

## Vanadyumun Sağlık Açısından Önemi, Maruziyeti ve Toksisitesi

Fazilet GÖK<sup>1\*</sup>, Suat EKİN<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-6328-6905>

<sup>2</sup><http://orcid.org/0000-0002-6502-5028>

\*Sorumlu yazar: faziletgok@gmail.com

### Derleme

#### Makale Tarihi:

Geliş tarihi: 20.01.2022

Kabul tarihi: 26.05.2022

Online Yayınlanma: 12.12.2022

#### Anahtar Kelimeler:

Diyabet

İmmün sistemi

Kardiyovasküler sistem

Maruziyet

Toksisite

Vanadyum

### ÖZ

Vanadyum (V) doğada yaygın olarak dağılmış olan bir iz elementtir ve insan dahil neredeyse tüm canlı organizmalarda bulunur. Vanadyumun önemi insanlarda ve hayvanlarda hala net olmasa da düşük konsantrasyonlarda mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar için gereklidir. Canlı organizmalardaki eksikliği ise birçok yan etkiyle ilişkilidir. İnsanlarda çok çeşitli farmakolojik özellikler sergileyen V, insülini taklit etme etkisinden dolayı diyabeti tedavi etmek için diyet takviyelerinin bir bileşeni haline gelmiştir. Vanadyum ayrıca plazmayı korur. Kan hemoglobini V eksikliğinden etkilenmez, ancak V eksikliği olan diyetler amino asit metabolizmasını değiştirmeden kreatinin, trigliseritler,  $\beta$ -lipoprotein ve enzim benzeri glutamil transferaz ve sitrik asit döngüsünün aktivitelerini artırır. Kolesterol düzeylerini, kalp hastalığını, sifilizi, tüberkülozu, anemiye ve ödemi azalttığı, hemoglobin ve miyoglobinin oksijen afinitesinin artırılmasında rol oynadığı, iyot metabolizması ve tiroid fonksiyonu için gerekli olduğu bildirilmektedir. Kemiklerde kalsiyum birikimini kolaylaştırarak kemik kolajen sentezinde, osteojenik ve osteoblastik aktivite için gereklidir, serum lipid düşürme kabiliyetine sahiptir, diyabetik koşullarda potansiyel bir antioksidan ajan olarak hareket eder. Vanadyum bileşiklerinin immün regülasyonda rol oynadığı bilinmektedir ve gelecekteki immünoterapiye yönelik umut verici metal ilaçlar olarak kullanılabilir. Kardiyovasküler ve sinir sisteminde görev alır. Anti-parazitik, anti-viral, anti-HIV, anti-tüberküloz, anti-bakteriyel ve anti-tümör ajanları olarak da rol oynar, ancak ortalama 90 mg/kg konsantrasyonda topraktaki vanadyum, potansiyel olarak tehlikeli kirlenici olarak kabul edilmiştir. Yüksek seviyelerde önemli toksik etkiler yaratabilir. İnsanlardaki fazla vanadyum, böbreklerde, karaciğerde, dalakta, kemiklerde ve lökositlerde morfolojik ve fonksiyonel lezyon riskini artırabilir. Bu derleme makalede, vanadyumun sağlığımıza nasıl etkileri olduğunu incelemek ve yararının yanında doza bağımlı olarak toksik etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

### Health Importance, Exposure and Toxicity of Vanadium

#### Review Article

#### Article History:

Received: 20.01.2022

Accepted: 26.05.2022

Published online: 12.12.2022

#### Keywords:

Diabetes

Immune system

Cardiovascular system

Exposure

Toxicity

Vanadium

#### ABSTRACT

Vanadium (V) is a trace element widely distributed in nature and found in almost all living organisms, including humans. Although the importance of vanadium in humans and animals is still unclear, lower concentrations are essential for microorganisms, plants and animals. Its deficiency in living organisms is associated with many adverse effects. Displaying a wide variety of pharmacological properties in humans, vanadium has become an ingredient in dietary supplements to treat diabetes due to its insulin imitating effect. Vanadium protects plasma. Blood hemoglobin is not affected by V deficiency, but V-deficient diets increase the activities of creatinine, triglycerides,  $\beta$ -lipoprotein and enzyme-like glutamyl transferase and citric

