

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OTOPSİ OLGULARINDA ALINAN KALP  
DOKUSU ÖRNEKLERİNDE İZ ELEMENT  
VE TOKSİK METAL DÜZEYLERİ**

**Aybike DİP**

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ TIP ANABİLİM DALI  
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU**

**2008- ANKARA**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OTOPSİ OLGULARINDA ALINAN KALP  
DOKUSU ÖRNEKLERİNDE İZ ELEMENT  
VE TOKSİK METAL DÜZEYLERİ**

**Aybike DİP**

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ TIP ANABİLİM DALI  
ADLİ KİMYA VE ADLİ TOKSİKOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU**

**Bu tez “Toksik Metaller ve İz Elementlerin Sağlıklı ve Hasta Bireylerde  
Düzeyleri” başlıklı ve 2003K1201920-6 numaralı DPT Projesi kapsamında  
desteklenmiştir.**

**2008- ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Disiplinlerarası Adli Tıp Anabilim Dalı

**Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Doktora Programı**

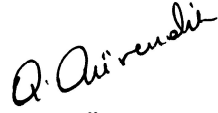
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.02.2008



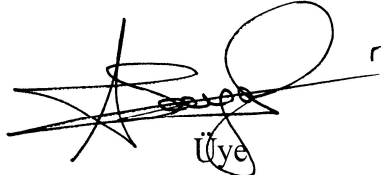
Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU  
A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü



Üye  
Prof. Dr. Gülin GÜVENDİK  
A.Ü. Eczacılık Fakültesi



Üye  
Prof. Dr. Nuray ARI  
A.Ü. Eczacılık Fakültesi



Üye  
Prof. Dr. Ahmet SAYAL  
G.A.T.A

Üye  
Doç. Dr. Gürol CANTÜRK  
A.Ü. Tıp Fakültesi



## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	ii
İçindekiler.....	iii
Önsöz .....	vii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	viii
Şekiller .....	x
Çizelgeler .....	xi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Metaller ve Sistemler Üzerine Etkileri .....	1
1.1.1. Kurşunun Özellikleri ve Kurşun Maruziyeti.....	1
1.1.1.1. Kurşun Absorbsiyonu ve Metabolizması.....	2
1.1.1.2. Kurşun Toksisitesi.....	4
1.1.1.2.1. Kurşunun Sinir Sistemi Üzerine Toksik Etkisi.....	6
1.1.1.2.2. Kurşunun Renal Sistem Üzerine Toksik Etkisi.....	7
1.1.1.2.3. Kurşunun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Toksik Etkisi.....	8
1.1.1.3. Kurşun Zehirlenmesinde Tanı ve Tedavi.....	9
1.1.2. Kadmiyumun Özellikleri ve Kadmiyum Maruziyeti.....	10
1.1.2.1. Kadmiyum Absorbsiyonu ve Metabolizması.....	11
1.1.2.2. Metallotiyonein ve Kadmiyum.....	13
1.1.2.3. Kadmiyum Toksisitesi.....	14
1.1.2.3.1 Kadmiyumun Renal Sistem Üzerine Toksik Etkisi .....	14
1.1.2.3.2 Kadmiyumun Kemikler Üzerine Toksik Etkisi.....	14
1.1.2.3.3 Kadmiyumun Kanser ve Gebelikteki Toksik Etkisi.....	15
1.1.2.3.4 Kadmiyumun Kalp Üzerine Toksik Etkisi.....	15
1.1.2.3.4.1 Kadmiyumun Vasküler Endotelyumdaki Etkisi.....	15

1.1.2.3.4.2. Kadmiyumun Hemoraji, Pulmoner Hasar ve Kardiyomiyopatideki Rolü.....	17
1.1.3. Çinkonun Özellikleri ve Çinko Maruziyeti.....	20
1.1.3.1. Çinkonun Biyolojik Fonksiyonları.....	22
1.1.3.2. Çinko Homeostazisi.....	23
1.1.3.3. Çinkonun Hücresel Bütünlükteki Rolü.....	25
1.1.3.4. Çinko Eksikliği Sonucu Oluşan Hasarlar.....	26
1.1.3.5. Çinko ve Lipid İndüklü Endotelial Hasar.....	29
1.1.3.6. Çinkonun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	29
1.1.3.7. Çinko ve Ateroskleroz.....	31
1.1.4. Bakırın Özellikleri ve Bakır Maruziyeti.....	33
1.1.4.1. Bakırın Biyolojik Fonksiyonları.....	36
1.1.4.2. Bakır Homeostazisi.....	37
1.1.4.3. Bakır Absorpsiyonu.....	38
1.1.4.4. Bakırın Alımı ve Taşınması.....	39
1.1.4.5. Bakır Bağlayan Proteinler.....	39
1.1.4.5.1. Serüloplazmin.....	39
1.1.4.5.2. Hepaestin.....	40
1.1.4.5.3. Metalloitiyonein.....	40
1.1.4.5.4. Ctr1 Bakır Taşıyıcısı .....	42
1.1.4.6. Bakırın Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	42
1.2. Kalp Dokusu.....	42
1.3. Toksik Metaller ve İz Elementlerin Kardiyovasküler Sistemle Etkileşmesi ve Kalp Dokusunda Birikimi.....	43

<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	45
2.1. Gereçler.....	45
2.1.1. Örnekler.....	45
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	46
2.1.3. Kullanılan Aletler.....	46
2.2. Yöntem.....	47
2.2.1. Örneklerin Alınması.....	47
2.2.2. Örneklerin Kurutulması.....	47
2.2.3. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri.....	47
2.2.4. Örneklerin Analiz İşlemleri.....	48
2.2.4.1. Bakır Analizi.....	49
2.2.4.2. Çinko Analizi.....	52
2.2.4.3. Kurşun Analizi.....	55
2.2.4.4. Kadmiyum Analizi.....	59
<b>3. BULGULAR</b> .....	63
3.1. Örneklere Ait Metal Düzeyleri .....	63
3.2. Metal Düzeylerinin Genel Değerlendirilmesi.....	66
3.3. Metal Düzeyleri ile Cinsiyetler Arasındaki İlişki.....	67
3.4. Metal Düzeyleri ile Yaş Arasındaki İlişki.....	68
3.5. Metal Düzeyleri ile Beden Kitle İndeksi Arasındaki İlişki .....	69
3.6. Metal Düzeyleri ile Yerleşim Yerleri Arasındaki İlişki.....	70
3.7. Metal Düzeyleri ile Mesleki Risk Arasındaki İlişki.....	71
3.8. Metal Düzeyleri ile Sigara İçimi Arasındaki İlişki.....	72
3.9. Metal Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi.....	73

<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>74</b>
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>86</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>87</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>88</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>89</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>117</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>120</b>

## ÖNSÖZ

Araştırma ve çalışma azmini kendime örnek aldığım, tez çalışmam boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam, Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Müdür Yardımcısı Sayın Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU'na;

Tez bulgularımın istatistiksel olarak değerlendirilmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın hocam Prof. Dr. İzzet DUYAR'a;

Tezim için gerekli olan biyolojik materyalleri temin eden Dr. B. Servet İRİTAŞ'a ve analiz yöntemlerin kurulmasında destek olan canım arkadaşım Görkem MERGEN'e;

Tez çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Emrah DURAL, Ayşe KARAKUŞ, Zeliha KAYAALTI, Vugar ALİYEV ve Serap YALÇIN'a;

Anlayış, sabır ve desteklerini esirgemeyen sevgili anneme; çalışkanlığını ve bilime olan aşkını gönlüme yerleştiren canım babama;

Teşekkür ederim.

