Chelating efficacy of CaNa(2) EDTA on nickel-induced toxicity in *Cirrhinus mrigala* (Ham.) through its effects on glutathione peroxidase, reduced glutathione and lipid peroxidation. *Comptes Rendus Biologies*, 2009. 332(8): p. 685-96.