

## Vitaminlerin ve Metallerin Çift Yönlü Etkileri: Sağlık, Mutajenite ve Antimutajenite Üzerine Bir İnceleme

Eda DELİK<sup>1</sup> , Burcu Emine TEFON-ÖZTÜRK<sup>1</sup> , Bülent KAYA<sup>1\*</sup> 

### ÖZET

Ağır metaller ve vitaminler insan sağlığı üzerinde önemli etkilere sahip maddelerdir. Çevresel ve endüstriyel kaynaklardan dolayı ağır metallere maruziyet toksik etkilere yol açarken, vitaminler genellikle vücut fonksiyonlarını destekleyen esansiyel bileşenler olarak bilinmektedir. Ancak her iki grup da insan sağlığı açısından doza bağlı olarak zararlı veya yararlı olabilmektedir. İkisinin de ortak noktalarından biri, eser miktarda insan vücudu için gerekli olmalarıdır. Ayrıca hem ağır metaller hem de vitaminler metabolizmanın düzgün yürüyebilmesi için genellikle vücuda dışarıdan alınmaları gereken maddelerdir. Bu derlemede ağır metallerin ve vitaminlerin toksik ve antitoksik etkileri ele alınmıştır. Ayrıca bu maddelerin insan sağlığı üzerindeki etkileri maruz kalınan dozlarla ilişkilendirilerek hem zararlı hem de yararlı yönleri üzerinde durulmuştur. Sağlık için önemli bazı metallere ve vitamin gruplarına değinilerek, yüksek dozların potansiyel toksisite yaratabileceği vurgulanmıştır. Sonuç olarak bu derleme bireylerin sağlığını koruma stratejileri geliştirmelerine ve sağlık profesyonellerinin maruziyet risklerini etkili bir şekilde yönetmelerine yönelik önemli bulgular sunmayı amaçlamıştır.

### The Dual Effects of Vitamins and Metals: A Review on Health, Mutagenicity, and Antimutagenicity

#### ABSTRACT

Heavy metals and vitamins are substances that have significant impacts on human health. While exposure to heavy metals from environmental and industrial sources leads to toxic effects, vitamins are generally recognised as essential components that support body functions. However, depending on the dose, both groups can be harmful or beneficial to human health. One thing they have in common is that they are both required in trace amounts by the human body. Both heavy metals and vitamins are substances that generally need to be taken into the body from external sources for the metabolism to function properly. This review addresses the toxic and antitoxic effects of heavy metals and vitamins. It also examines the effects of these substances on human health depending on the dose, emphasising both their harmful and beneficial aspects. Important metals and groups of vitamins for health are discussed, emphasizing that high doses can potentially lead to toxicity. As a result, this review presents significant

#### Article Info

\*Corresponding author:

e-mail:

bkaya@akdeniz.edu.tr

**Institution:** <sup>1</sup> Akdeniz  
Üniversitesi, Fen Fakültesi,  
Biyoloji Bölümü

#### Article history

Received: 26/07/2024

Accepted: February 26/08/2024

Available online: 03/10/2024

#### Anahtar Kelimeler:

Antimutajenite, Doz, Metal,  
Toksosite, Vitamin

#### Keywords:

Antimutagenic, Dose, Metal,  
Toxicity, Vitamin

**How to Cite:** Eda DELİK,

Burcu Emine TEFON-

ÖZTÜRK, Bülent KAYA,

"Vitaminlerin ve Metallerin Çift

Yönlü Etkileri: Sağlık,

Mutajenite ve Antimutajenite

Üzerine Bir İnceleme",

*Environmental Toxicology and*

*Ecology*, c. 4, sayı. 2, ss. 72-90,

2024.

DOI: 10.59838/etoxec.1523001

findings to help individuals develop strategies to protect their health and health professionals to manage exposure risks effectively.

## 1. GİRİŞ

Vitaminler ve metaller biyolojik sistemlerde metabolizma için önemli roller oynayan iki farklı molekül grubudur. Vitaminler, organizmanın büyüme, gelişme ve metabolik süreçlerinde kritik öneme sahip organik bileşiklerdir. İnsan vücudu bu bileşiklerin birçoğunu sentezleyemediği için besin veya takviyelerle dış kaynaklardan almak zorundadır. Vitaminlerin antioksidan özellikleri hücre içi oksidatif stresin azaltılmasında ve DNA hasarının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak bazı vitaminlerin aşırı alımı toksik etkilere yol açarak potansiyel mutajenik etkilere neden olabilmektedir [1], [2], [3]. Ağır metaller ise genellikle çevresel kirleticiler olarak bilinmesine rağmen bazıları eser elementler olarak vücutta hayati fonksiyonlar üstlenir ve belirli dozlarda antimitajenik özellik sergilerler [4]. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda DNA'ya zarar verebilir ve mutajenik etkiler gösterebilirler [5]. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda vitaminlerin metaller ile birlikte maruziyetinde olası toksik ve antitoksik etkiler gösterebildiği ve birbirleri üzerinde modülatör etki gösterebildiği de bildirilmiştir. Örneğin Kaya vd. [6] askorbik asidin (Vitamin C) farklı ağır metallerin ve kimyasalların genotoksik etkileri üzerindeki modülatör etkisinin değişken olduğunu bildirmiştir. Askorbik asit potasyum dikromatın ( $K_2Cr_2O_7$ ) genotoksitesini azaltırken 4-nitrokinolin-1-oksit (4-NQO) ile hiçbir koruyucu etki göstermemiş ve kobalt klorürün ( $CoCl_2$ ) genotoksitesini artırmıştır. Bu bulgular bu tür maddelerin birlikte kullanımını durumatlı oluması gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu makalede vitaminlerin ve ağır metallerin insan vücudundaki biyolojik rollerine ve toksik etkilerine odaklanılmıştır. Vitaminler genellikle vücut sağlığı için gerekli ve yararlı olarak bilinirken yüksek konsantrasyonlarda toksik etkileri olabileceği göz ardı edilmemelidir. Öte yandan ağır metaller genellikle zararlı olarak kabul edilmekle birlikte, bazıları iz elementler olarak hayati biyolojik işlevlere sahiptir. Bu derleme vitaminlerin ve belirli ağır metallerin toksik/antitoksik özelliklerini inceleyerek, bu maddelerin çift yönlü etkilerini anlamayı amaçlamaktadır. Özellikle vitaminlerin antioksidan ve antimitajenik özelliklerine ek olarak mutajenik özellikleri, ağır metallerin ise mutajenik özelliklerine ek olarak düşük dozlarda biyolojik sistemlerdeki olumlu etkilerine değinilmiştir.

## 2. AĞIR METALLER

Biyolojik açıdan “ağır”, düşük konsantrasyonlarda bile canlılar için toksik olabilen bir dizi metali, bazı durumlarda metalloidleri tanımlamaktadır [7]. Bu kategoriye yaklaşık 80 metal dahildir. Bilindiği üzere ağır metaller sadece su kaynakları, atmosfer ve gıda ürünleri kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda besin zincirinde birikerek organizmaların ve insanların sağlığı üzerinde büyük bir tehdit oluştururlar [8]. Bu metallerin artan konsantrasyonları ve birikmesi canlı organizmalarda ciddi hasar verici etkilere ve farklı komplikasyonlara neden olabilir, hatta organizmanın ölümüne yol açabilmektedir [5]. Ayrıca hücre zarları, proteinler, mitokondri ve DNA gibi hücre bileşenleriyle etkileşime girerek reaktif oksijen türü oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle hücrede çeşitli hasarlara, transkripsiyonel değişikliklere ve DNA hasarına yol açarak birçok hastalığa, çoklu organ hasarına ve kansere neden olabilmektedir [9]. Yaygın maruz kalınan bazı ağır metaller arasında kurşun, civa, kadmiyum, nikel, krom ve arsenik

bulunmaktadır. Bu metallerin bazıları insan vücudu için son derece zararlıdır ve düşük konsantrasyonlarda bile toksik olabilmektedir [10], [11]. Diğer taraftan hücrelerin metabolik aktiviteleri için bazı ağır metallere ihtiyaç duyulmaktadır. Örneğin demir, çinko, bakır ve manganez gibi metallerin çeşitli enzimlerin kofaktörleri olarak önemli rolleri bulunmaktadır. Bu metaller, vücutta kritik biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır [10], [12]. Bu metallerin vücutta uygun seviyelerde bulunması önemlidir, hem eksikliği hem de fazlalığı sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu derleme kapsamında biyolojik öneme sahip bazı metallere değinilerek bu metallerin sağlığa yararlı etkileri ve toksik özelliklerine odaklanılmıştır.