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABI	Ayak bileği-Kol Basınç İndeksi
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ALA	Amino Levülinik Asit
ALAD	Amino Levülinik Asit Dehidrataz
ATPaz	Adenozin Trifosfataz
BKİ	Beden Kitle İndeksi
Ca	Kalsiyum
CCO	Sitokrom C-Oksidaz
CCS	Süperoksit Dismutaz için Bakır Taşıyıcıları
Cd	Kadmiyum
Ctrl	Bakır Taşıyıcı Protein
Cu	Bakır
DCM	Dilate Kardiyomiyopati
DMSA	Dimerkaptosüksinik Asit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EKG	Elektrokardiyogram
EP	Eritrosit Protoporfirin
EPA	Çevre Koruma Enstitüsü
Fe	Demir
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GSH	Glutasyon
GSSG	Glutasyon Disülfür
HCl	Hidroklorik Asit
HEM	Hem Protein Grubu
Hg	Cıva
HNO <sub>3</sub>	Nitrik Asit
IL	İnterlökin
IQ	Zeka Düzeyi

LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPO	Lipid Peroksidasyon
LPS	Lipopolisakarit
Mg	Magnezyum
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MT	Metallotiyonein
MTF-1	Metal Transkripsiyon Faktör-1
NADPH	Nikotinamid Dinükleotid Fosfat
NF	Nükleer Faktör
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmaları
Ni-Cd	Nikel-Kadmiyum
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktör
PAM	Peptidilglisin Alfa Mono-oksjenaz
Pb	Kurşun
ppb	Milyarda Bir Ölçütü
ppm	Milyonda Bir Ölçütü
SOD	Süperoksit Dismutaz
TNF	Tümör Nekroz Faktör
VE	Vasküler Endotelyum
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
XRF	X-Işınları Floresans Spektroskopisi
ZIP	Çinko-Demir Taşıyıcı
Zn	Çinko
ZnCl	Çinko Klorür
ZnT	Çinko Taşıyıcı
ZPP	Çinko Protoporfirin

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.1.</b> Kurşunun, porfobilinojen yolu ile ALA ve HEM sentezi üzerine etkisi (Patrick, 2003).....	5
<b>Şekil 1.2.</b> Endotelyal bütünlüğe etki eden faktörler (Hennig ve ark., 1996).....	32
<b>Şekil 2.1.</b> Kalp dokusunda bakır analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.....	50
<b>Şekil 2.2.</b> Kalp dokusunda çinko analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.....	53
<b>Şekil 2.3.</b> Kalp dokusunda kurşun analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.....	57
<b>Şekil 2.4.</b> Kalp dokusunda kadmiyum analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.....	61

## ÇİZELGELER

<b>Çizelge 1.1.</b> Bakır bağlayan proteinler ve fonksiyonları (Danzeisen ve ark., 2007).....	41
<b>Çizelge 2.1.</b> Analizi yapılan örneklere ait yaş dağılımı.....	45
<b>Çizelge 2.2.</b> Mikrodalga fırına ait kalp dokusu yakma programı.....	48
<b>Çizelge 2.3.</b> Alevli atomik absorpsiyon cihazı kullanılarak, kalp dokusunda bakır metalinin analizi için uygulanan metod. ....	51
<b>Çizelge 2.4.</b> Alevli atomik absorpsiyon cihazı kullanılarak, kalp dokusunda çinko metalinin analizi için uygulanan metod. ....	54
<b>Çizelge 2.5.</b> Kalp dokusunda kurşun analizine ait grafit fırın sıcaklık programı.....	56
<b>Çizelge 2.6.</b> Atomik absorpsiyon cihazında grafit fırın kullanılarak, kalp dokusunda kurşun metalinin analizi için uygulanan metod. ....	58
<b>Çizelge 2.7.</b> Kalp dokusunda kadmiyum analizine ait grafit fırın sıcaklık programı.....	60
<b>Çizelge 2.8.</b> Atomik absorpsiyon cihazında grafit fırın kullanılarak, kalp dokusunda kadmiyum metalinin analizi için uygulanan metod. ....	62
<b>Çizelge 3.1.</b> Çalışılan örneklere ait kod numaraları, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara alışkanlığı, riskli meslek ve yerleşim yeri bilgileri.....	63
<b>Çizelge 3.2.</b> Metal düzeylerinin genel değerlendirilmesi. ....	66
<b>Çizelge 3.3.</b> Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile cinsiyetler arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler ....	67
<b>Çizelge 3.4.</b> Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile yaş grupları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.....	68

<b>Çizelge 3.5.</b> Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylere ait BKİ değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler .....	69
<b>Çizelge 3.6.</b> Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylerin yerleşim yerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler .....	70
<b>Çizelge 3.7.</b> Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylerin meslek grupları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.....	71
<b>Çizelge 3.8.</b> Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylerin sigara kullanımı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.....	72
<b>Çizelge 3.9.</b> Metallerin birbirine göre düzeylerinin korelasyonu.....	73

## 1.GİRİŞ

### 1.1. Metaller ve Sistemler Üzerine Etkileri

#### 1.1.1. Kurşunun Özellikleri ve Kurşun Maruziyeti

Kurşun mavi-gri renkli bir metaldir, doğada tuz ve kurşun metali olarak bulunur. Çevre Koruma Enstitüsü (EPA) yüksek kan basıncını kurşun zehirlenmesinin bir semptomu olarak kabul etmiştir (EPA, 1989). Kurşun içeren duvar boyalarının evlerde kullanımı, ev ortamında kurşun maruziyetine neden olur. Özellikle 1980 yılı öncesinde yapılan evlerde, duvar boyası olarak genellikle kurşun içeren boyalar kullanılmıştır (EPA, 1999).