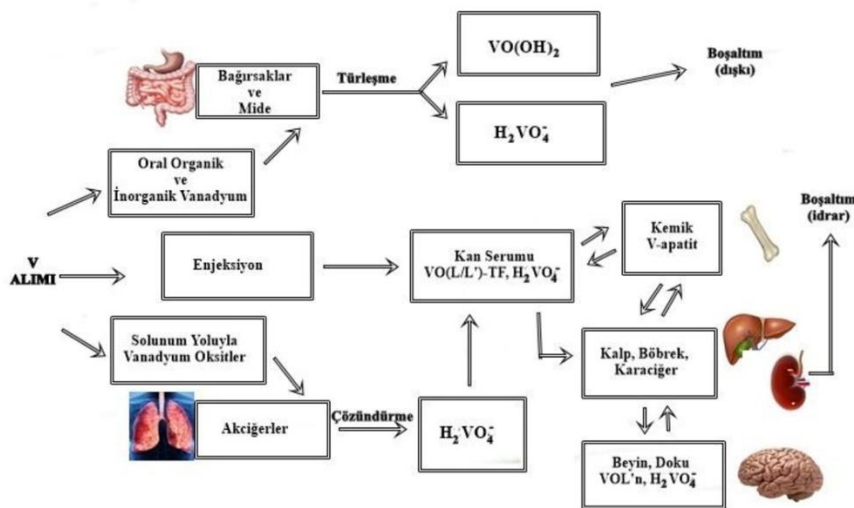
acid cycle without altering amino acid metabolism. It is reported that it reduces cholesterol levels, heart disease, syphilis, tuberculosis, anemia and edema, plays a role in increasing the oxygen affinity of hemoglobin and myoglobin, and is necessary for iodine metabolism and thyroid function. It is necessary for bone collagen synthesis, osteogenic and osteoblastic activity by facilitating calcium deposition in bones, has serum lipid lowering ability, acts as a potential antioxidant agent in diabetic conditions. Vanadium compounds are known to play a role in immune regulation and can be used as promising metal drugs for future immunotherapy. It takes part in the cardiovascular and nervous systems. It also plays a role as anti-parasitic, anti-viral, anti-HIV, anti-tuberculosis, anti-bacterial and anti-tumor agents, but vanadium formed in soil at an average concentration of 90 mg/kg has been recognized as a potentially hazardous contaminant. High levels can produce significant toxic effects. Excess vanadium in humans can increase the risk of morphological and functional lesions in the kidneys, liver, spleen, bones, and leukocytes. In this review article, it is aimed to examine how vanadium affects our health and to investigate its toxic effects in a dose-dependent manner as well as its benefits.

**To Cite:** Gök F., Ekin S. Vanadyumun Sağlık Açısından Önemi, Maruziyeti ve Toksikitesi. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2022; 5(3): 1843-1854.

## 1. Giriş

Atom numarası 23, molekül ağırlığı 50,9415 g/mol, erime noktası 1890 °C ve kaynama noktası 3380 °C olan vanadyum (V), periyodik tablonun 5B grubunda bulunan bir geçiş elementidir (Tripathi ve ark., 2018).

Yiyeceklerin çoğu düşük konsantrasyonlarda vanadyum (0,1 ng/g) içermesine rağmen, vanadyum alımının başlıca kaynaklarıdır. İnsanlarda gastrointestinal sistemden vanadyumun absorpsiyonu zayıftır, böbreklerde nispeten daha hızlı ve idrarda 20-40 saatlik bir yarılanma ömrü vardır (Sanna ve ark., 2017). Şekil 1’de, insan vücudunda vanadyum bileşiklerinin alımı, dağıtımı ve atılımı ile ilgili bazı ana yönler özetlenmektedir:



**Şekil 1.** İnsan vücudunda vanadyum bileşiklerinin alımı, dağıtımı ve atılımı (Sanna ve ark., 2017) (L ve L', olası biyoligandlar (örneğin, laktat, sitrat, glutatyon); Tf, insan serum transferrin)

Bu derleme makalemizde, vanadyumun sağlığını açısından önemini vurgulamak amacıyla, farklı çalışmalarda araştırılmış vanadyum bileşiklerini ayrıntılı incelemek, ayrıca bu bileşiklerin vücudumuzdaki etkilerini ve yan etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.

### 1.1. Diyabette Vanadyum Bileşikleri

Diabetes mellitus (diyabet veya DM), uzun bir süre, bazen neredeyse bir ömür boyu yüksek kan şekeri seviyesinin olduğu bir grup metabolik hastalıktır. Diyabet, var olmayan ya da yetersiz bir insülin tedariki veya insüline yetersiz yanıtla indüklenen bozulmuş bir glukoz ve yağ asidi metabolizması ile ilişkilidir. Diabetes mellitus tip 1 (DM tip 1) durumunda vücuttaki insülin üreten hücreler tahrip olurken, Diabetes mellitus tip 2 (DM tip 2) durumunda vücut hücreleri üretilen insüline uygun şekilde yanıt vermez (Cavan ve ark., 2015).

İnsülin, pankreasın  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanan anabolik bir peptid hormonudur, insan metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. İnsülin yaygın olarak glikoz homeostazını düzenleyen hormon olarak görülmesine rağmen, artık çok daha geniş bir pleiotropik role sahip olduğu bilinmektedir (Levine ve Goldstein, 1949).

Diyabetteki etkilerini belirlemek için birçok çalışmada farklı vanadyum bileşikleri çalışılmıştır. Vanadyumun insülin benzeri etkileri ilk olarak McNeill ve ark. (1985) tarafından streptozotosin (STZ)-diyabetik sıçanların içme suyuna birkaç hafta süreyle basit sodyum ortovanadat ( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) eklenmesiyle *in vivo* olarak gösterilmiştir. Daha sonra sadece kısmen çözünür vanadatlar (anyonik formdaki *in vivo* vanadyum,  $[\text{H}_2\text{VO}_4^-]$ ),  $\text{VO}(\text{IV})\text{SO}_4$  ile değiştirilmiş ve sonuçta daha az olumsuz yan etkilere rastlanmıştır (Jakusch ve Kiss., 2017).