## 2.1. Metallerin Biyolojik Önemi ve Toksik Etkileri

Organizmalar çeşitli metabolik aktivitelerin gerçekleşebilmesi için bazı ağır metallere eser miktarda ihtiyaç duymaktadır. Bu metaller organizmanın az miktarda ihtiyaç duyduğu vücut sıvı veya dokularında konsantrasyonları çok düşük düzeylerde olan mikro elementlerdir. Eser miktarda bulunan bu ağır metaller metabolizmanın sağlıklı yürüebilmesi için özgül görev yapmaktadır ve bunların yerine başka kimyasallar geçemez. Bu metallere ilişkin bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

**Bakır (Cu)**, enerji metabolizması, antioksidan aktivite, nörotransmitterler ve kolajen sentezi dahil olmak üzere birçok hücresel süreçte rol oynamaktadır [13]. Bu metal iki değerlik durumundan ( $Cu^+ \rightleftharpoons Cu^{2+}$ ) geçiş yapmak için elektron alıp/vererek biyolojik oksidasyon–indirgeme (redoks) reaksiyonlarında önemli roller oynamaktadır [14]. Prokaryotlarda tanımlanan ve işlevi için bakıra ihtiyaç duyan sitokrom c oksidaz (COX), NADH dehidrojenaz-2 (ND2) ve Cu/Zn-süperoksit dismutaz (SOD1) enzimleri bulunmaktadır ve başka hiçbir metal bu enzimlerde işlevsel olarak bakırın yerini alamaz [15]. Bu elementin homeostazı insan vücudunda karmaşık mekanizmalarla düzenlenir ve eksikliği ya da fazla konsantrasyonlarda bulunması insan sağlığını çoklu mekanizmalar yoluyla etkileyebilir. İnsanlarda bakır eksikliğinin neden olduğu anemi, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi çok sayıda klinik semptom vardır [16], [17]. Ancak bakırın vücutta yüksek konsantrasyonlarda bulunması da toksik etkilere neden olabilmektedir ve bu elementin vücuda aşırı yüklenmesi kronik bakır toksisitesi ve akut bakır toksisitesi olarak iki yönlü olabilmektedir [18]. Kısa bir süre içinde çok sayıda bakır içeren maddeye maruz kalmanın neden olduğu akut toksik reaksiyonda bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal, hemolitik anemi, gastrointestinal kanama ve karaciğer ve böbrek yetmezliği ve bazen de ölüm meydana gelebilmektedir [19], [20]. Kronik bakır toksisitesi ise düşük dozda bakır içeren maddelerin vücuda uzun süreli tekrarlanan girişinin neden olduğu kronik toksik reaksiyondur ve bu durum Wilson hastalığına neden olabilmektedir [21].

**Kobalt (Co)**, B12 vitamininin (kobalamin) sentezinde kritik bir rol oynadığı için insan ve hayvanlarda metabolizma için gereklidir. Ayrıca bağışıklık tepkisini artırır ve antibakteriyel aktivite gösterir [22]. Kobalt et, süt ürünleri, deniz ürünleri ve bazı bitkiler gibi besinlerde doğal olarak bulunmaktadır. Bu elementin eksikliği anoreksi, kronik şişme ve anemiye yol açabilmektedir [23]. Ancak yüksek konsantrasyonları kusma, bulantı, ishal, kanama, düşük tansiyon, kalp hastalıkları, tiroit hasarı, saç dökülmesi, kemik kusurları ve bazı enzim aktivitelerinin inhibisyonu gibi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir [24]. Bu element esas olarak sert metal endüstrisinde bağlayıcı olarak ve birçok alaşımın bileşeni olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli yüksek düzeyde maruz kalma, kobaltın akciğerlerde birikmesine ve sert metal akciğer hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [25]. Günümüzde

kobalt nanopartikülleri antioksidan, antimikrobiyal, antikanser ve antidiyabetik özellikleri sayesinde farklı ve çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır [26].

**Mangan (Mn)**, vücutta çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak gerekli olan hayati öneme sahip bir eser elementtir. Bu mineral, antioksidan savunma, enerji üretimi ve amino asit metabolizması gibi temel biyokimyasal süreçleri düzenleyen süperoksit dismutaz, glutatyon sentaz, piruvat karboksilaz ve arginaz gibi enzimlerin işlevlerinde kritik bir rol oynamaktadır [27]. Son çalışmalar manganın hem adjuvan olarak hem de tümör karşıtı bağışıklık tepkilerinde görev alan bir element olarak önemli roller oynadığını da ortaya koymuştur [28], [29]. Mangan genellikle kabuklu deniz ürünleri (özellikle midye ve istiridye), tam tahıllar, kuruyemişler, koyu yeşil yapraklı sebzeler, ananas ve çayda doğal olarak bulunmaktadır [30]. Bu elementin eksikliği, kemik gelişiminde bozulmalar, zayıf büyüme ve üreme sorunları gibi belirtilerle kendini gösterebilmektedir. Ayrıca daha önce gerçekleştirilen bir çalışmada mangan yetersizliği olan farelerde tümör büyümesi ve metastazın önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [28]. Mangan eksikliği genellikle nadirdir ve çoğunlukla beslenme yetersizliklerinden kaynaklanır. Ancak diğer ağır metallerde de olduğu gibi fazlası ise toksik olabilmektedir. Özellikle endüstriyel maruziyet durumlarında, uzun süreli yüksek mangan alımı sinir sistemi üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir ve Manganizim/Parkinsonizm olarak adlandırılan Parkinson hastalığı benzeri semptomlara yol açabilmektedir [31]. Bu toksisite, genellikle işçilerde veya kontamine gıda ve su tüketiminde görülür ve kardiyovasküler fonksiyonların da etkilenmesine neden olabilmektedir [27], [32].

**Demir (Fe)**, oksijenin taşınmasında ve depolanmasında hayati bir görev üstlenen hemoglobin ve miyoglobinin yapısal bileşenidir. Ayrıca, DNA sentezi, hücre bölünmesi ve çeşitli enzimlerin aktivitesinde de yer almaktadır [33], [34]. Besinsel kaynaklarında hem ve non-hem formda bulunur. Hem demir, hayvansal gıdalarda, özellikle kırmızı et, karaciğer ve deniz ürünlerinde yüksek oranda bulunur ve vücut tarafından daha kolay emilir. Non-hem demir ise bitkisel kaynaklarda, özellikle baklagiller, kuruyemişler, yeşil yapraklı sebzeler ve demirle zenginleştirilmiş tahıllarda bulunur. Örneğin, ıspanak, mercimek ve beyaz fasulye gibi gıdalar önemli non-hem demir kaynaklarıdır [34]. Demir eksikliği dünya genelinde yaygın bir beslenme sorunudur ve anemiye neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisi, yorgunluk, halsizlik, solgunluk, baş dönmesi ve nefes darlığı gibi belirtilerle kendini gösterir. Ayrıca, bilişsel işlev bozukluklarına, bağışıklık sistemi zayıflamasına ve fiziksel performans düşüklüğüne yol açabilmektedir [35]. Ancak bu elementin de yüksek konsantrasyonları sağlık açısından riskler taşımaktadır. Vücutta aşırı demir birikmesi, oksidatif stres ve hücre hasara yol açabilmektedir. Bu durum genellikle genetik hastalıklar (örneğin, herediter hemokromatoz) veya demir takviyelerinin aşırı kullanımı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Yüksek dozlarda demir alımı, özellikle çocuklarda ciddi zehirlenmelere yol açabilmektedir. Aşırı demir karaciğer, kalp ve pankreas gibi organlarda hasara neden olabilmekte ve kronik hastalık riskini artırabilmektedir [36].

**Magnezyum (Mg)**, 300'den fazla enzimatik reaksiyon (enerji üretimi, nükleik asit sentezi, kas ve sinir fonksiyonları gibi) için kofaktör olarak gerekli olan temel bir elementtir ve bu nedenle çok sayıda metabolik yolun biyokimyasal işleyişi için hayati önem taşımaktadır [37]. Ayrıca migren tedavisinde etkili olup, intravenöz ve oral formlarıyla atakların şiddetini ve sıklığını azaltmaktadır [38]. Magnezyumun önemli kaynakları arasında yeşil yapraklı sebzeler, kuruyemişler, tohumlar, tam tahıllar ve bazı balık türleri yer almaktadır. Bu elementin eksikliği, kas krampları, yorgunluk, iştahsızlık, mide bulantısı ve anormal kalp

ritmi gibi belirtilere yol açmaktadır [39]. Eksiklik, özellikle alkol bağımlılığı, yaşlılık, malabsorpsiyon sorunları ve Tip 2 diyabet gibi risk faktörlerine sahip kişilerde daha yaygındır [40], [41]. Öte yandan, aşırı magnezyum alımı, genellikle gıdalardan kaynaklanmaz, uzun süreli yüksek dozda magnezyum takviyesi ile gerçekleşir ve böylelikle toksik seviyelere ulaşabilmektedir. Bu durumda mide bulantısı, ishal, kas zayıflığı ve düşük kan basıncı gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Böbrek hastalığı olan bireylerde magnezyum toksisitesi riski daha yüksektir, çünkü vücut magnezyumunu normalden daha yavaş bir şekilde atabilir. Bu durum, magnezyumun birikmesine ve toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilir. Bu nedenle böbrek hastalığı olan kişilerin magnezyum takviyelerini veya magnezyum içeren ilaçları kullanırken dikkatli olmaları önemlidir [42].