Aynı zamanda içme suyu da kurşun içerir; günlük olarak vücuda giren kurşunun %20'si su ile alınmaktadır (Russell ve Jones, 1989). Bunun en büyük nedeni su borularının kurşun içeren maddelerden yapılmasıdır. Eski su tesisatı olan yerleşim yerlerinde sudaki kurşun miktarı yeni tip borularla döşenmiş yerlerdeki kurşun miktarından fazla olmaktadır (Berkowitz, 1995; Maas ve ark., 2002; Perry, 2005).

Kurşun, seramik kaplamalarda ve yiyecek saklama kaplarındaki kurşun içeren boyalarda da bulunabilir. Yapılan bir çalışmada bu tip kaplarda yiyecek saklayan ve daha sonra tüketen bireylerin kanlarındaki kurşun miktarı yüksek bulunmuştur (Rojas-Lopez ve ark., 1994). Bunların dışında sigara dumanı, konserve kapamada kullanılan kurşun lehimler, vinil kutular, beslenme çantaları veya çeşitli oyuncaklar kurşun maruziyet kaynağı olabilmektedir (Norman ve ark., 1997).

Asya ülkelerinden, özellikle Çin ve Hindistan'dan gelen çeşitli otlar (herbal ilaçlar) potansiyel kurşun kaynaklarıdır. Kontamine olmuş bu ürünlerin içeriği ile ilgili yapılan bir çalışmada kurşun düzeyi 5-37,000 µg/g aralığında bulunmuştur.

Dünyanın çeşitli ülkelerinde 1918'den beri bu tip ilaçları tüketerek kurşun zehirlenmesine maruz kalanların sayısı yaklaşık 60 civarındadır (Saper ve ark., 2004). Bu örneklerin dışında pil üretimi, lehim, pirinç ve bronz imalathanelerinde ve radyasyon tablaları yapımında çalışan işçiler de yüksek miktarda kurşuna maruz kalır (Levin ve Goldberg, 2000).

#### **1.1.1.1. Kurşun Absorbsiyonu ve Metabolizması**

Kurşun maruziyeti başlıca solunum yolu ile veya gastrointestinal kanaldan olur. Solunan kurşunun % 30-40 'ı kan dolaşımına geçer (Phillip ve Gerson, 1994a). Gastrointestinal absorpsiyon oranı beslenme ve yaşla değişir. Demirin, kurşunun bağırsaklardan emilimini bozduğu düşünülmektedir; demir eksikliği olan çocuklarda kandaki kurşun düzeyi yüksek bulunmuştur (Ziegler ve ark., 1978).

Kalsiyum alımındaki artışın hayvanlarda ve infantlarda kurşun absorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (Bogden ve ark., 1992; Russel ve Jones, 1989). Aynı şekilde magnezyum, fosfat, alkol ve yağlı beslenme kurşunun gastrointestinal absorpsiyonunu azaltır (Barltrop ve Meek, 1979; Barltrop ve Khoo, 1975). Yetişkinlerde yiyecek, su ve tozla alınan kurşunun %10-15'i gastrointestinal kanaldan absorblanırken; çocuklarda bu oran % 50' lere çıkmaktadır (Markowitz, 2000).

Yiyecekler su, boya, oyuncak ve vinil içeren ürünlerdeki inorganik kurşunun deriden absorpsiyonu azdır ancak halen uçaklarda ve tarım makinelerinde kullanılan tetraetil veya alkil kurşunun deriden absorpsiyonu fazladır (Papanikolaou, 2005).

Absorbe olduktan sonra dolaşımdaki kurşunun %99'u 30-35 gün eritrositlere bağlı kalır ve sonraki 4-6 hafta içinde karaciğer, renal korteks, aorta, beyin, akciğer gibi yumuşak dokulara dağılır. Kurşunun kandaki kısa yarı ömründen dolayı 6 haftada daha öncesi için akut maruziyet belirlemede, kan uygun bir örnek değildir (Silbergeld ve ark., 1988).

Yetişkinlerde akümüle olan kurşunun %80-95'i kemikte depolanırken, çocuklarda bu oran % 70 civarındadır. Çocuklarda yumuşak dokulardaki kurşun, yetişkinlerden daha fazla orandadır. Kurşunun kemikteki yarı ömrü 20-30 yıldır (Phillip ve Gerson, 1994a).

Tibiada, 30-50 yaş arasındaki yetişkinlerde kurşun düzeyi ortalama 17 µg/g bulunurken; 75 üstü bireylerde 30 µg/g civarında bulunmuştur (Wittmers ve ark., 1988). Hamilelik, emzirme, postmenopozal osteoporoz ve hipertiroidizmde kurşunun kemiklerden kana salınımı artar ve kandaki kurşun düzeyi yükselir (Silbergeld, 1991; Klein ve ark., 1998).

Ratlarla yapılan deneylerde demirden yoksun diyetle beslenen ratların idrarlarında delta-ALAD (Amino levülinik asit dehidrataz) yüksek bulunmuştur (Six ve Goyer, 1972). Demir eksikliği olan ve çevresel kurşuna maruz kalan çocuklarda, kandaki kurşun konsantrasyonu demir eksikliği olmayan çocuklardan yüksek çıkmıştır (Brandman ve ark., 2001).

Schell ve arkadaşları yenidoğanda kan kurşun düzeyinin, annenin demir düzeyi ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir (Schell ve ark., 2003). Bu çalışmalardan  $Fe^{2+}$  ve  $Pb^{2+}$  iyonlarının aynı taşıyıcı mekanizmayı kullandıkları hipotezi ortaya atılmıştır (Bridges ve Zalups R, 2005). Demir iyon taşıyıcısı olan DMT1'in (Divalan Metal Taşıyıcısı) maya ve insan fibroblastlarında yüksek miktarda bulunmasının bu hücrelerde kurşunun taşınmasını artırdığı gösterilmiştir (Bannon ve ark., 2003). Bu taşınma DMT1'in substratı olan  $Fe^{2+}$  iyonu arttıkça, azalma gösterir. Ancak DMT1, kurşun için tek taşıyıcı protein değildir. (Gruenheid ve ark., 1995; Gunshin ve ark., 1997).