Vanadyum bileşiklerinin insülin benzeri etkiler sergilediği ve küçük moleküllü insülin taklit edicileri veya insülin arttırıcılar olarak test edilen vanadyum bileşikleri arasında, bis(maltolato)oksovanadyum(IV),  $(\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{maltolato})_2)(\text{BMOV})$  ve bis(etilmaltolato)oksovanadyum(IV),  $(\text{V}^{\text{IV}}\text{O}(\text{etmaltolato})_2)(\text{BEOV})$ , kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Pessoa ve ark., 2015). Sadece BEOV bileşiği insanlar üzerinde test edilmiş, faz I klinik denemesi 2000 yılında tamamlanmıştır ve faz II klinik araştırmasının sonuçları ise ilk olarak 2009'da yayınlanmıştır. Gastrointestinal ortamdaki düşük stabilite ve olumsuz farmakokinetikler nedeniyle çalışmalar durdurulmuştur (Sanna ve ark., 2017).

Trevino ve ark. (2016), tip 1 ve tip 2 diyabetli erkek sıçanlar üzerinde yaptığı deneylerde, hipoglisemik ve hipolipidemik bir bileşik olan metforminyum dekavanadat (MetfDeca)  $(\text{H}_2\text{Metf})_3[\text{V}_{10}\text{O}_{28}]$  üzerinde çalışmışlar ve bu bileşiğin, DM tip 1 sıçanlarının pankreas  $\beta$ -hücreleri üzerinde koruma sağladığını kanıtlamışlardır. Böylece insülin seviyelerini geri kazanarak bu hücrelerde olası bir yenilenme önerilmiş, MetfDeca bileşiğinin yalnızca bir insülin taklitçisi değil, aynı zamanda bir insülin arttırıcı ajan olması da düşünülmüştür (Trevino ve ark., 2016).

Başka bir çalışmada, kemirgen adipositlerindeki yeni bir insülin taklit edici bileşik olan hezkakis (benzilamonyum) dekavanadat  $(\text{C}_7\text{NH}_{10})_6(\text{V}_{10}\text{O}_{28})$  insülin reseptörü ve fosfataz inhibisyonu yoluyla

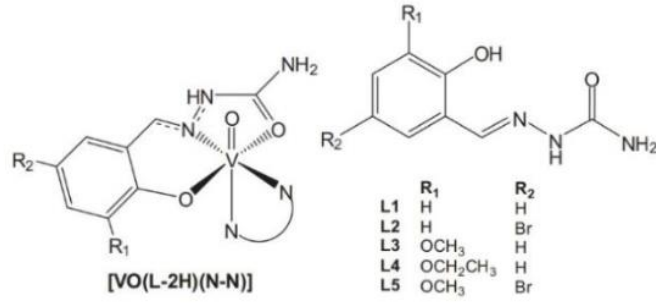
insülin miktarını azalttığı ve böylece insülinin tamamen yokluğunda glukoz taşınmasını aktive ettiği bildirilmiştir (Yraola ve ark., 2007; Zorzano ve ark., 2009).

Tip 2 diyabetli hastaların %40'ından fazlasında tedavilerinin bir parçası olarak insülin enjeksiyonlarına ihtiyaç duyulur. Tip 1 diyabet ise, sadece 51 amino asitten oluşan doğal bir peptid (protein) hormonu olan insülin ile tedavi edilebilir. Peptitlerin gastrointestinal kanaldaki bozunmalarından dolayı ağızdan alınamamaktadır, bu yüzden insülin, enjeksiyon ile verilmektedir. Bu ağırlı ve pahalı tedavi, ağızdan alınabilen bir insülin taklitçisi ile değiştirilebilir düşüncesiyle, Patel ve ark. (2019), biyo-mimetik aktiviteyi kapsüllemek için birkaç vanadyum kompleksi tasarlamış ve sentezlemiştir. Çalışmada 4 adet vanadyum kompleksi sentezlenmiştir:  $[VO(L^1)(H_2O)]NO_3$  **1**,  $[VO(L^2)(H_2O)]NO_3$  **2**,  $[VO(L^2)(ImH)_2]SO_4 \cdot H_2O$  **3** ve  $[VO(L^1)ImH]NO_3$  **4**. Burada ligand olarak kullanılan  $HL^1$ ; Asetik asit (2-hidroksi-3-metoksi-benziliden)-hidrazid ve  $HL^2$ ; 5-bromo-2-[(E)-(piridin-2-ilhidrazono)metil]fenol'dür. Çalışmada sentezlenen komplekslerin anti-diyabetik aktivitelerini belirlemek için  $\alpha$ -glukozidaz ve  $\alpha$ -amilaz inhibisyon aktivitelerine bakılmıştır. Tüm kompleksler, konsantrasyona bağlı aktivite göstermiş, test numunelerinin konsantrasyonunun artmasında daha fazla  $\alpha$ -amilaz enzimi inhibisyonu görülmüştür (Patel ve ark., 2019).