**Çinko (Zn)**, katalizör, yapısal ve düzenleyici iyon olmak üzere üç ana biyolojik rolü olan organizmadaki en önemli eser elementlerden biridir. DNA sentezi, protein üretimi, hücre bölünmesi, bağışıklık sistemi fonksiyonu ve yara iyileşmesi gibi birçok biyokimyasal süreçte merkezi rol oynamaktadır [43]. İstiridye, kırmızı et, kümes hayvanları, baklagiller, fındık, tohumlar, tam tahıllar ve süt ürünlerine ek olarak güçlendirilmiş kahvaltılı gevrekleri, kabak çekirdeği, mercimek ve bazı süt ürünleri de çinko açısından zengindir. Önemli yapısal fonksiyonu olan bu elementin eksikliğinde büyüme geriliği, iştahsızlık, bağışıklık fonksiyonlarının bozulması, saç dökülmesi, ishal, cilt lezyonları ve yara iyileşmesinde gecikme gibi sorunlar görülebilmektedir [44]. Vücuttaki düşük çinko seviyeleri aynı zamanda apoptoz, organ tahribatı, DNA yaralanmaları ve reaktif oksijen türleri yoluyla hücresel bileşenlerde oksidatif hasar gibi birçok fizyolojik bozukluktan da sorumludur. Oksidatif hasar, kronik inflamasyona yol açarak kalp hastalıkları, kanser, alkole bağlı hastalıklar, kas kasılması ve nöro-patogenez gibi çeşitli kronik hastalıklara yol açmaktadır [45]. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde bebeklerde ve çocuklarda akut ishalin tedavisinde kullanılmaktadır ve bu sayede milyonlarca yaşamın kurtarılması sağlanmıştır. Ek olarak Wilson hastalığının tedavisi ve bakım terapisi için onaylanmış bir ilaç olarak da kullanılmaktadır [46]. Ancak çinkonun fazlası da vücut için zararlıdır. Aşırı çinko alımı mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, karın krampları, ishal ve baş ağrısı gibi semptomlara neden olabilmektedir [47]. Kronik yüksek dozda çinko alımı bakır emilimini engelleyerek bakır eksikliğine ve nörolojik bozukluklara yol açabilmektedir. Ayrıca bağışıklık sistemi fonksiyonlarını bozabilir ve lipoprotein seviyelerinde değişikliklere neden olabilir [48], [49]. Çinko, sağlıklı bir yaşam sürdürmek için belli miktarda alınımı hayati öneme sahip bir metaldir. Bu metalin hem eksikliği hem de fazlalığı ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle, dengeli bir diyetle yeterli miktarda çinko alımına özen gösterilmelidir.

**Krom (Cr)**, özellikle insülinin etkisini artırarak karbonhidrat (şeker), yağ ve protein metabolizmasında kritik bir rol oynamaktadır [50]. Bu element kas kütesinin artmasına, kan şekeri seviyesinin düzenlenmesine ve sağlıklı kan basıncı seviyesinin korunmasına yardımcı olur [51]. Brokoli, karaciğer, tam tahıllar, patates, sarımsak, yeşil fasulye, bira mayası ve bazı deniz ürünleri gibi besinler iyi krom kaynaklarıdır. Bu elementin eksikliği nadir olmakla birlikte, insülin direnci, kan şekeri dengesizlikleri, artan diyabet riski ve kilo alımı gibi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir [52]. Ancak fazla konsantrasyonlarda bulunması toksik etkilere neden olmaktadır [6], [53], [54]. Ayrıca bu elementin Cr (VI) ve Cr (III) formları sağlık açısından büyük önem taşımaktadır. Cr (VI) doğada daha yaygın olan formdur ve hücreye alındığında, glutatyon ve askorbik asit gibi hücresel redoks ajanları tarafından sırasıyla Cr (V) ve Cr (III) formlarına indirgenir [55], [56]. Literatürdeki çalışmalara göre, Cr (III) biyolojik olarak daha az toksik olmasına rağmen, yüksek dozda Cr (VI) maruziyeti sonucunda hücre içinde birikerek DNA ve proteinlere

bağlanıp genotoksik etkilere neden olabilmektedir [57]. Cr (VI)'nın neden olduğu bu redüksiyon süreci sırasında oluşan serbest radikaller, hücrenel bileşenlere zarar vererek oksidatif stres, DNA hasarı ve apoptozis gibi süreçleri tetikleyebilmektedir [58], [59]. Bu nedenle Cr (VI)'nın yüksek dozlarda maruziyeti, hücre içi Cr (III) konsantrasyonunu artırarak zararlı etki göstermektedir [60]. Kromun uzun süreli maruziyeti ve biyobirikimi, alerjik reaksiyonlar, anemi, mide ve ince bağırsakta yaralar, sperm ve erkek üreme sisteminde toksik etkiler yaratabilmektedir [61]. Kısacası krom, vücut fonksiyonları için gereklidir, ancak dengeli bir diyetle uygun miktarda alınması önemlidir. Fazla krom alımının olumsuz etkilerinden kaçınmak için dikkatli olunmalıdır.

Biyolojik süreçlerin gerçekleşebilmesi için gerekli olan metaller insan vücudunda hayati biyokimyasal süreçlerin düzgün işleyişi için önemlidir. Bu elementler enzimlerin aktivasyonundan DNA sentezine kadar birçok kritik rol oynar ve sağlığımızın korunmasında vazgeçilmezdir. Ancak bu elementlerin fazlası toksik etkiler göstererek cilt rahatsızlıkları, astım ve kanser gibi ciddi sağlık problemlerine neden olabilir. Bu nedenle eser elementlerin dengeli bir şekilde alınması büyük önem taşır. Vücudun ihtiyaç duyduğu miktarda alınan elementler sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla, beslenme alışkanlıkları bu elementlerin dengeli bir şekilde karşılanmasına yönelik düzenlenmelidir.

### 3. VİTAMİNLER

Canlıların yaşamları boyunca çeşitli fizyolojik fonksiyonları koordine etmek için değişen miktarlarda gereken temel besinler vardır. Temel besin maddeleri insanlarda ya hiç sentezlenemez ya da yetersiz miktarda sentezlenebilir ve bu nedenle diyet yoluyla elde edilmelidir. Vitaminler vücudun normal işleyişi için gerekli olan temel mikrobeseindir. Temel hücrenel fonksiyonları destekleyen çeşitli temel metabolik yollarda önemli rol oynarlar. Vücutta eksiklikleri veya yetersizlikleri durumunda çeşitli sağlık sorunları oluşabilmektedir. Şu anda bilinen ve insanlar için gerekli olan 13 farklı vitamin vardır. Bu vitaminler genellikle yağda çözünen vitaminler ve suda çözünen vitaminler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır.

#### 3.1. Yağda Çözünen Vitaminlerin Toksik ve Koruyucu Etkileri

Organizmalar çeşitli metabolik aktivitelerin gerçekleşebilmesi için bazı ağır metallere eser miktarda ihtiyaç duymaktadır. Bu metaller organizmanın az miktarda ihtiyaç duyduğu vücut sıvı veya dokularında konsantrasyonları çok düşük düzeylerde olan mikro elementlerdir. Eser miktarda bulunan bu ağır metaller metabolizmanın sağlıklı yürüyebilmesi için özgül görev yapmaktadır ve bunların yerine başka kimyasallar geçemez. Bu metallere ilişkin bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

**A vitamini** (retinol), hem hayvansal hem de bitkisel kökenli, yağda çözünen, yaşam için gerekli bir vitamin grubudur. Hayvansal ürünlerden (karaciğer, balık yağı, süt ve süt ürünleri vs.) A vitamini (retinol ve yakın türevleri olarak) ve sebzelerden (kırmızı biber, koyu yeşil yapraklı ve turuncu-sarı renkli sebzeler) provitamin A (karotenoidler) şeklinde diyetle sağlanabilmektedir [62]. Retinol, vücutta en bol bulunan form olmasına rağmen, ATRA (all-trans retinoik asit) A vitamininin başlıca etkin formudur. Bu vitamin görme, bağışıklık sistemi, hücrenel büyüme ve farklılaşma dahil olmak üzere çok sayıda vücut fonksiyonu için gereklidir [63]. Ayrıca bazı araştırmalar A vitamininin ve özellikle aktif formu olan retinoik asidin antikanser etkilerini bildirmiştir. Retinoik asit hücre farklılaşması, büyümesi ve apoptozisinde önemli rol

oynayan bir retinoid olup kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyebilmektedir [64], [65]. A vitamini eksikliği, gece körlüğü, enfeksiyon riskinin artması ve çocuklarda büyüme ve gelişmenin bozulması gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir [66]. Bununla birlikte, aşırı A vitamini alımı toksik olabilir ve A hipervitaminozu olarak bilinen bir duruma yol açabilir. Bu toksisitenin belirtileri arasında karaciğer hasarı, baş ağrıları, bulantı, cilt kuruluğu ve ciddi vakalarda kemik ağrısı ve nörolojik bozukluklar yer almaktadır [67], [68]. A vitaminin aniden aşırı tüketilmesi akut zehirlenmeye yol açar. Akut toksisitede gözlenen başlıca semptomlar arasında bulantı, sinirlilik, iştahsızlık, kusma, bulanık görme, baş ağrısı, saç kaybı, kas ağrısı, kanama, zayıflık, uyuşukluk ve değişmiş mental durum bulunmaktadır [68], [69]. Retinoid uygulaması sonrası en sık görülen biyokimyasal yan etki hipertrigliseridemidir. Tedavinin başlamasından birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Sonunda bu yüksek trigliserid seviyeleri karaciğer hasarına yol açar, bu da fibröz ve hepatik stellat hücre aktivasyonuna neden olarak potansiyel olarak geri dönüşümsüz karaciğer hasarına neden olur. Öte yandan, oral retinoidler çatlamış dudaklar, baş ağrısı, yüz kızarması, karın ağrısı, baş dönmesi ve koordinasyon kaybına neden olabilmektedir [69]. Ayrıca daha önce fare modelleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada uzun süreli A vitamini diyet alımının spermatogenezi bozduğu bildirilmiştir [3]. Bu nedenle, optimal sağlığı sağlamak için dengeli bir A vitamini alımını sürdürmek çok önemlidir. Literatür, A vitamininin hem kritik rollerini hem de potansiyel tehlikelerini kapsamlı bir şekilde belgeleyerek, tüketiminin dikkatli bir şekilde yönetilmesi gerektiğinin altını çizmektedir [63], [66], [67], [68], [69], [70].