Kalsiyum ve kurşun arasındaki ilişki de birçok insan ve hayvan deneyi ile gösterilmiştir (Ziegler ve ark., 1978; Bogden ve ark., 1992; Barton, 1984; Goyer, 1995). Diyetle alınan kalsiyumun absorpsiyonu, kurşunun absorpsiyonu ile ters orantılıdır. Diyetle alınan kalsiyum miktarı arttıkça, kandaki kurşun düzeyi düşer; azaldıkça kurşun düzeyi artar (Bogden ve ark., 1992; Barton, 1984). Kurşunun iyon

çapı  $1.19 \text{ \AA}^0$  ve kalsiyumun iyon çapı ise  $1.00 \text{ \AA}^0$ 'dur; iyonik olarak birbirlerine benzemeleri nedeni ile kurşun iyonunun, kalsiyum iyonu gibi, kalsiyum iyon taşıyıcıları tarafından taşınıldığı düşünülmektedir (Bridges ve Zalups, 2005)

İnorganik kurşun metabolize olmadan, idrar ile değişmeden atılır. Feçes ile atılımı tam olarak anlaşılammakla beraber safra, gastrik sıvı ve tükürüğe geçtiği bilinmektedir (Rabinowitz ve ark., 1976). Organik veya alkilkurşun ( kurşunlu benzin, tetraetil veya tetra metil kurşun) oksidatif dealkilasyon ile nörotoksik olan trietil- ve trimetil kurşuna dönüşür (Bolanowska, 1968).

### 1.1.1.2. Kurşun Toksisitesi

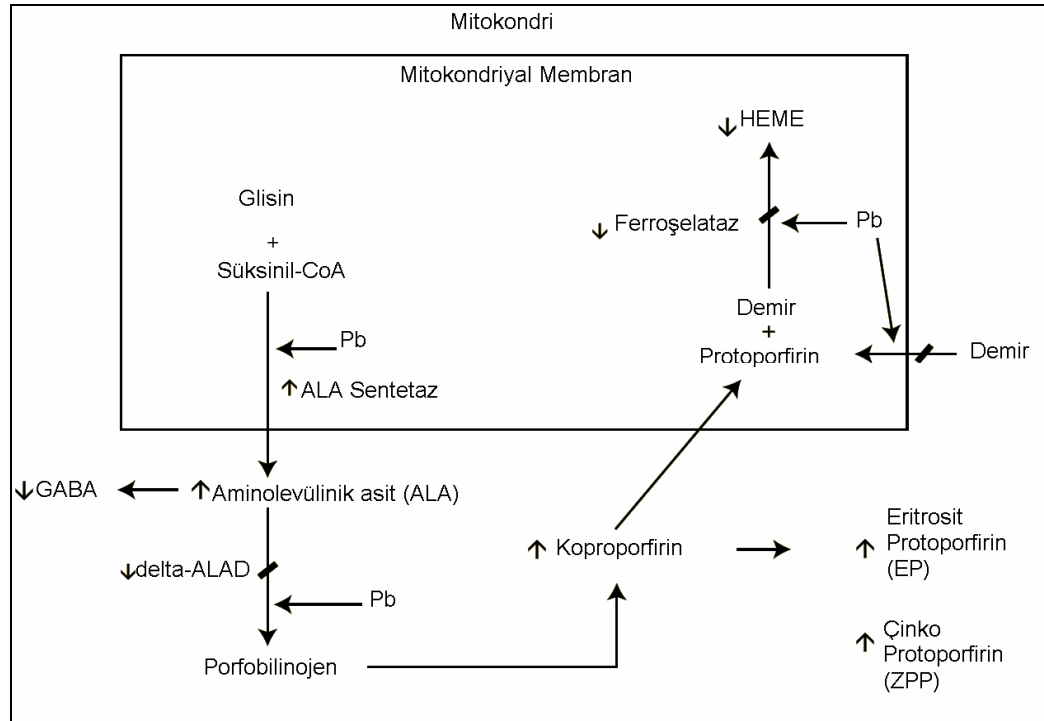
Kurşun divalen katyon olduğu için sülfidril gruplara bağlanma kapasitesi oldukça yüksektir ve oluşturduğu ürünler enzim ve proteinleri inhibe eder. En çok bilinen hem-sentez yolağı delta-aminolevülinik asit dehidrataz (delta-ALAD; ALAD) enzimidir. Tam kandaki Pb düzeyi  $20 \mu\text{g/dl}$ 'yi geçtiğinde ALAD aktivitesi %50 inhibe olur. Ancak ALAD ile kurşun düzeyi arasında lineer bir korelasyon olmadığından ALAD, Pb toksisite düzeyinin teşhisinde kullanılamaz (Phillip ve Gerson, 1994b).

ALAD düzeyinin düşmesi ile substratı olan aminolevülinik asitin (ALA) idrardaki düzeyi artar. Daha önceden kullanılan bu gösterge, ancak, yetişkinlerde Pb düzeyi  $35 \mu\text{g/dl}$ 'yi; çocuklarda ise  $25-75 \mu\text{g/dl}$ 'yi aştığında tespit belirlenebilir. Bu yüzden ALA, düşük düzeyde Pb maruziyetinin belirlenmesinde uygun değildir (Somashekaraiah ve ark., 1990).

Porfobilinojen idrarda bulunan bir kromojendir; ışık etkisi ve  $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakikada HCl (hidroklorik asit) ile muamele edildiğinde porfirine dönüşür ve aynı zamanda oksidasyonda görev yapar. Delta-ALAD inhibisyonu, ALA'nın porfobilinojene dönüşmesini engeller, böylece demirin protoporfirin halkası ile birleşmesi de inhibe olur. Sonuç olarak hem sentezi azalır, hemoglobın ve hücresele

solunum düzeyi düşer ve kronik Pb toksisitesinde görülen anemi ve yorgunluk gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu enzim inhibisyonu dolaşımdaki ALA düzeyinin artmasına neden olmakta ve merkezi sinir sisteminden GABA (Gama Amino Bütirik Asit) salınımını azaltmaktadır (Şekil 1.1.). Kurşun toksisitesi ve porfirinde görülen etki bozuklukları bu mekanizma ile açıklanabilir (Needleman, 2004).

Protoporfirine demir eklenmesini katalizleyen ferroşelataz enzim aktivitesi de kurşun maruziyeti ile bozulur. Bu enzimdeki düzensizlik, enzim demire bağlandığında eritrosit protoporfirinin (EP); çinkoya bağlandığında çinko protoporfirinin (ZPP) artmasına neden olur (Somashekaraiyah ve ark., 1990). Ancak bu göstergeler kandaki Pb düzeyi 35 µg/dl'nin üzerine çıktığında tespit edilebilir. Yetişkinlerdeki sınır EP ve ZPP için 30 µg/dl, çocuklardaki sınır ise 15 µg/dl'dir. EP düzeyi siroz, porfiriya, demir eksikliği, yaş ve alkolizm gibi koşullarla birlikte değerlendirilmelidir çünkü bu koşullarda hem sentezi üzerine etkilidir (ATSDR, 2005).