## 1.2. Anti-Viral, Anti-Parazitik, Anti-Bakteriyel Vanadyum Bileşikleri

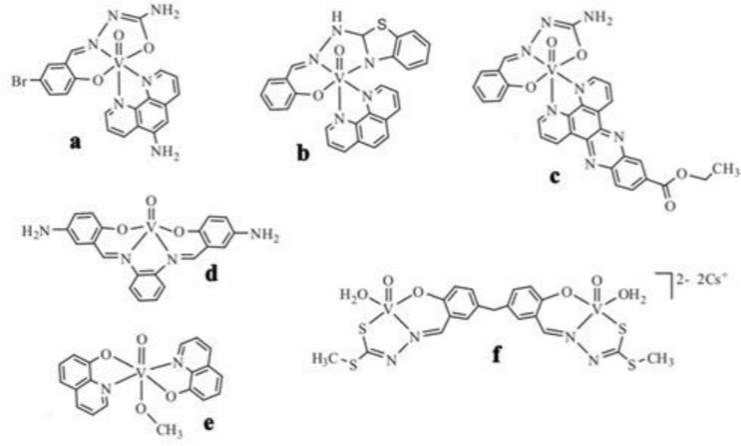
Son yıllarda, çoğunlukla Hindistan, Güney ve Orta Amerika gibi tropikal ülkelerdeki çeşitli araştırma grupları, *in vitro* deneylerde parazitlerin neden olduğu tropikal hastalıkların (Chagas hastalığı, uyku hastalığı, leishmaniasis ve amebiasis gibi) tedavisinde etkili bazı vanadyum bazlı ilaçlar geliştirmiştir. Kamçılıların neden olduğu tropikal hastalıkların, yani *trypansomiasis* (Chagas hastalığı) ve *leishmaniasis* (çeçe sineği ve tatarcık tarafından yayılan) tedavisinde de vanadyum kompleksleri kullanılmıştır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da vanadyum bazlı bileşikler ile tedavi edilmiştir (Rehder, 2018).

Anti-*T. cruzi* ajanları ile ilgili olarak, daha fazla ilaç geliştirmek ve prospektif antitripanozomal bileşikler rasyonel bir şekilde tasarlamak için araştırmalar yapılmıştır. Araştırmada, DNA ara katmanlama kapasitesi taşıyan polipiridil ligandları (NN) dahil olmak üzere iki  $V^{IV}O$  bileşiğinden yararlanılmıştır. Yapısal olarak iki bileşik ailesi sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve parazit üzerinde değerlendirilmiştir:  $[V^{IV}O(SO_4)(H_2O)_2(NN)]$  ve  $[V^{IV}O(L-2H)(NN)]^5$ . NN ligandlarının parazit üzerinde aktivite gösterdiği ortaya koyulmuştur. Daha büyük bir heteroleptik biyoaktif  $[V^{IV}O(L-2H)(NN)]$  serisi, NN'nin bipy, dppz, phen, epoksifen veya aminofen olduğu üç dişli salisilaldehit semikarbazon türevleridir (Şekil 2). Aktivite sıralaması  $[V^{IV}O(L-2H)(bipy)] < [V^{IV}O(L-2H)(dppz)] < [V^{IV}O(L-2H)(phen)] < [V^{IV}O(L-2H)(epoksifen)] < [V^{IV}O(L-2H)(aminofen)]$ , şeklinde belirlenmiştir. Parazit için en çok sitotoksisiteyi, aminofen ve epoksifen'e sahip DNA modifiye edici ko-ligandlarla kompleksler göstermiştir (Pessoa ve ark., 2015).



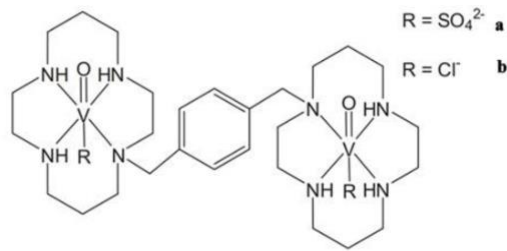
**Şekil 2.** [V<sup>IV</sup>O(L-2H)(NN)] bileşiklerinde ko-ligand olarak seçilen üç dişli salisilaldehit semikarbazon türevleri (Pessoa ve ark., 2015)

Bir azin (salisilaldehit-semikarbazon) ve bir o-fenantrolin ligand içeren oksidovanadyum (IV) kompleksi, *tripanozomiyaza* (Chagas hastalığı) neden olan *Trypanosoma cruzi*'nin epimastigot durumuna karşı aktiftir (Şekil 3a) (Fernández ve ark., 2013). Benzer şekilde Şekil 3b, antitripanozomal aktivite sergiler, ayrıca bu kompleks, yumurtalık, meme ve prostat tümörlerine karşı da aktiftir. Başka bir *Trypanosoma* türü, Afrika *tripanozomiyazından* (uyku hastalığı) sorumlu olan *T. brucei brucei*, genellikle çeçe sineğinin ısırmasıyla bulaşır. Yine bir azin sistemi ve ek olarak o-fenantrolinden türetilmiş bir ligand içeren kompleks, organizmanın plazmit DNA'sı ile etkileşime girerek *Tripanozoma* karşı aktivite göstermiştir (Şekil 3c) (Fernández ve ark., 2013). Ligand asetaminosalol (salofen) içeren kompleks, *leishmaniasis*'den sorumlu olan *L. tropica* gibi *leishmania* parazitinin farklı türlerine karşı aktiftir (Şekil 3d). Antimon bileşikleriyle yaygın olarak tedavi edilen bu tropikal hastalığın vektörleri, kum sinekleri; birincil semptomları ise cilt ülserleridir. Şekil 3d'nin aktivitesi, mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türlerinin indüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ligand 8-oksikinolin (1<sup>-</sup>) içeren kompleks, yumurtalık adenokarsinom hücrelerine karşı umut verici yanıtın yanı sıra, tüberküloz patojeni *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı biyolojik aktivite gösteren bir oksidovanadyum (V) kompleksidir (Şekil 3e) (Correia ve ark., 2014). Metilen-bis (salisilaldehit) ve S-metildithiokarbazattan türetilen bir tris (bidentat) ligand içeren anyonik oksidovanadyum (V) kompleksi, *Entamoeba histolytica*'ya karşı oldukça etkilidir ve bu nedenle amoebiasis tedavisi için umut verici bir ilaçtır (Şekil 3f). Genellikle uygun olmayan temizlik önlemleriyle ilişkilendirilen amipiyaz, dünya çapında yaygın bir bulaşıcı hastalıktır (Rehder, 2017).