**D vitamini** (kalsiferol), vücut için birçok önemli fonksiyona sahip olan yağda çözünen bir vitamindir. Kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin vücutta emilimini düzenleyerek kemik ve diş mineralizasyonunu etkilemektedir [71]. İskelet kasları, bağışıklık düzenlemesi, kardiyovasküler sağlık ve metabolik aktiviteler üzerinde de işlevleri olduğu bilinmektedir. Bu vitamin doğal olarak somon, uskumru gibi yağlı balıklarda, morina karaciğeri yağında ve yumurta sarısında bulunur. Ayrıca, zenginleştirilmiş süt ve süt ürünleri, bitkisel sütler ve bazı mantar türleri de önemli D vitamini kaynaklarıdır. D vitamini, doğal olarak sınırlı sayıda besinde bulunur, bu nedenle zenginleştirilmiş gıdalar ve güneş ışığına maruz kalma, bu önemli vitaminin yeterli seviyelerde alınmasını sağlamada kritik rol oynar. D vitamini, vücutta aktif hale gelmeden önce birkaç öncü formdan geçer ve güneş ışığı bu süreçte kritik bir rol oynar. Ciltte bulunan 7-dehidrokolesterol, güneşten gelen ultraviyole B ışınları ile etkileşime girerek D3 vitamini (kolekalsiferol) formuna dönüşür. Güneş ışığına yeterli düzeyde maruz kalmak, bu nedenle D vitamini üretimi için hayati önem taşır [72]. Bitkisel kaynaklarda bulunan D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini, karaciğer ve böbreklerde aktif forma dönüştürülerek vücutta kullanılabilir hale gelir [73]. Bu süreçler, D vitamininin kemik sağlığı ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini optimize etmek için gereklidir. Genellikle D vitamininin eksikliği veya yetersiz emilimi sonucunda raşitizm/osteomalazi ortaya çıkar. Raşitizm, çocukluk döneminde kemiklerin gelişme döneminde görülen bir hastalıktır. Bu hastalıkta, kemikler yeterince mineralize olmaz ve bu da kemiklerin zayıflamasına, eğrilmesine ve kafa şeklinin anormal bir şekilde büyümesine yol açmaktadır. Osteomalazi, genellikle yetişkinlik döneminde görülen bir hastalıktır ve raşitizme benzer semptomlara sahiptir. Kemik zayıflığı daha belirgindir ve ağrılı kemikler, kas zayıflığı, yorgunluk hissi ve kırılabilir kemikler gibi semptomlar daha yaygındır. Ancak D vitamini takviyesinin uzun süreli ve aşırı tüketimi, hiperkalsemi veya hiperfosfatemiyeye neden olarak ektopik yumuşak doku mineralizasyonuna yol açabilmektedir. Örneğin takviye aracılığıyla serum kalsiyum ve fosfat seviyelerindeki artış ve sonraki aşırı dozda kalsiyum-fosfat ürününün oluşumu, böbrekler (nefrokalsinoz)

ve kan damarları (vasküler kalsifikasyon) dahil olmak üzere çeşitli organlarda birikime neden olabilmektedir. Bu tür vasküler kalsifikasyon, aterosklerotik plaklarla birleştiğinde koroner arterleri de içerirse, sonuçlar ölümcül olabilmektedir. 2011 yılında Hindistan'da gerçekleştirilen bir çalışmada D vitamini eksikliği açısından endemik bir bölgede yüksek dozda D vitamini ile tedavi edilen hastalarda kusma, poliüri, polidipsi, ensefalopati ve böbrek fonksiyon bozukluğu saptandığı, ayrıca hastaneye başvuran hastalardan birinin eşzamanlı sepsis sonucu çoklu organ yetmezliğinden dolayı hayatını kaybettiği bildirilmiştir [74]. D vitamini toksisitesi nadirdir ve bu vitaminin toksik etkisi genellikle D vitamini eksikliğinin aşırı vitamin takviyesinden kaynaklı olarak gerçekleştirilmeye çalışılan tedavilerde ortaya çıkmaktadır [75], [76], [77], [78]. Bu nedenle hastaların ve reçete edenlerin D vitamini aşırı dozunun potansiyel tehlikeleri konusunda daha bilinçli olmaları gerektiğini vurgulamakta fayda vardır.

**E vitamini** (tokoferol) yalnızca diyetle elde edilen ve yağda çözünen önemli bir antioksidandır. 1920'lerde farelerin üreme için ihtiyaç duyduğu temel bir besin ögesi olarak keşfedilmiştir [79]. Bu vitamin özellikle bitkisel yağlarda, tohumlarda, fındıkta ve yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunur. E vitamini ile ilgili yaklaşık 8 farklı molekül vardır (alfa-tokoferol, beta-tokoferol, gama-tokoferol, delta-tokoferol, alfa-tokotrienol, beta-tokotrienol, gama-tokotrienol ve delta-tokotrienol), ancak insanlarda baskın molekül alfa-tokoferoldür [80]. Yapılan çalışmalarda E vitamininin meme, prostat, kolon ve akciğer kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği bildirilmiştir [81]. Örneğin alfa-tokoferolün prostat kanseri riskini azalttığı ve tokotrienollerin ise meme kanseri hücrelerinde tümör büyümesini baskıladığı belirlenmiştir [82]. E vitamini peroksil radikal temizleyici özelliklere sahiptir ve toksisitesi kanama riskinin artmasıyla ilişkilendirilirken, eksikliği nörolojik hastalıklar ve anemi ile ilişkilendirilmiştir [83]. E vitamini toksisitesi nadir görülmesine rağmen, yüksek dozlarda uzun süreli alımının ciddi sağlık sorunlarına yol açabileceği bilinmektedir. Literatürdeki çalışmalar, özellikle 400 IU/gün üzerinde E vitamini takviyesi alımının kanama riskini artırabileceğini ve bazı bireylerde gastrointestinal sorunlara neden olabileceğini göstermektedir [84]. Bu vitamininin yüksek dozları, K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin antagonizmasına yol açarak kanama eğilimini artırabilmektedir. Örneğin, Schürks vd. [85] yaptığı bir meta-analiz, yüksek doz E vitamini takviyesinin hemorajik (kanamayla ilgili) inme riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, bazı çalışmalar yüksek doz E vitamini alımının kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bireylerde mortaliteyi artırabileceğini bildirmiştir [86]. Bu durum, E vitamini takviyelerinin potansiyel yararları ile risklerinin dikkatlice değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca Sesso vd. [87] yüksek doz E vitamini takviyesinin prostat kanseri insidansını artırabileceğini bildirmiştir. Bu bulgular, E vitamini takviyelerinin dozunun dikkatli bir şekilde ayarlanması ve aşırı dozlardan kaçınılması gerektiğini vurgulamaktadır.

**K vitamini** (filokinon, menakinon) karaciğerde pıhtılaşma faktörleri II (protrombin), VII, IX ve X ile çeşitli proteinlerin sentezi ve aktivasyonu için gerekli bir kofaktördür ve üç formu bilinmektedir: vitamin K1 (filokinon), vitamin K2 (menakinonlar) ve vitamin K3 (menadion) [88]. Vitamin K1, kan dolaşımındaki ana formdur ve özellikle yeşil yapraklı sebzeler gibi besin kaynaklarıyla sağlanır. Vitamin K2, özellikle yumurta sarısı, tavuk, dana eti, sebzeler gibi ürünlerde bulunur. Ayrıca, bağırsak florasından da (intestinal bakteriler tarafından) sentezlenir. Vitamin K3 ise sentetik bir formdur. K vitamininin kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkileri ve antioksidan özellikleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi durumlarda potansiyel koruyucu etkileri bildirilmiştir [89]. Ayrıca antitoksik özellikleri de dikkate



değerdir; bazı çalışmalar, K vitamininin oksidatif stresi azaltarak ve inflamasyonu baskılayarak hücre koruyucu etkiler gösterebileceğini öne sürmüştür [90], [91], [92]. K vitamini toksisitesi nadirdir ancak bu vitaminin de özellikle yüksek dozlarda uzun süreli alımı bazı sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. İnsanlarda K vitamini toksisitesi ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, özellikle yeni doğanlarda yüksek doz K3 vitamini enjeksiyonlarının toksik etkileri bildirilmiştir [93]. K2 vitamini ile ilgili yapılan bir çalışma ise fareler ve sıçanlar üzerindeki etkilerinin önemli bir toksisite göstermediği, akut toksisite testinde farelerde 2000 mg/kg dozda herhangi bir toksisite gözlemlenmezken, sıçanlarda 90 gün boyunca uygulanan 10 mg/kg/gün dozu ile ilgili de olumsuz etki bulunmamıştır [94]. Ancak Ansell vd. [95] oral antikoagülan kullanan hastalarda yüksek doz K vitamini alımının bu ilaçların etkinliğini azaltarak tromboz riskini artırabileceğini bildirilmiştir. Bu bulgular, K vitamini takviyelerinin dikkatli bir şekilde uygulanması ve gereksiz yüksek dozlardan kaçınılması gerektiğinin önemini vurgulamaktadır.