Şekil 1.1. Kurşunun, porfobilinojen yolu ile ALA ve HEM sentezi üzerine etkisi (Patrick, 2003).

Kurşun aynı zamanda pirimidin 5'-nükleotidaz aktivitesini bozarak, alyuvarlar içindeki pirimidin nükleotidlerini artırır. Bu durum eritrosit elementlerinin olgunlaşmasını önler veya eritrosit sayısını düşürerek anemi oluşmasına neden olur (Alfven ve ark., 2002).

Kurşunun hematolojik etkisini gözlemek için bazofilik parçalar ve premature eritrosit hemoliz biyogöstergelerine bakılır. Ancak bu göstergeler benzen ve arsenik gibi toksik maddelerden etkilenildiğinde veya genetik olarak enzim eksikliği varsa da ortaya çıkabilir (Schuhmacher, 1997).

Bakılan bu göstergeler, yetişkinlerde kan Pb düzeyi 50 µg/dl, çocuklarda 25-40 µg/dl üzerine çıktığında anlamlı olur. Düşük düzeyde Pb maruziyetinde, bazofilik parçalar ve hipokromik anemi iyi bir indikatör değildir. Kandaki Pb düzeyi yetişkinlerde 50 µg/dl ve çocuklarda 40 µg/dl üzerine çıkmadığı sürece hemoglobin düzeyi anlamlı bir düşüş göstermez. (Paglia ve ark., 1977).

#### **1.1.1.2.1. Kurşunun Sinir Sistemine Toksik Etkisi**

Pb nörotoksitesinde ortaya çıkan erken sendromlar irritabilite, baş ağrısı, dikkatte azalma, hafıza kaybı ve düşük düzeyde idrak kaybıdır. Çocuk yaşta maruziyette kandaki Pb düzeyi 10-35 µg/dl olduğunda dikkat eksikliği, düşük IQ (Zeka Düzeyi), aktivitelerde azalma, sıra ve yön takibinde bozukluk görülmüştür (Papanikolaou ve ark., 2005; Needleman, 2004). Yetişkinlerde ise özellikle kol ve bacaklardaki doğrultucu kaslarda olmak üzere periferik nöropati görülür (Phillip ve Gerson, 1994b).

Kurşunun nörotoksik etkilerinin ortaya çıkmasındaki en büyük etken kalsiyum ile yarışması ve kalsiyum gibi reaksiyon vermesidir ( Needleman, 2004). Pikomolar düzeyinde olmasına rağmen beyincikteki fosfokinaz-C'nin bağlanma bölgelerini doldurur. Bu işlem kalsiyumun hücrelere girmesini ve nöronal fonksiyonları etkiler; mitokondriyal yapıyı değiştirir, hücre solunumu inhibe eder ve nöronal

sinyallerdeki kalsiyum içeren reaksiyonları değiştirir (Barry, 1975; Bresler ve Goldstein, 1991). Kendiliğinden nörotransmitter salınımı artar ve böylece stimülasyonla kontrollü salınım inhibe olur (Needleman, 2004).

Fötal gelişim sırasında sinir sistemi destek dokusunun oluşumundan sonra Pb eliminasyonu mümkün olabilmektedir. Miyelin formasyonu ve kan-beyin bariyeri oluşma işlemi bölünürse, albümin gibi moleküler proteinler MSS (Merkezi Sinir Sistemi) dokularından içeri girer; ödem ve ensefalopati oluşumuna neden olur (Holzman ve ark., 1984). Kurşun, nöronal gelişim işlemlerini ( sinaptogenesis, hücre migrasyonu, glial hücre gelişimi vb.) etkilediğinden, bu mekanizmalardaki kesinti beyin fonksiyonlarını kalıcı olarak değiştirebilir (Krigman, 1978).

Küçük yaşta kurşuna maruz kalmış çocuklarda okuma güçlüğü, motor fonksiyonlarda bozukluk ve verilen eğitimleri takip edememe gözlenmiştir (Norman ve ark., 1997). Yapılan dört çalışmanın meta analizinde kan kurşun düzeyi 10-15 µg/dl olduğunda nörolojik davranış bozukluğunun başladığı özetlenmiştir. Kurşun maruziyeti beyindeki dopaminerjik, kolinerjik ve glutaminerjik tüm nörotransmitterleri etkilemektedir ( Davis, 1990).

#### **1.1.1.2.2. Kurşunun Renal Sistem Üzerine Toksik Etkisi**

Kurşunun nefrotoksik etkileri özellikle meslekleri nedeni ile kurşuna maruz kalan çalışanlarda gözlenmektedir. Kurşun maruziyetinde proksimal tübüler hasar, glomerüler skleroz ve fibroz hasar meydana çıkmaktadır. Belirtiler proteinuri, glukoz ve organik anyon taşınmasında bozukluk ve glomerüler filtrasyon hızında düşmedir (Muntner, 2003).

Akut kurşun toksisitesinde böbrek yetmezliği, karın ağrısı, idrak eksikliği, periferik nöropati, eklem ağrısı, anemi ve yüksek kan kurşun düzeyi (>80 µg/dl) bulunur (Marsden, 2003). Ancak renal hasar çok daha düşük konsantrasyonlarda da görülebilir. Yapılan birçok çalışmada kan kurşun düzeyi ile renal fonksiyonlarda

düşme arasında bağlantı olduğu ortaya konulmuştur. Kan kurşun düzeyi 10 µg/dl'nin altındayken serum kreatinin düzeyinin yükseldiği ve kandaki her 10 kat artış için serum kreatinin düzeyinin 0,14 µg/dl arttığı bulunmuştur (Staessen ve ark., 1992a; Payton, 1994; Kim, 1996).

Yetişkin 448 kişi ile yapılan bir çalışmada tibia kemik kurşun düzeyi XRF cihazı ile ölçülmüş, kemikteki düşük kurşun akümülyasyonu ile renal fonksiyonlardaki azalmanın arttığı gözlenmiştir. Kemikteki kurşun miktarı az olan bireylerde, serum kreatinin düzeyi yüksek çıkmıştır (Tsaih, 2004).

### **1.1.1.2.3. Kurşunun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Toksik Etkisi**

Kandaki kurşun düzeyinin yükselmesi ile kardiyovasküler mortalitenin artması arasında korelasyon söz konusudur (Lustberg ve Silbergeld, 2002). Birçok klinik ve popülasyon çalışması, kurşun maruziyeti ile hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklardaki artış insidansı arasında doğru orantı olduğunu göstermektedir (Fanning, 1988; Sokas ve ark., 1997).