**Şekil 3.** Parazitik ve bakteriyel hastalıklara karşı yüksek *in vitro/in vivo* aktivite gösteren vanadyum kompleksleri (Rehder, 2017) (a ve b, Chagas hastalığı (*Trypanosoma cruzi*); c, uyku hastalığı (Afrika tripanosomiasisi) (*Trypanosoma brucei brucei*); d, leishmaniasis (*Leishmania tropica* ve diğer *Leishmania* türleri); e, tüberküloz (*Mycobacterium tuberculosis*); f, amoebiasis (*Entamoeba histolytica*))

Vanadyum bileşiklerinin insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) üzerindeki etkisi Sun ve ark. (2007) tarafından gözden geçirilmiştir. Çalışmalar, vanadyum-tiyüre komplekslerinin ve vanadyum bağlı polioksotungstatların  $[(V^{IV}O)_2(V^VO)(SbW_9O_{33})_2]^{11-}$ , T-hücrelerine karşı güçlü anti-HIV özellikleri sergilediğini göstermiştir. Özellikle, vanadyum bağlı polioksidotungstat, sadece *in vitro* HIV-1'e karşı değil, aynı zamanda influenzaya, Dang hummasına ve SARS'a (şiddetli akut solunum sendromu) neden olan virüslere karşı antiviral aktivite sergilemiştir (Shigeta ve ark., 2003; Yamase ve ark., 2004). Oksidovanadyum (IV) siklam kompleksleri de potansiyel anti-HIV ajanları olarak geliştirilmiştir. Ksililbisiklam kompleksleri, HIV-1 (IIIB) ve HIV-2 (ROD) hatlarına karşı oldukça aktiftir ( $IC_{50}$  değerleri, a için 1-5  $\mu M$  ve b için 0,1-0,3  $\mu M$  aralığında) (Şekil 4a-b) (Ross ve ark., 2010). Komplekslerin HIV'in, antiviral etki mekanizması olarak kemokin reseptörü tip 4 (CXCR-4) olarak adlandırılan T lenfositleri enfekte etmek için kullanabileceği bir reseptör proteinine bağlandığı düşünülmüştür (Pessoa ve ark., 2015).



**Şekil 4.**  $V^{IV}O$ - ksililbisiklam anti-HIV bileşikleri (Pessoa ve ark., 2015)

### 1.3. Vanadyumun Kardiyovasküler Sistemdeki Etkileri

Birçok çalışmanın sonucunda, vanadyum bileşiklerinin hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda sıçan kardiyomiyositleri üzerindeki sitoprotektif etkisi belirlenmiştir. Vanadyum kalp kası gevşemesine neden olabilir. Hipoksi toleransını artırmaya yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, vanadyum bileşikleri plazma trigliseritlerinde azalmaya katkı sağlamıştır ve hipertansiyon-koroner kalp hastalığının gelişimini de önlediği bulunmuştur. Öte yandan, vanadyum bileşikleri, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz inhibisyonu ve hücre içi kalsiyum iyonlarının artması yoluyla, vasküler düz kasın vazokonstriktif özelliklerini modüle etmiştir. Bunun da yüksek tansiyon oluşumuna neden olabileceği görülmüştür. Vanadyumun vazokonstriktif etkisinin altında yatan mekanizma, miyozin hafif zincirlerinin kalmoduline bağlı fosforilasyon olarak belirlenmiştir (Gruzewska ve ark., 2014).

Farklı diyabetik kardiyomiyopati modellerinde, V ile tedavi, umut verici sonuçlar vermesine rağmen, insan kardiyovasküler hastalıklarının tedavisinde bu bulgular henüz görülmemiştir. Vanadyumun klinik kullanımını, özellikle biyoyararlanımı ve toksisiteyi içeren farmakolojik faktörler olmak üzere birçok faktörün etkileyebileceği düşünülmüştür (Panchal ve ark., 2017).

### 1.4. Vanadyumun İmmün Sistemindeki Etkileri

Vanadyum bazlı ilaçlar, bağışıklık sistemi modülatörleri ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek, bağışıklığı yeniden duyarlılaştırma potansiyeline sahiptir. Düşük doz V, bağışıklık sistemi üzerinde olumlu bir uyarıcı etkiye sahiptir. Daha düşük dozlarda V, hem humoral hem de hücresele aktivitelele etkileyerek hayvanlarda bağışıklık sistemini düzenler (Tsavve ve ark., 2016). Vanadyum, bağışıklıkta merkezi bir rol oynayan ve hücre yüzeylelerinde bir T hücre reseptörünün (TCR) varlığı ile karakterize edilen T lenfositlerini de aktive eder. Ayrıca nötrofiller, makrofajlar, bazofiller ve epitel hücrelele gibi bağışıklık sisteminin hücreleleleriyle prooksidatif olarak etkileşime girdiği de bulunmuştur (Malissen ve ark., 2014; Theron ve ark., 2011).