### 3.2. Suda Çözünen Vitaminlerin Toksik ve Koruyucu Etkileri

**C Vitamini** (askorbik asit) genel olarak bir antioksidan olarak bilinmektedir ve mutajenik etkilere sahip birçok ajana karşı antimutajenik etki gösterdiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur [96], [97]. Ancak, fizyolojik rolü çok daha geniştir ve demir emilimini kolaylaştırmadan hormon regülasyonuna kadar farklı süreçleri içermektedir [98]. Çoğu omurgalıya kıyasla, kobaylar, yarasalar, ötücü kuşlar ve insanlar da dahil olmak üzere primatlar, L-gulono-1,4-lakton oksidazı eksik oldukları için C vitamini sentezleyemezler ve bu nedenle diyetten C vitamini alımına tamamen bağımlıdırlar. Algler ve fotosentetik protistler de dahil olmak üzere tüm bitki türlerinde C vitamini sentezlenmektedir [99]. Bu vitaminin eksikliğinde insanlarda iskorbüt olarak bilinen bir hastalık ortaya çıkar. Bu hastalığın tipik belirtileri kas zayıflığı, şişmiş ve kanayan diş etleri, diş kaybı, anemi, yara iyileşmesinde bozulma ve kilo kaybıdır. İskorbüt potansiyel olarak ölümcüldür ve ani ölüm, serebral/kardiyak kanama veya pnömoni sonucu meydana gelebilmektedir [98]. İlk belirtilerden bazıları olan bitkinlik ve yorgunluk, plazma seviyelerinin yaklaşık 20 µM'nin altında olması durumunda görülür ve bu durum, karnitin sentezindeki azalmaya bağlı olabilmektedir. Çünkü karnitin eksikliği kaslarda ve diğer dokularda yağ asitlerinin oksidasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Askorbik asidin eksikliği her ne kadar vücut için ölümcül sonuçlar doğurabiliyor olsa da bazen prooksidant etki gösterebilmektedir. Örneğin daha önceki çalışmalarda CoCl<sub>2</sub> ile birlikte C vitaminine maruziyetin CoCl<sub>2</sub> toksisitesini artırdığı bildirilmiştir [6]. Ayrıca C vitamini insanda kısmen oksalata metabolize olur ve doza bağımlı olarak idrarda oksalat seviyelerini artırarak idrar taşı oluşumuna neden olabilir. Günde 1 g'dan yüksek dozlarda vitamin C alımı taş oluşumu riskini %41 oranında artırdığı bildirilmiştir [100]. Tek dozda alınması (özellikle 5-10 g'lık yüksek bir doz) geçici osmotik ishale, karın şişkinliğine ve ağrıya neden olabilmektedir. İntravenöz vitamin C veya çok yüksek oral vitamin C dozları glukoz-6-fosfat eksikliği olan hastalarda hemolizi tetikleyebilmektedir [101]. Yüksek doz C vitamini alımının bazı sağlık riskleri taşıdığı açıktır. Gastrointestinal rahatsızlıklar, böbrek taşı oluşumu, hemolitik anemi ve potansiyel diğer yan etkiler göz önüne alındığında, C vitamini takviyesi alırken önerilen günlük alım miktarlarına dikkat edilmesi önemlidir.

**B vitaminleri** suda çözünen ve vücutta enerji üretimi, hücre metabolizması ve sinir sistemi fonksiyonları gibi birçok hayati süreçte rol oynayan sekiz farklı (B1 (tiyamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin), B5 (pantotenik asit), B6 (piridoksin), B7 (biyotin), B9 (folat), B12 (kobalamin)) vitaminden oluşan bir gruptur. Bu vitaminler genellikle "B kompleks vitaminleri" olarak adlandırılır ve her biri belirli biyolojik işlevlere

sahiptir [102]. Tiyamin, hücrelerdeki karbonhidratlardan enerji üretimine yardımcı olur ve sinir sisteminin düzgün işleyişi için gereklidir. Tam tahıllar, et, balık, baklagiller, fındık ve yumurta gibi gıdalarda bol miktarda bulunur. Riboflavin, flavin adenin dinükleotidinin (FAD) öncüsüdür ve karbonhidratların, amino asitlerin ve lipidlerin aracı metabolizmasında hayati bir rol oynamaktadır. Süt ve süt ürünlerinde, yumurtada, yeşil yapraklı sebzelerde ve karaciğer gibi organ etlerinde yer alır. Et, balık, tavuk, yer fıstığı ve tam tahıllarda bulunan niasin, hücrel metabolizma için gereklidir ve Krebs döngüsünde ve vücutta birçok molekülün sentezinde önemli bir rol oynayan koenzim öncüsüdür. Bu vitamin kimyasal olarak nikotinik asit olarak bilinir ve amidi nikotinamid olarak adlandırılır. Pantotenik asit, anti-stres vitamini olarak bilinir ve hemen hemen her türlü gıdada, özellikle et, avokado, yoğurt ve tam tahıllarda mevcuttur. Hücrel metabolizmada rol oynayan koenzim A ile açıl taşıyıcı protein biyosentezinin öncüsü olarak işlev görmektedir. Piridoksin zihinsel fonksiyonun düzenlenmesinde önemlidir ve homosisteinin yeniden metilasyonunda rol oynamaktadır. Bu vitamin özellikle tavuk, balık, patates, muz ve nohut gibi besinlerde bulunur. H vitamini olarak da bilinen biyotin, yumurta sarısı, badem, fındık, soya fasulyesi ve tam tahıllarda bulunur. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli metabolik süreçlerde önemli bir rol oynar ve sağlıklı bir cilt ile sinir sisteminin korunması için gereklidir. Folat özellikle DNA sentezi, onarımı ve metilasyonu için gereklidir ve doğal olarak yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, meyveler ve zenginleştirilmiş tahıllarda yer alır. 1943 yılında folatın oksitlenmiş sentetik bir formu olan folik asit sentezi yapılmıştır ve şu an da özellikle gıdaların zenginleştirilmesi için kullanılmaktadır. Kobalamin özellikle et, balık, yumurta, süt ürünleri ve bazı zenginleştirilmiş gıdalarda bolca bulunur. Bu vitamin beynin ve sinir sisteminin normal işleyişinde önemli bir rol oynamaktadır. Karbonhidratların, proteinlerin ve lipidlerin hücrel metabolizmasında yer alır ve miyelin oluşumunda ve sinir sisteminin normal fizyolojisinde kofaktör olarak görev yapar [103], [104], [105], [106], [107]. Her ne kadar bu vitaminler vücut için gerekli ve birçok önemli fonksiyonun öncüsü olsalar da yüksek dozlarda toksik özellikler gösterebilmektedir. Örneğin yüksek dozlarda niasinin ciltte kızarıklık, kaşıntı, mide rahatsızlıkları ve karaciğer toksisitesi gibi yan etkilere yol açabildiği bildirilmiştir [108]. Yüksek doz folik asit alımı, nöbetlere eğilimli bireylerde nöbet sıklığını artırabilir ve B12 vitamini eksikliğinin belirtilerini engelleyebilir. Bu durum nörolojik hasarın ilerlemesine neden olabilmektedir [109], [110]. Yüksek dozda piridoksin özellikle uzun süreli kullanımda, nöropatiye yol açarak sinir hasarı ve duyu bozukluklarına neden olabildiği bildirilmiştir [111]. Morales-Gutierrez vd. [3] şiddetli pernisiyöz anemi nedeniyle siyanokobalamin dozu ile tedavi edilen bir hastada 12 mg dozdan sonra akne, çarpıntı, anksiyete, yüz kızarıklığı, baş ağrısı ve uykusuzluk olduğunu bildirmiştir. Araştırmacılar bu beklenmedik kobalamin toksisitesi sonucunda herhangi bir ilacın uygulanmasının tamamen güvenli olmadığını vurgulamıştır. B vitaminleri enerji üretimi, hücre metabolizması ve sinir sistemi fonksiyonları gibi temel biyolojik süreçlerde kritik rol oynayan, vücudun sağlığı için vazgeçilmez maddelerdir. Ancak, literatür çalışmaları da göstermektedir ki bu vitaminlerin aşırı alımı, beklenmedik toksik etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Bu durum B vitaminlerinin doğru dozda kullanılmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Dolayısıyla, bireylerin vitamin alımlarını dikkatlice yönetmeleri ve sağlık profesyonellerinin bu süreçte doğru rehberlik sağlaması gerekmektedir. Böylece, bu hayati maddelerin yararlarından en iyi şekilde faydalanmak mümkün olurken, olumsuz etkileri de minimize edilebilir.