İnsan ve hayvan deneyleri ile uzun süreli düşük dozda kurşun maruziyetinin hipertansiyona neden olduğu ortaya konmuştur. Afrikalı-Amerikan ırkında hipertansiyon ve mortalite beyaz ırktan oldukça yüksektir. Genel olarak bu ırkta arteriyal kan basıncı beyaz ırktan daha yüksek olduğu için, düşük düzeyde kurşun maruziyetinde bile kurşuna bağlı hipertansiyon ve yüksek mortalite gelişebilmektedir (Vupputuri ve ark., 2003).

Kandaki kurşun düzeyinin artması ile sistolik ve diastolik kan basıncının yükselmesi arasındaki ilişki altmıştan fazla ortak çalışmanın meta analizleri ile ortaya konmuştur ( Staessen ve ark., 1994; Schwartz, 1995; Nawrot, 2002). Bu meta analizler arteriyal basınçtaki artışın çok küçük olduğunu göstermesine rağmen (kandaki kurşun düzeyinin iki kat artmasına karşılık basınçtaki artış 1.0-1,25 mmHg aralığında olmaktadır ) popülasyon geneline bakıldığında diastolik

kan basıncının 2 mmHg kadar düştüğünde koroner kalp hastalıklarında %6; felç ve iskemik ataklarda %15, hipertansiyonda %17 civarında düşüş gözlenmektedir ( Mulrow, 1998).

Postmenopoz dönemindeki kadınlarda kemiklerden kurşunun geri salınımı hipertansiyon için risk oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada 2165 menopoz öncesi ve sonrası dönemdeki kadında hipertansiyona bakılmış, 40-59 yaş arasındaki kadınlarda ( menopoz öncesi ve sonrası) kan kurşun düzeyi yüksek olanların diastolik hipertansiyon riski, düşük kan kurşun düzeyli kadınlardan 3-4 kat yüksek bulunmuştur. Yalnızca post-menopoz dönemindeki kadınlarda ise diastolik hipertansiyon riski normalden yaklaşık 8 kat fazla bulunmuştur ( Nash ve ark., 2003).

Daha geniş çaplı çalışmalarda östrojen azalmasının post-menopozal dönemdeki kadınlarda hipertansiyon oluşmasında etkili olduğu da gösterilmiştir. Östrojenin, kemiklerden kurşun salınımı ile kurşunun sistemik dolaşıma geçmesi üzerine etkisi ile ilgili yeterli istatistiksel çalışma yoktur (Staessen ve ark., 1998).

NHANES 1999-2000 için 2125 katılımcı ile yapılan çalışmada, ayak bileği-kol basınç indeksi (ABI) ile ölçülen periferik arteriyel hastalıkların insidansı ile, kandaki kurşun ve kadmiyum düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur Periferik arteriyel hastalıkları olan bireylerdeki kurşun düzeyi hasta olmayan bireylerden %13,8; kadmiyum düzeyi ise %16 fazla bulunmuştur (Navas-Acien ve ark., 2004).

### **1.1.1.3. Kurşun Zehirlenmesinde Tanı ve Tedavi**

Kurşun toksikasyonunda genelde  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  ve DMSA ile şelasyon tedavisi yapılır. Akut doz yerine sürekli tedavi uygulanmalıdır (Pollock ve Ibels, 1988; Wedeen, 1992; Lee ve ark., 2000). DMSA ile EDTA'nın kullanımlarının karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada, EDTA'nın kurşunu kemiklerden alıp dokulara taşıdığı; DMSA'nın ise yumuşak dokulardaki kurşun ile şelasyon yaptığı

ortaya konmuş ve önce EDTA, ardından DMSA'nın verilmesi gerektiği belirtilmiştir (Lee, 1995).

Çocuklarda, uzun süreli DMSA tedavisinin EDTA ile yapılan kadar etkili olabildiği de gösterilmiştir. Kan kurşun düzeyi 25 µg/dl'yi geçtiğinde, DMSA 5 gün boyunca günde 3 kez olmak üzere 30 mg/kg/gün dozla tedaviye başlanıp, daha sonra 20 mg/kg/gün dozda günde 2 kez olmak üzere 14 gün süreyle tedaviye devam edilmesi önerilmiştir (Rogan, 2001).

### **1.1.2. Kadmiyumun Özellikleri ve Kadmiyum Maruziyeti**

Kadmiyum, 10–30 yıl arasında değişen yarı ömrü ve vücuttaki tüm organlara dağılımı nedeni ile toksisitesi yüksek olan bir elementtir (Jarup ve ark., 1998). Mesleki maruziyetin yanısıra, en önemli kadmiyum maruziyeti, topraktan aldığı kadmiyumu depo eden sebzelerin ve tütünün tüketilmesi ile olmaktadır. Lağım atığından toprağa kadmiyum transferi olduğu gibi, gübrelere birlikte toprağa ve bitkilere kadmiyum geçmektedir (Wittman ve Hu, 2002; Jarup ve ark., 1998).

Tarımda kullanılan çinko-sülfat bileşik içerikli gübrelere kadmiyum kontaminasyonları tespit edilmektedir (Satarug ve ark., 2003). Topraktaki kadmiyumun vücuda girişi; yeşil yapraklı sebzeler, meyveler ve patates tüketimi ile olmaktadır. Midyelerde yüksek miktarda (~ 30 mg/kg) kadmiyum bulunur (Satarug ve Moore, 2004).

Yan etki ve kanser riski oluşturmayacak kadmiyum düzeyi 0,2 µg/kg/gün olarak belirlenmiştir, ancak diyetle alınan kadmiyum miktarı Amerika'da ortalama 0,4 µg/kg/gün; İsviçre'de 0,3 µg/kg/gün olarak bulunmuştur (Nordberg ve ark., 1985).

### 1.1.2.1. Kadmiyum Absorbsiyonu ve Metabolizması

Kadmiyumun % 10-50'si solunum yolu ile % 5'i sindirim yolu ile vücuda alınır. Sigara içen bireyler paket başına 1-2 µg kadmiyum alırlar ve böbreklerinde biriken kadmiyum miktarı sigara içmeyenlerdeki kadmiyum miktarının 2 katıdır (Jarup ve ark., 1998). Bağırsaklardan kadmiyum absorpsiyonu normal koşullarda düşüktür. Ancak diyet ile alınan kalsiyum, protein, çinko, demir ve bakır azaldıkça, kadmiyumun bağırsaklardan emilimi artar (Fox, 1988). Demir eksikliği, % 5 olan bağırsak absorpsiyonunu %20'lere kadar çıkarabilir (Nordberg ve ark., 1985). Serum ferritin düzeyi 12 µg /L'den az olan bireylerde, kadmiyumun indüklediği böbrek lezyon riski daha fazladır (Jarup ve ark., 1998).