### 1.5. Vanadyum Maruziyeti ve Toksisitesi

Çin’de Lv ve ark., (2021) yapmış oldukları çalışmada, diabetes mellitus tip 2 (DM tip 2) riskinin tek metale maruz kalma ile çoklu metale birlikte maruz kalma ilişkisini araştırmayı amaçlamışlardır. 223 DM tip 2 hastası ve 302 kontrol ile bir vaka-kontrol çalışması yapılmıştır. DM tip 2 grubundaki serum Baryum (Ba), Kalsiyum (Ca), Demir (Fe), Selenyum (Se) ve Stronsiyum (Sr) konsantrasyonları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken; V, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Yüksek V seviyesinin, azalmış DM tip 2 riski ile ilişkili olduğunu ( $p<0,001$ ) ve serum V konsantrasyonlarının, DM tip 2 riskiyle doğrusal olmayan bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışma sonucunda, yüksek serum Ca ve Se düzeylelele, artmış DM tip 2 riski ile ilişkili olup, yüksek serum V düzeylelele ise, azalmış DM tip 2 riskiyle ilişkilidir (Lv ve ark., 2021).

Vanadyuma aşırı maruz kalma, erkek üreme sistemi de dahil olmak üzere hem hayvanlarda hem de insanlarda dokuların fizyolojisi ve morfolojisi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Yapılan

çalışmalarda, vanadyum maruziyetinin aşırı oksidatif stres üreterek, erkek üreme sisteminde toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir. Testis ağırlığında, sperm hareketliliğinde, sperm sayısında ve testosteron salgısında azalma ve anormal spermatozoa yüzdesinde artış ortaya çıktığını göstermiştir. Üriner atılım, insan vücudundan vanadyum için birincil eliminasyon yoludur, bu nedenle, üriner ölçümler maruziyet biyobelirteçleri olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Vanadyumun, maruz kaldıktan sonra sıçan testislerinde biriktiği ve daha sonra kararlı bir duruma ulaştığı bildirilmiştir, bu da seminal plazmadaki vanadyum konsantrasyonlarının, kronik vanadyum maruziyetinin güvenilir biyolojik belirteçleri olabileceğini göstermiştir (Wang ve ark., 2018).

Doğum başlamadan önce spontan membran rüptürü olarak tanımlanan erken membran rüptürü (PROM), intrauterin içeriğin ve fetüsün bakteri istilasından korunmaması nedeniyle hem maternal hem de fetal enfeksiyon için daha büyük risklere neden olur. PROM, hamile kadınlarda erken doğum eylemini tetikleyen önemli bir faktördür. 37. gebelik haftasından önce membran rüptürünün meydana gelmesi preterm PROM olarak kabul edilir. Hamile kadınların daha yüksek metal seviyelere maruz kalmasının PROM veya preterm PROM riskini artırabileceği de düşünölmüştür. Jin ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada, V, Krom (Cr), Manganez (Mn), Kobalt (Co), Bakır (Cu), Arsenik (As), Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb), Alümiyum (Al), Nikel (Ni), Selenyum (Se) ve Talyum (Tl) dahil olmak üzere hamilelerin metallere maruz kalma düzeylerini incelemek için, Çin’de 7290 gebe kadının doğumdan itibaren üriner metaller ile PROM arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Hem PROM hem de preterm PROM ile artan üriner V düzeylerinin pozitif ilişkileri gözlenmiştir. Bulgulara göre de Çin’in kentsel alanlarında hamile kadınların V’ye maruz kalması, PROM veya preterm PROM için bir risk faktörü olabileceği görölmüş, vanadyum kirliliğinin kontrolüne daha fazla dikkat edilmesi gerektiği önerilmiştir (Jin ve ark., 2018).

Yüksek konsantrasyonlarda vanadyum bileşikleri, oksidatif fosforilasyon dahil birçok enzimin inhibisyonunda toksik özellikler göstermiştir. Yapılan çalışmalar, toksik etkinin bileşiklere, doza, uygulama zamanına ve vanadyum iyonlarının oksidasyon derecesine bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsanlarda solunum ve sindirim sistemini etkileyen, kalp çarpıntısı, yorgunluk, depresyon, parmaklarda ve ellerde titreme ve karakteristik bir yeşil dil oluşturan vanadata bağlı akut veya kronik zehirlenme görölmüştür (Gruzewska ve ark., 2014).

Vanadyumun sistemik toksisitesi, oksidatif metabolizma bozukluğuna, enzim zincirlerinin ve hücrelerde solunum süreçlerinin baskılanmasına yol açmıştır. Yüksek dozlarda vanadyum bileşiklerine maruz kalma, kardiyovasküler sistem üzerinde toksik bir etki yaratmış, karaciğerin işlevini bozmuş ve ishal-kusma gibi gastrointestinal semptomlara neden olarak sıvı ve gıda alımının azalmasına, dehidrasyona ve kilo kaybına neden olmuştur (Boulassel ve ark., 2011). Ayrıca, *in vitro* çalışmalar, yüksek doz vanadyumun, hematopoezde değişiklikleri başlatabildiğini, nefrotoksik, teratojenik ve hepatotoksik aktivite gösterebildiğini, lipid peroksidasyonunu indüklediğini ve solunum sisteminde dejeneratif değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir. Vanadyum bileşikleri, mitokondride oksidatif strese ve böylece protein tirozin fosforilasyonunun (PTP) açılmasına neden olmuş, bu da