Suda çözünen vitaminler genellikle vücutta birikmezler çünkü fazla alındıklarında idrar yoluyla hızla atılırlar. Ancak, aşırı tüketim veya takviye durumlarında kısa süreli veya kısmen birikim oluşabilir. Bu

vitaminlerin normal şartlarda vücutta birikmemesi avantajlı bir durum olmasına karşın, yukarıda da bahsedildiği gibi aşırı tüketim ve özellikle yüksek dozda takviyeler kısa süreli birikime ve dolayısıyla potansiyel toksisiteye neden olabilir. Bu durum suda çözünen vitaminlerin güvenli kullanımını konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

#### 4. SONUÇ

Metaller ve vitaminler, insan sağlığı üzerinde karmaşık etkiler yaratabilmektedir. Doza bağlı olarak bu maddelerin yararlı veya zararlı olabileceği açıkça görülmektedir. Vitamin toksisitesinin yüksek doz tedavilerde ortaya çıkabileceği ve bu konuda dikkatli olunması gerektiği, özellikle önemli bir bulgu olarak öne çıkmaktadır. Sağlık profesyonellerinin, bireylerin maruziyetlerini doğru bir şekilde yönetmesi ve optimal konsantrasyonları belirlemesi, sağlık risklerinin minimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, bu derlemenin sonuçları hem bireyler hem de sağlık alanında çalışan profesyoneller için dikkate değer bir kaynak niteliği taşımaktadır.

#### *Finansman*

Yazarlar bu çalışmanın araştırılması, yazarlığı veya yayınlanması için herhangi bir maddi destek almamıştır.

#### *Çıkar Çatışması/Ortak Çıkar Beyanı*

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması veya ortak çıkar beyan edilmemiştir.

#### *Yazarların Katkısı*

İlk yazar %40, ikinci yazar %20 ve üçüncü yazar %40 katkıda bulunmuştur.

#### *Etik Kurul Onayı*

Bu çalışma etik kurul izni veya herhangi bir özel izin gerektirmez.

#### *Araştırma ve Yayın Etiği Bildirgesi*

Yazarlar, makalenin tüm süreçlerinde Environmental Toxicology and Ecology Dergisinin bilimsel, etik ve alıntı kurallarına uyduklarını ve toplanan veriler üzerinde herhangi bir tahrifat yapmadıklarını beyan ederler. Ayrıca karşılaşılabilecek etik ihlallerden Environmental Toxicology and Ecology ve yayın kurulunun hiçbir sorumluluğu olmadığını ve bu çalışmanın Environmental Toxicology and Ecology dışında herhangi bir akademik yayın ortamında değerlendirilmediğini beyan ederler.

## REFERASLAR

- [1] J. Morales-Gutierrez, S. Díaz-Cortés, M.A. Montoya-Giraldo and A.F. Zuluaga, “Toxicity induced by multiple high doses of vitamin B12 during pernicious anaemia treatment: a case report.” *Clinical Toxicology*, vol. 58, no. 2, pp. 129-131, 2020.
- [2] S. Matsumoto, X. Fang, M.G. Traber, K. D. Jones, C. Langelier, P. Hayakawa Serpa, et al., “Dose-dependent pulmonary toxicity of aerosolized vitamin E acetate.” *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 63, no. 6, pp. 748-757, 2020.
- [3] S. Yokota, T. Shirahata, J. Yusa, Y. Sakurai, H. Ito and S. Oshio, “Long-term dietary intake of excessive vitamin A impairs spermatogenesis in mice.” *The Journal of Toxicological Sciences*, vol. 44, no. 4, pp. 257-271, 2019.
- [4] Z. Huang, A.H. Rose and P.R. Hoffmann, “The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities” *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 16, no. 7, pp. 705-743, 2012.
- [5] S. Dasharathy, S. Arjunan, A. Maliyur Basavaraju, V. Murugasen, S. Ramachandran, R. Keshav and R. Murugan, “Mutagenic, carcinogenic, and teratogenic effect of heavy metals.” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2022, no. 1, pp. 8011953, 2022.
- [6] B. Kaya, A. Creus, A. Velázquez, A. Yanikoğlu and R. Marcos, “Genotoxicity is modulated by ascorbic acid: studies using the wing spot test in *Drosophila*”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 520, no. 1-2, pp. 93-101, 2002.
- [7] N. Rascio and F. Navari-Izzo, “Heavy metal hyperaccumulating plants: how and why do they do it? And what makes them so interesting?” *Plant Science*, vol. 180, no. 2, pp. 169-181, 2011.
- [8] H. Kankia and Y. Abdulhamid, “Determination of accumulated heavy metals in benthic invertebrates found in Ajiwa Dam, Katsina State, Northern Nigeria.”, *Archives of Applied Science Research*, vol. 6, no. 6, pp. 80-87, 2014.
- [9] S. Sambu, U. Hemaram, R. Murugan and A. A. Alsofi, “Toxicological and teratogenic effect of various food additives: an updated review”, *Biomedical Research International*, vol. 2022, no. 1, pp. 6829409, 2022.
- [10] M. B. Hossain, J. Sultana, F. H. Pingki, A. A. U. Nur, M. S. Mia, M. A. Bakar, et al., “Accumulation and contamination assessment of heavy metals in sediments of commercial aquaculture farms from a coastal area along the northern Bay of Bengal”, *Frontiers in Environmental Science*, vol. 11, no. 1, pp.1148360, 2023.
- [11] K.H. Hama Aziz, F.S. Mustafa, K.M. Omer, S. Hama, R.F. Hamarawf and K. O. Rahman, “Heavy metal pollution in the aquatic environment: efficient and low-cost removal approaches to eliminate their toxicity: a review”, *The Royal Society and Chemistry Advances*, vol. 13, no. 26, pp. 17595-17610, 2023.
- [12] T. Chandrapalan and R.W. Kwong, “Functional significance and physiological regulation of essential trace metals in fish”. *Journal of Experimental Biology*, vol. 224, no. 24, jeb238790, 2021.

- [13] R. Ma, L. Feng, P. Wu, Y. Liu, H.M. Ren, S.W. Li, et al., “A new insight on copper: Promotion of collagen synthesis and myofiber growth and development in juvenile grass carp (*Ctenopharyngodon idella*)”, *Animal Nutrition*, vol. 15, pp. 22-33, 2023.
- [14] D. Denoyer, S. Masaldan, S. La Fontaine and M.A. Cater, “Targeting copper in cancer therapy: ‘Copper That Cancer’”, *Metallomics*, vol. 7, no. 11, pp. 1459-1476. 2015.
- [15] P. G. Ridge, Y. Zhang and V.N. Gladyshev, “Comparative genomic analyses of copper transporters and cuproproteomes reveal evolutionary dynamics of copper utilization and its link to oxygen” *PLoS One*, vol. 3, no. 1, e1378, 2008.
- [16] I. Scheiber, R. Dringen and J. F. Mercer, “Copper: effects of deficiency and overload.” *Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases*, pp. 359-387, 2013.
- [17] A. Bhattacharjee, K. Chakraborty and A. Shukla, “Cellular copper homeostasis: current concepts on its interplay with glutathione homeostasis and its implication in physiology and human diseases”, *Metallomics*, vol. 9, no. 10, pp. 1376-1388, 2017.
- [18] P. Wang, Y. Yuan, K. Xu, H. Zhong, Y. Yang, S. Jin, et al., “Biological applications of copper-containing materials”, *Bioactive Materials*, vol. 6, no. 4, pp. 916-927, 2021.
- [19] N. Franchitto, P. Gandia-Mailly, B. Georges, A. Galinier, N. Telmon, J. L. Ducassé and D. Rougé, “Acute copper sulphate poisoning: a case report and literature review”, *Resuscitation*, vol. 78, no. 1, pp. 92-96, 2008.
- [20] J.A. Adeyemi, A.R.T. Machado, A. T. Ogunjimi, L.C. Alberici, L. M.G. Antunes and F. Barbosa Jr, “Cytotoxicity, mutagenicity, oxidative stress and mitochondrial impairment in human hepatoma (HepG2) cells exposed to copper oxide, copper-iron oxide and carbon nanoparticles”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 2020, no. 189, 109982, 2020.
- [21] S. Dev, R.L. Kruse, J.P. Hamilton and S. Lutsenko, “Wilson disease: update on pathophysiology and treatment”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 10, 871877, 2022.
- [22] G. Genchi, G. Lauria, A. Catalano, A. Carocci and M. S. Sinicropi, “Prevalence of cobalt in the environment and its role in biological processes” *Biology*, vol. 12, no. 10, pp. 1335, 2023.
- [23] K. Yamada, “Cobalt: its role in health and disease”, *Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases*, vol. 13, pp. 295-320, 2013.
- [24] D. J. Paustenbach, B. E. Tvermoes, K. M. Unice, B. L. Finley and B. D. Kerger, “A review of the health hazards posed by cobalt”, *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 43, no. 4, pp. 316-362, 2013.
- [25] X. Du, J. Liu, Y. Wang, M. Jin and Q. Ye, “Cobalt-related interstitial lung disease or hard metal lung disease: a case series of Chinese workers”, *Toxicology and Industrial Health*, vol. 37, no.5, pp. 280-288, 2021.
- [26] F. Momen Eslamiehei, M. Mashreghi and M. M. Matin, “Advancing colorectal cancer therapy with biosynthesized cobalt oxide nanoparticles: a study on their antioxidant, antibacterial, and anticancer efficacy”, *Cancer Nanotechnology*, vol. 15, no.1, pp. 22, 2024.