İsveç'te sigara içmeyen 57 kadın birey ile yapılan bir çalışmada, kan kadmiyum düzeyi, serum ferritin düzeyi 20 µg/L'nin altında olan kadınlarda; serum ferritin düzeyi 30 µg/L'nin üstünde olan kadınlardan yüksek bulunmuştur (Berglung ve ark., 1994).

Kadınlarda kan kadmiyum düzeyinin yüksek çıkmasının bir nedeni de demir eksikliğinin fazla olmasıdır. Amerika'da yapılan bir çalışmada yaşları 12-49 arasında değişen kadınlarda C vitamini kullanımının demir eksikliğini % 10-19 oranında azalttığı gösterilmiştir (Ramakrishan ve ark., 2002).

Kadmiyum absorblandıktan sonra eritrositlerle dolaşıma geçer veya albümine bağlanır. Karaciğerde sisteinle zengin bir protein olan metallothioneine bağlanır ve aynı zamanda metallothionein oluşumunu indükler. Metallothionein-kadmiyum kompleksi karaciğerden böbreklere doğru yayılır ve renal dokuda akümüle olmaya başlar (Klaassen ve ark., 1999).

Kadmiyum aynı zamanda kemik, pankreas, böbreküstü bezleri ve plasentada akümüle olur. Vücutta biriken kadmiyumun % 50'si karaciğer ve böbrekte toplanır (Pope ve Rall, 1995). Kadmiyumun oluşturduğu başlıca patolojiler renal hasar ve

kemik kaybıdır. Böbrekteki kadmiyum konsantrasyon artışı beraberinde osteoporozu da getirir (Jarup ve ark., 1998).

Akut maruziyette dizüri, poliüri, nefes darlığı, göğüs ağrısı, irritabilite, aşırı yorgunluk, baş ağrısı ve baş dönmesi görülür. Kadmiyumun indüklediği renal hasarda ilk olarak idrardaki  $\alpha$ -1-mikroglobülin veya  $\beta$ -2-mikroglobülinde yükselme görülür (Wittman ve Hu., 2002).

Kadmiyum toksisite mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber, bazı hücrel etkiler ortaya konmuştur. Kadmiyuma maruz kalmış topluluklarda, % 50-60'luk kesimde kromozomal hasar olduğu gösterilmiştir (Fowler, 1978). Düşük düzeylerdeki kadmiyumun hücredeki mitokondriye bağlanarak hücrel solunumu %75 oranında; oksidatif fosforilasyonu ise neredeyse tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir. (Nordberg,1985).

Kronik maruziyette ortaya çıkan doku hasarında oksidatif stres ve tiyol tüketiminin de etkisi vardır. Kadmiyum dokulardaki sülfidril gruplarına bağlanır, lipid peroksidasyona ve glutatyon tüketimine neden olarak, hücrel hasar yaratır ( Ercal ve ark., 2001). Kadmiyumun glutatyonu afinitesi yüksektir ve safra ile elimine olabilen glutatyon kompleksleri oluşturur. Kadmiyum aynı zamanda katalaz, mangan-süperoksit dismutaz ve bakır/çinko-süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD) gibi antioksidan enzimleri de inhibe eder (Casalino, 2002).

Kadmiyumun indüklediği LPO (lipid peroksidasyon) hayvan böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, kalp ve testislerinde gösterilmiştir (Ercal ve ark., 2001). Kadmiyum, metalloenzimlerde çinko ve selenyum iyonlarının yerine geçer (Pope ve Rall, 1995). Kadmiyuma maruz kalan çalışanlarda, selenyum miktarındaki düşüşün selenyuma bağlanabilen bir enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesindeki düşüş ile paralel olduğu gösterilmiştir (Wasowicz ve ark., 2001).

Kadmiyumun serbest radikal üretebilme kapasitesi; inflamasyon, nükleik asit oksidasyonu, DNA onarım mekanizmalarındaki değişiklikler sonucu hücre ölümü ve

kadmiyumun indüklediği kanser olgularında mutajenik değişikliklere neden olmaktadır (Dong ve ark., 1998; Fowler, 1978).

### **1.1.2.2. Metalloiyonein ve Kadmiyum**

Metalloiyoneinler %33'ü sisteinden oluşan çinko içerikli proteinlerdir. Karaciğerde indüklenip, depolanırlar ve kadmiyum ile kompleks oluşturarak hepatik sitozolden ayrılıp hepatositlere zarar vermesini önlerler. Hayvan çalışmalarında, metalloiyoneinin glutasyon depolarının tüketimini önleyerek, kadmiyumun hepatotoksitesini azalttığı gösterilmiştir (Klaassen ve ark., 1999).

Genetik olarak yüksek hepatik MT (metalloiyonein) üreten farelerin, kadmiyumun indüklediği hepatotoksisteye direnç geliştirdiği gösterilmiştir (Liu ve ark., 1996). Metalloiyoneinler, glutasyon gibi, serbest radikal süpürücüleridir (Klaassen ve Cagen, 1981). Metalloiyonein, SOD (Süper Oksit Dismutaz) gibi, hidroksil ve süperoksit radikallerini süpürür (Thornalley ve Vasak, 1985).

Metalloiyonein, kadmiyum detoksifikasyonunda görev alırken aynı zamanda kadmiyumla indüklenmiş renal hasara da neden olur. Kadmiyum metalloiyoneine bağlanarak plazma içine sızar ve karaciğer depolarını terk ederek böbrek tarafından alınır. Kadmiyum-metalloiyonein kompleksi ayrılır ve serbest kadmiyum böbrek içine salınarak proksimal tübüllerden geri absorblanır. Buradaki metalloiyonein miktarı ve detoksifikasyon sistemi (glutasyon gibi) yeterli değil ise serbest kadmiyum renal tübüller içindeki hücresel membranlara zarar verir (Klaassen ve Cagen, 1981).

Genetik olarak metalloiyonein üretimi engellenmiş farelerde, uzun süreli kadmiyum maruziyetinde, normal farelere kıyasla renal hasar ve hepatotoksiste daha fazla olmuştur (Klaassen ve ark., 1999).

### **1.1.2.3. Kadmiyum Toksikitesi**

#### **1.1.2.3.1. Kadmiyumun Renal Sistem Üzerine Toksik Etkisi**

Yüksek miktarda kadmiyum birikimi böbreğin renal korteks kısmında görülür. Erkeklerde sigara içim oranı yüksek olmasına rağmen kadınların renal korteksindeki kadmiyum konsantrasyonu erkeklerden yüksek bulunmuştur (Elinder ve ark., 1976). Sigara içen bireylerin böbreklerindeki kadmiyum konsantrasyonu ortalama 40 µg/g; içmeyenlerin ise 20 µg/g olarak bulunmuştur (Elinder ve ark., 1983).