mitokondriyal transmembran potansiyelinin (DWm) çökmesine ve sıçan karaciğerlerinde hücre apoptozunun başlaması olarak sitokrom c (Cyt c) salımına yol açmıştır (Tripathi ve ark., 2018). Bu nedenle, çalışmalarda, dekavanadat daha güçlü bir mitokondriyal depolarizasyon ajanı ve monomerik vanadattan daha güçlü bir mitokondriyal oksijen tüketimi inhibitörüdür (Soares ve ark., 2007). Kronik olarak vanadyuma maruz kalan bireyler üzerinde yapılan araştırmalar, kan morfolojisinde, enzimlerin aktivitesinde veya diğer biyokimyasal parametrelerde, vanadyum ve türevlerinin kandan dokulara hızlı taşınmasından kaynaklanabilecek herhangi bir değişiklik göstermemiştir. Önemli olarak, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, oral dozlarda vanadil sülfat (100-150 mg/dl) ve sodyum metavanadat (125 mg/dl) (iki-altı haftalık periyotlarda), hastaların çoğunda geçici gastrointestinal rahatsızlık meydana getirmiştir (Gruzewska ve ark., 2014). Vanadyum klorür, vanadil sülfat, metavanadat ve ortovanadat dahil olmak üzere V tuzlarının, insanlarda kırmızı kan hücrelerinin (RBC) sayısını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Yüksek dozlarda uygulandığında, eritrosit membranlarında hemoliz ve kısa RBC sağkalımı görülmüştür (Suwalsky ve ark., 2012; Suwalsky ve ark., 2013).

## **2. Sonuç**

Sonuç olarak, birçok yayında bildirildiği üzere vanadyum bileşikleri, parazitlerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde anti-viral ve anti-bakteriyel ajan, kalp performansını iyileştirme, diyabet ve kanser gibi çeşitli durumlarda terapötik kullanımı önerilmiştir. Amoebiasis veya Chagas gibi parazitik hastalık patojenlerinin şu anda kullanılan tedavilere karşı yetersizliği veya artan direnci, ayrıca vanadyum bazlı ilaçların potansiyel olarak daha düşük maliyetli olmaları, vanadyum bileşiklerinin bu alanlarda umut verici olduğunu göstermektedir. Tüm bu hastalıklar için vanadyum bileşikleri önerilmiş olsa da hem uygun doz hem de toksisite sorunları göz önünde bulundurulmalıdır. Vanadyum bileşiklerinin-özellikle uzun süreli uygulama gerekiyse- bağışıklık sistemi ve inflamatuvar reaksiyonlar üzerindeki etkileri hala net değildir.

## **Çıkar Çatışması Beyanı**

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## **Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti**

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## **Kaynakça**

- Boulassel B., Sadeg N., Roussel O., Perrin M., Belhadj-Tahar H. Fatal poisoning by vanadium. *Forensic Science International* 2011; 206(1-3): 79-81.
- Cavan D., Rocha Fernandes J., Makaroff L., Ogurtsova K., Webber S. IDF Diabetes Atlas. *International Diabetes Federation* 2015, 7thed., p.13.

- Correia I., Adão P., Roy S., Wahba M., Matos C., Maurya MR., Marques F., Pavan FR., Leite CQF., Avecilla F., Costa Pessoa J. Hydroxyquinoline derived vanadium (IV-V) and copper (II) complexes as potential anti-tuberculosis and anti-tumor agents. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2014; 141: 83-93.
- Fernández M., Varela J., Correia I., Birriel E., Castiglioni J., Moreno V., Costa Pessoa J., Cerecetto H., González M., Gambino D. A new series of heteroleptic oxidovanadium (IV) compounds with phenanthroline- derived co-ligands: selective *Trypanosoma cruzi* growth inhibitors. *Dalton Trans* 2013; 42(33): 11900-11911.
- Fernández M., Becco L., Correia I., Benítez J., Piro OE., Echeverria GA., Medeiros A., Comini M., Lavaggi ML., González M., Cerecetto H., Moreno V., Pessoa JC., Garat B., Gambino D. Oxidovanadium(IV) and dioxidovanadium (V) complexes of tridentate salicylaldehyde semicarbazones: searching for prospective antitrypanosomal agents. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2013; 127: 150-160.
- Gruzewska K., Michno A., Pawelczyk T., Bielarczyk H. Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2014; 65(5): 603-611.
- Jakusch T., Kiss T. In vitro study of the antidiabetic behavior of vanadium compounds. *Coordination Chemistry Reviews* 2017; 351: 118-126.
- Jin S., Xia W., Jiang Y., Sun X., Huang S., Zhang B., Zhou A., Zheng T., Xu S., Li Y. Urinary vanadium concentration in relation to premature rupture of membranes: A birth cohort study. *Chemosphere* 2018; 210: 1035-1041.
- Levine R., Goldstein M. The action of insulin on the distribution of galactose in eviscerated nephrectomized dogs. *Journal of Biological Chemistry* 1949; 179(2): 985.
- Lv Y., Xie L., Dong C., Yang R., Long T., Yang H., Chen L., Zhang L., Chen X., Luo X., Huang S., Yang X., Lin R., Zhang H. Co-exposure of serum calcium, selenium and vanadium is nonlinearly associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Chemosphere* 2021; 263: 128021.
- Malissen B., Grégoire C., Malissen M., Roncagalli R. Integrative biology of T cell activation. *Nature Immunology* 2014; 15(9): 790-797.
- Panchal SK., Wanyonyi S., Brown L. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. *Current Hypertension Reports* 2017; 19(3): 10.
- Patel N., Prajapati AK., Jadeja RN., Patel RN., Patel SK., Gupta VK., Tripathi IP., Dwivedi N. Model investigations for vanadium-protein interactions: Synthesis, characterization and antidiabetic properties. *Inorganica Chimica Acta* 2019; 493: 20-28.
- Pessoa JC., Etcheverry S., Gambino D. Vanadium compounds in medicine. *Coord. Chem. Rev.* 2015; 301(302): 24-48.