- [27] H. Cheng, B. F. Villahoz, R. D. Ponzio, M. Aschner and P. Chen, “Signaling Pathways Involved in Manganese-Induced Neurotoxicity”, *Cells*, vol. 12, no. 24, pp. 2842, 2023.
- [28] M. Lv, M. Chen, R. Zhang, W. Zhang, C. Wang, Y. Zhang, et al., “Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy”, *Cell Research*, vol. 30, no. 11, pp. 966-979, 2020.
- [29] R. Zhang, C. Wang, Y. Guan, X. Wei, M. Sha, M. Yi, et al., “Manganese salts function as potent adjuvants”, *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 18, no.5, pp. 1222-1234, 2021.
- [30] D. Kulshreshtha, J. Ganguly and M. Jog, “Manganese and movement disorders: a review”, *Journal of Movement Disorders*, vol. 14, no. 2, pp. 93. 2021.
- [31] M. H. Ratner and E. Fitzgerald, “Understanding of the role of manganese in parkinsonism and Parkinson disease”, *Neurology*, vol. 88, no. 4, pp. 338-339, 2017.
- [32] H. Monsivais, C. L. Yeh, A. Edmondson, R. Harold, S. Snyder, E. M. Wells, et al., “Whole-brain mapping of increased manganese levels in welders and its association with exposure and motor function”, *NeuroImage*, vol. 288, pp. 120523. 2024.
- [33] N. Abbaspour, R. Hurrell and R. Kelishadi, “Review on iron and its importance for human health”, *Journal of research in medical sciences: The official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, vol. 19, no. 2, pp. 164, 2014.
- [34] T. Ems, K. St Lucia and M. R. Huecker, “Biochemistry, iron absorption”, *Study Guide from StatPearls Publishing*, 2017.
- [35] S. R. Pasricha, J. Tye-Din, M. U. Muckenthaler and D. W. Swinkels, “Iron deficiency”, *The Lancet*, vol. 397, no. 10270, pp. 233-248, 2021.
- [36] M. S. Katsarou, M. Pappasava, R. Latsi and N. Drakoulis, “Hemochromatosis: hereditary hemochromatosis and HFE gene”, *Vitamins and Hormones*, vol. 110, pp. 201-222, 2019.
- [37] G. K. Schwalfenberg and S. J. Genus, “The importance of magnesium in clinical healthcare”, *Scientifica*, vol. 2017 no. 1, 4179326, 2017.
- [38] A. A. Mathew and R. Panonnummal, “‘Magnesium’ the master cation-as a drug possibilities and evidences”, *Biometals*, vol. 34, no. 5, pp. 955-986, 2021.
- [39] W. Jahnen-Dechent and M. Ketteler, “Magnesium basics”, *Clinical kidney journal*, vol. 5, no. 1, pp. 3-14, 2012.
- [40] K. Kostov, “Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: focusing on the processes of insulin secretion and signalling”, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 6, pp. 1351, 2019.
- [41] J. Baj, W. Flieger, G. Teresiński, G. Buszewicz, R. Sitarz, A. Forma, et al., “Magnesium, calcium, potassium, sodium, phosphorus, selenium, zinc, and chromium levels in alcohol use disorder: a review”, *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no.6, pp. 1901, 2020.
- [42] J. H. William, K. Richards and J. Danziger, “Magnesium and drugs commonly used in chronic kidney disease”, *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 25, no. 3, pp. 267-273, 2018.

- [43] C. T. Chasapis, A. C. Loutsidou, C. A. Spiliopoulou and M. E. Stefanidou “Zinc and human health: an update”, *Archives of Toxicology*, vol. 86, pp. 521-534, 2012.
- [44] A. S. Prasad, “Impact of the discovery of human zinc deficiency on health”, *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 28, no. 3, pp. 257-265, 2009.
- [45] A. Hussain, W. Jiang, X. Wang, S. Shahid, N.M. Saba, M. Ahmad, et al., “Mechanistic impact of zinc deficiency in human development”, *Frontiers in Nutrition*, vol. 9, 717064, 2022.
- [46] A. S. Prasad, “Discovery of zinc for human health and biomarkers of zinc deficiency”, In *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*, pp. 241-260, 2017.
- [47] J. L. Willoughby and C. N. Bowen, “Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice” *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 26, no. 5, pp. 579-584, 2014.
- [48] M. Saiki, E. R. Alves, M. B. A. Vasconcellos, N. M. Sumita, O. Jaluul and W. Jacob-Filho, “Correlation studies between serum concentrations of zinc and lipoproteins”, *Applied Life Sciences*, vol.40, no. 48, 2009.
- [49] R. Maradi, V. R., Joshi, A. K. Mallick, G. M. Reddy, G. Shorey and R. V. Tey, “A correlation study between serum zinc and plasma total cholesterol, high density, and low-density lipoprotein cholesterol in thyroid dysfunction”, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, vol. 7, no.2, pp. 122124, 2011.
- [50] N. Sreejayan, F. Dong, M. R. Kandadi, X. Yang and J. Ren, “Chromium alleviates glucose intolerance, insulin resistance, and hepatic ER stress in obese mice.” *Obesity*, vol. 16, no.6, pp. 1331-1337, 2008.
- [51] F. C. Lau, M. Bagchi, C.K. Sen and D. Bagchi, “Nutrigenomic basis of beneficial effects of chromium (III) on obesity and diabetes”, *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 317, no.1, pp. 1-10, 2008.
- [52] J. Heshmati, R. Omani-Samani, S. Vesali, S. Maroufizadeh, M. Rezaeinejad, M. Razavi and M. Sepidarkish, “The effects of supplementation with chromium on insulin resistance indices in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials”, *Hormone and Metabolic Research*, vol. 50, no.03, pp. 193-200, 2018.
- [53] E. Sawicka, K. Jurkowska and A. Piwowar, “Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity-current view”, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, vol. 28, no.1, 2021.
- [54] C. B. Klein, “Carcinogenicity and genotoxicity of chromium”, In *Toxicology of Metals*, vol. 1 pp. 205-219, 2023.
- [55] S. De Flora, “Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis”, *Carcinogenesis*, vol. 21, no. 4, pp. 533-541, 2000.
- [56] T. J. O’Brien, S. Ceryak and S. R. Patierno, “Complexities of chromium carcinogenesis: role of cellular response, repair and recovery mechanisms”, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 533, no, 1-2, pp. 3-36, 2003.

- [57] K. Salnikow and A. Zhitkovich, “Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium”, *Chemical Research in Toxicology*, vol. 21, no.1, pp. 28-44, 2008.
- [58] K. J. Liu and X. Shi, X. “In vivo reduction of chromium (VI) and its related free radical generation”, *Molecular Mechanisms of Metal Toxicity and Carcinogenesis*, pp.41-47, 2001.
- [59] P. Sharma, S. P. Singh, S. K. Parakh and Y. W. Tong, “Health hazards of hexavalent chromium (Cr (VI)) and its microbial reduction”, *Bioengineered*, vol. 13, no.3, pp. 4923-4938, 2022.
- [60] K. P. Nickens, S. R. Patierno and S. Ceryak, “Chromium genotoxicity: A double-edged sword”, *Chemico-Biological Interactions*, vol. 188, no.2, pp. 276-288, 2010.
- [61] H. Hossini, B. Shafie, A.D. Niri, M. Nazari, A.J. Esfahlan, M. Ahmadpour, et al., “A comprehensive review on human health effects of chromium: insights on induced toxicity”, *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 29, no. 47, pp. 70686-70705, 2022.
- [62] D. N. D’Ambrosio, R. D. Clugston and W. S. Blaner, “Vitamin A metabolism: an update”, *Nutrients*, vol. 3, no. 1, pp. 63-103, 2011.
- [63] S. A. Tanumihardjo, “Vitamin A and bone health: the balancing act”, *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 16, no. 4, pp. 414-419, 2013.
- [64] X. H. Tang and L. J. Gudas, “Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer”, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 6, no. 1, pp. 345-364, 2011.
- [65] L. MacDonagh, R. M. Santiago, S. G. Gray, E. Breen, S. Cuffe, S. P. Finn, et al., “Exploitation of the vitamin A/retinoic acid axis depletes ALDH1-positive cancer stem cells and re-sensitises resistant non-small cell lung cancer cells to cisplatin”, *Translational Oncology*, vol. 14, no. 4, pp. 101025, 2021.
- [66] K. P. West Jr, “Epidemiology and prevention of vitamin A deficiency disorders”, *The Retinoids: Biology, Biochemistry, and Disease*, pp. 505-527, 2015.
- [67] K. L. Penniston and S. A. Tanumihardjo, “The acute and chronic toxic effects of vitamin A”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 2, pp. 191-201, 2006.
- [68] M. Lorenzo, M. Nadeau, J. Harrington and P. J. Gill, “Refractory hypercalcemia owing to vitamin A toxicity in a 4-year-old boy”, *Canadian Medical Association Journal*, vol. 192, no. 25, pp. E671-E675, 2020.
- [69] A. Carazo, K. Macáková, K. Matoušová, L. K. Krčmová, M. Protti and P. Mladěnka, “Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity”, *Nutrients*, vol. 13, no. 5, pp. 1703, 2021.
- [70] H. K. Biesalski and D. Nohr, “New aspects in vitamin A metabolism: the role of retinyl esters as systemic and local sources for retinol in mucous epithelia” *The Journal of Nutrition*, vol. 134, no. 12, pp. 3453S-3457S, 2004.