- Rehder D. Implications of vanadium in technical applications and pharmaceutical issues, *Inorganica Chimica Acta Part 2* 2017; 455: 378-389.
- Rehder D. Vanadium in health issues. *ChemTexts* 2018; 4: 20.
- Ross A., Soares DC., Covelli DS., Pannecouque C., Budd LE., Collins A., Robertson N., Parsons S., De Clercq E., Kennepohl P., Sadler PJ. Oxovanadium (IV) cyclam and bicyclam complexes: potential CXCR4 receptor antagonists. *Inorganic Chemistry* 2010; 493: 1122-1132.
- Sanna D., Ugone V., Serra M., Garribba E. Speciation of potential anti-diabetic vanadium complexes in real serum samples. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2017; 173: 52-65.
- Shigeta S., Mori S., Kodama E., Kodama J., Takahashi K., Yamase T. Broad spectrum anti-RNA virus activities of titanium and vanadium substituted polyoxotungstates. *Antiviral Research* 2003; 58(3): 265-271.
- Soares SS., Gutiérrez-Merino C., Aureliano M. Decavanadate induces mitochondrial membrane depolarization and inhibits oxygen consumption. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2007; 101(5): 789-796.
- Sun RW., Ma DL., Wong EL., Che CM. Some uses of transition metal complexes as anti-cancer and anti-HIV agents. *Dalton Transactions* 2007; 21(43): 4884-4892.
- Suwalsky M., Fierro P., Villena F., Aguilar LF., Sotomayor CP., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K., Gul-Hinc S., Ronowska A., Szutowicz A. Human erythrocytes and neuroblastoma cells are in vitro affected by sodium orthovanadate. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012 Sep;1818(9): 2260-2270. doi: 10.1016/j.bbame.2012.04.012.
- Suwalsky M., Fierro P., Villena F., Gallardo MJ., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K., Gul-Hinc S., Ronowska A., Zysk M., Szutowicz A. Effects of sodium metavanadate on in vitro neuroblastoma and red blood cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2013; 535(2): 248-256.
- Theron AJ., Tintinger GR., Anderson R. Harmful interactions of non-essential heavy metals with cells of the innate immune system. *Journal of toxicology. Clinical Toxicology* 2011; 2013: 1-10.
- Trevino S., Velazquez-Vazquez D., Sanchez-Lara E., Diaz-Fonseca A., Flores-Hernandez JA., Perez-Benítez A., Brambila-Colombres E., Gonzalez-Vergara E. Metforminium decavanadate as a potential metallopharmaceutical drug for the treatment of diabetes mellitus. *OxiMed & Cellular Longevity* 2016.
- Tripathi D., Mani V., Pal RP. Vanadium in biosphere and its role in biological processes. *Biological Trace Element Research* 2018; 186: 52-67.
- Tsave O., Petanidis S., Kioseoglou E., Yavropoulou MP., Yovos JG., Anestakis D., Tsepa A., Salifoglou A. Role of vanadium in cellular and molecular immunology: Association with immune-related inflammation and pharmacotoxicology mechanisms. *OxiMed & Cellular Longevity* 2016; 401: 36-39.

- Yamase T., Ishikawa E., Fukaya K., Nojiri H., Taniguchi T., Atake T. Spin-frustrated (VO)<sub>3</sub><sup>+</sup>-triangle sandwiching octadecatungstates as a new class of molecular magnets. *Inorganic Chemistry* 2004; 43(25): 8150-8157.
- Yraola F., García-Vicente S., Marti L., Albericio F., Zorzano A., Royo M. Understanding the mechanism of action of the novel SSAO substrate (C<sub>7</sub>NH<sub>10</sub>)<sub>6</sub>(V<sub>10</sub>O<sub>28</sub>)·2H<sub>2</sub>O, a prodrug of peroxovanadate insulin mimetics. *Chemical Biology & Drug Design* 2007; 69: 423–428.
- Yu YQ., Yang JY. Oral bioaccessibility and health risk assessment of vanadium (IV) and vanadium (V) in a vanadium titanomagnetite mining region by a whole digestive system in-vitro method (WDSM). *Chemosphere* 2019; 215: 294-304.
- Zorzano A., Palacín M., Marti L., García-Vicente S. Arylalkylamine vanadium salts as new anti-diabetic compounds. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2009; 103: 559–566.
- Wang YX., Chen HG., Li XD., Chen YJ., Liu C., Feng W., Zeng Q., Wang P., Pan A., Lu WQ. Concentrations of vanadium in urine and seminal plasma in relation to semen quality parameters, spermatozoa DNA damage and serum hormone levels. *Science of the Total Environment* 2018; 645: 441-448.