- [71] M. S. Razzaque, “Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?”, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 180, pp. 81-86, 2018.
- [72] D. D. Bikle, “Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications.” *Chemistry and Biology*, vol. 21, no. 3, pp. 319-329, 2014.
- [73] R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet, D., Bikle, J. H. White, B. Dawson-Hughes, et al., “Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions.” *Endocrine Reviews*, vol. 40, no. 4, pp. 1109-1151, 2019.
- [74] P. A. Koul, S. H. Ahmad, F. Ahmad, R. A. Jan, S. U. Shah and U. H. Khan, “Vitamin d toxicity in adults: a case series from an area with endemic hypovitaminosis d”, *Oman Medical Journal*, vol 26 no. 3, pp. 201, 2011.
- [75] P. Kaur, S. K. Mishra and A. Mithal, “Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency”, *Clinical Endocrinology*, vol. 83, no. 3, pp. 327-331, 2015.
- [76] K. Galior, S. Grebe and R. Singh, “Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports”, *Nutrients*, vol. 10, no. 8, pp. 953, 2018.
- [77] E. Marcinowska-Suchowierska, M. Kupisz-Urbańska, J. Łukaszewicz, P. Płudowski and G. Jones, “Vitamin D toxicity—a clinical perspective”, *Frontiers in Endocrinology*, vol. 9, pp. 550, 2018.
- [78] J. Levita, G. Wilar, I. Wahyuni, L. C. Bawono, T. Ramadaini, R. Rohani and A. Diantini, “Clinical toxicology of vitamin D in pediatrics: a review and case reports”, *Toxics*, vol. 11, no. 7, pp. 642, 2023.
- [79] H. M. Evans and K. S. Bishop, “On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction”, *Science*, vol. 56, no. 1458, pp. 650-651, 1922.
- [80] G. W. Burton and M. G. Traber, “Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability”, *Annual Review of Nutrition*, vol. 10, no. 1, pp. 357-382, 1990.
- [81] V. A. Vaishali Aggarwal, D. Kashyap, K. Sak, H. S. Tuli, A. Jain, A., Chaudhary, et al., “Molecular mechanisms of action of tocotrienols in cancer: recent trends and advancements”, vol. 20, no. 3, pp. 656, 2019.
- [82] H. Ahsan, A. Ahad, J. Iqbal and W. A. Siddiqui “Pharmacological potential of tocotrienols: a review” *Nutrition and Metabolism*, vol. 11, pp. 1-22, 2014.
- [83] K. N. Owen and O. Dewald, “Vitamin E toxicity”, n: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 33232043. 2020.
- [84] E. R. Miller, R. Pastor-Barriuso, D. Dalal, R. A. Riemersma, L. J. Appel and E. Guallar, “Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality”, *Annals of Internal Medicine*, vol. 142, no. 1, pp. 37-46, 2005.
- [85] M. Schürks, R. J. Glynn, P. M. Rist, C. Tzourio and T. Kurth, “Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials”, *British Medical Journal*, vol. 341, pp. 1-8, 2010.

- [86] G. Bjelakovic, D. Nikolova, L. L. Gluud, R. G. Simonetti and C. Gluud, “Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases” Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 3, 2012.
- [87] H. D. Sesso, W. G. Christen, V. Bubes, J. P. Smith, J. MacFadyen, M. Schvartz, et al., “Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the physicians' health study II randomized controlled trial”, Journal of the American Medical Association, vol. 300, no.18, pp. 2123-2133, 2008.
- [88] S. Araki and A. Shirahata, “Vitamin K deficiency bleeding in infancy”, Nutrients, vol. 12, no. 3, pp.780, 2020.
- [89] G. K. Schwalfenberg, “Vitamins K1 and K2: the emerging group of vitamins required for human health”, Journal of Nutrition and Metabolism, vol. 2017, no. 1, pp. 6254836, 2017.
- [90] S. G. Harshman and M. K. Shea, “The role of vitamin K in chronic aging diseases: inflammation, cardiovascular disease, and osteoarthritis”, Current Nutrition Reports, vol. 5, pp. 90-98, 2016.
- [91] D. S. Popa, G. Bigman and M. E. Rusu, “The role of vitamin K in humans: implication in aging and age-associated diseases”, Antioxidants, vol. 10, no. 4, pp. 566, 2021.
- [92] W. Yang, Y. Wang, L. Liu, L. Liu, S. Li and Y. Li, “Protective effect of vitamin K2 (MK-7) on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice”, Current Issues in Molecular Biology, vol. 46, no. 3, pp. 1700-1712, 2024.
- [93] P. Mladěnka, K. Macáková, L. Kujovská Krčmová, L. Javorská, K. Mrštná, A. Carazo, et al., “Vitamin K—sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity”, Nutrition Reviews, vol. 80, no. 4, pp. 677-698, 2022.
- [94] K. Pucaj, H. Rasmussen, M. Møller and T. Preston, “Safety and toxicological evaluation of a synthetic vitamin K2, menaquinone-7”, Toxicology Mechanisms and Methods, vol. 21, no. 7, pp. 520-532, 2011.
- [95] J. Ansell, J. Hirsh, E. Hylek, A. Jacobson, M. Crowther and G. Palareti, “Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines”, Chest, vol. 133, no. 6, pp. 160S-198S, 2008.
- [96] B. Kaya, “Anti-genotoxic effect of ascorbic acid on mutagenic dose of three alkylating agents”, Turkish Journal of Biology, vol. 27, no. 4, pp. 241-246, 2003.
- [97] T. A. Ajith, M. Ann and J. Thomas, “Evaluation of comparative and combined antimutagenic potential of vitamin C and vitamin E using histidine mutant *Salmonella typhimurium* strains”, Indian Journal of Clinical Biochemistry, vol. 23, pp. 24-28, 2008.
- [98] M. Doseděl, E. Jirkovský, K. Macáková, L. K. Krčmová, L. Javorská, J. Pourová, et al., “Vitamin C sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination”, Nutrients, vol. 13, no.2, pp. 615, 2021.
- [99] C. L. Linster and E. Van Schaftingen, “Vitamin C: biosynthesis, recycling and degradation in mammals” The Federation of European Biochemical Societies Journal, vol. 274, no.1, pp. 1-22, 2007.

- [100] E. N. Taylor, M. J. Stampfer and G. C. Curhan, “Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up”, *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 15, no. 12, pp. 3225-3232, 2004.
- [101] M. Levine, S. C. Rumsey, R. Daruwala, J. B. Park and Y. Wang, “Criteria and recommendations for vitamin C intake” *Journal of the American Medical Association*, vol. 281, no. 15, pp. 1415-1423, 1999.
- [102] D. A. Bender, “Nutritional biochemistry of the vitamins.” Cambridge university press, 2003.
- [103] K. Mikkelsen, L. Stojanovska, K. Tangalakis, M. Bosevski and V. Apostolopoulos, “Cognitive decline: A vitamin B perspective”, *Maturitas*, vol. 93, pp. 108-113, 2016.
- [104] M. V. Makarov, S. A. Trammell and M. E. Migaud, “The chemistry of the vitamin B3 metabolome”, *Biochemical Society Transactions*, vol. 47, no. 1, pp. 131-147, 2019.
- [105] A. A. Gheita, T. A. Gheita and S. A. Kenawy, “The potential role of B5: A stitch in time and switch in cytokine” *Phytotherapy Research*, vol. 34, no. 2, pp. 306-314, 2020.
- [106] C. Sirithanakorn and J. E. Cronan, “Biotin, a universal and essential cofactor: synthesis, ligation and regulation” *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Reviews*, vol. 45, no. 4, fuab003, 2021.
- [107] Z. Bayram-Weston, J. Knight and M. A. Sienz, “Vitamin B complex: B group vitamins and their role in the body” *Nursing Times*, vol. 120, no. 3, pp. 1-6, 2024.
- [108] J. R. Guyton and H. E. Bays, “Safety considerations with niacin therapy” *The American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 6, pp. 22-31, 2007.
- [109] D. O. Kennedy, “B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy a review”, *Nutrients*, vol. 8, no.2, pp. 68, 2016.
- [110] J. W. Miller, A. Smith, A. M. Troen, J. B. Mason, P. F. Jacques and J. Selhub, “Excess folic acid and vitamin B12 deficiency: clinical implications?”, *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 45, no. 1, pp. 67-72, 2024.
- [111] F. Hadtstein and M. Vrolijk, “Vitamin B6 induced neuropathy: exploring the mechanisms of pyridoxine toxicity” *Advances in Nutrition*, vol. 12, no. 5, pp. 1911-1929, 2021.