Popülasyon çalışmalarında günlük 30 µg kadmiyum alımında %1'lik kesimde; 70 µg alımında %7'lik kesimde böbrek lezyonları görülmüştür. Belçika'da yapılan bir çalışmada popülasyonun % 10'luk kesiminde böbrek kadmiyum konsantrasyonu ortalama 50 µg/g ölçülmüş; renal hasar belirtileri, proteinüri ve kalsiyum kaybı kaydedilmiştir (Buchet ve ark., 1990).

Çevresel kadmiyum maruziyetinin yüksek olduğu Japonya'da 20.000'den fazla insanda kadmiyumun indüklediği tübüler lezyonlar tespit edilmiştir (Patrick, 2003). Mesleki maruziyette aynı zamanda glomerüler hasar ve böbrek taşı da gözlenmektedir. Kadmiyumun indüklediği nefropati başladığında, olay geri dönüşümsüz olarak kabul edilir (Hu, 2000).

#### **1.1.2.3.2. Kadmiyumun Kemikler Üzerine Toksik Etkisi**

Epidemiyolojik çalışmalar; yüksek üriner kadmiyum düzeyi, düşük üriner kalsiyum düzeyi ve yüksek alkalın fosfataz düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (Staessen ve ark., 1992b).

Aynı zamanda kadmiyumun indüklediği renal tübüler hasar ve kemik kaybı arasında da korelasyon vardır. İsviçre'de Ni-Cd pilleri üreten bir fabrikada çalışmış

olan yaklaşık bin kişi ile yapılan bir çalışmada kadmiyumun böbrek ve kemik hastalıklarına neden olduğu gösterilmiştir (Alfven ve ark., 2002).

Çevresel olarak kadmiyuma maruz kalan bireylerde tübüler proteinemi riskinde 4 kat artış olmaktadır. Kadmiyum ile kemik kaybı arasındaki ilişkinin ardındaki mekanizma; üriner kalsiyum düzeyini artıran ve 1,25 dihidroksi-kolekalsiferol düzeyini düşüren renal tübüler hücre hasarıdır (Nogawa ve ark., 1987). Vitamin D3 aktivitesinin düşmesi kalsiyum homeostazisini değiştirir ve kalsiyumun absorpsiyonunu düşürerek kemiklerdeki depolanma oranını değiştirir (Patrick, 2003).

#### **1.1.2.3.3. Kadmiyumun Kanser ve Gebelikteki Toksik Etkisi**

Kadmiyum karsinojen etkisi birçok insan ve hayvan çalışmasında kanıtlandığı için Grup I karsinojen olarak kabul edilir. Mesleki ve çevresel maruziyet özellikle renal kanserde risk oluşturmaktadır (Mandel ve ark., 1995).

Kadmiyum, yeterli miktarda çinko ve bakır alındığında plasenta tarafından filtre edilebilir. Yapılan bir çalışmada gebelik döneminde diyetle çinko ve bakır verilen kadmiyuma maruz kalmış ratlarda metallothionein oluşumu yeterince indüklendiğinden, yenidoğan ratlarda kadmiyum belirlenmemiştir (Goyer ve Cherian, 1992).

#### **1.1.2.3.4. Kadmiyumun Kalp Üzerine Toksik Etkisi**

##### **1.1.2.3.4.1. Kadmiyumun Vasküler Endotelyumdaki Etkisi**

Vasküler endotelyum, kan basıncı regülasyonu, anjiyogenesis, ateroskleroz, inflamasyon, tümör oluşumu ve tümör metastazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik olayda görev alır ( Bauersachs ve Schafer, 2004; Davignon ve Ganz, 2004; Houtman, 1993; Pearson ve Prozialeck, 2001). Vasküler endotelyumun kadmiyum

toksitesinde hedef organ olduğu ilk olarak 1950'li yıllarda memeli testislerinde yapılan çalışmalarda ödem ve hemoraji gelişiminin oluşması ile ortaya konmuştur (Gunn ve ark., 1961; Hoey, 1966; Parizek ve Zahor, 1956).

Daha sonraki çalışmalarda kadmiyumun kapiler ve venüllerin endotelial hücreler arasındaki bağlantının bozulmasına neden olarak vasküler geçirgenliği artırdığı gösterilmiştir (Aoki ve Hoffer, 1978; Fende ve Niewenhuis, 1977; Gabbiani ve ark., 1974).

Nolan ve Shaikh yaptıkları bir çalışmada kadmiyuma yüksek dozda akut maruziyette hedef dokunun vasküler endotelium olduğunu göstermişlerdir. Vasküler endoteliumun bütünlüğünün bozulması ile geçirgenliğinin arttığı ve sonuçta hedef organlarda ödem, hemoraji, hipoksi, inflamasyon, ve hasarlar olduğu gösterilmiştir (Nolan ve Shaikh, 1986).

Kadmiyum maruziyeti, genellikle düşük dozlarda kronik maruziyet olarak görülür ve uzun yarı ömrü nedeni ile (15-30 yıl) karaciğer, böbrek ve kalp dokusunda birikir (Nordberg ve ark., 1986). Vücuda alım yoluna bakılmaksızın, kadmiyum, sistemik dolaşıma geçerek, kandaki protein ve diğer materyallere bağlanır (Bridges ve Zalups 2005; Zalups ve Ahmad, 2003).

Dolaşımdaki kadmiyum, metalotiyoneine bağlanır veya albümin, aminoasitler, sülfidril, glutasyon ve sistein gibi bileşiklerle etkileşir. Kadmiyum-metalotiyonein kompleksi, proksimal tübül epitelyumu gibi bazı özel dokular dışındaki birçok dokudan geçemez; proksimal tübüllerden kolay geçmesi nedeni ile genellikle kadmiyumun nefrotoksik etkileri ortaya çıkar (Foulkes, 1978; Squibb ve ark., 1984; Dudley ve ark., 1985; Kotsonis ve Klassen, 1978). Kadmiyumun metalotiyonein dışındaki proteinlere afinitesi düşüktür (Trisak ve ark., 1990).

Vasküler endotelin izole edilebilme tekniği geliştikten sonra insan göbek kordonu ve bovin aorta makrovasküler endotelial hücrelerinde kadmiyum toksitesi incelenmiştir. Hücreler kadmiyuma hassasiyet göstermemiş, hücre ölümü ancak

yüksek dozda kadmiyum uygulandığında görülmüştür. Kadmiyum hücre ölümü yerine, endotelial hücre fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak toksisitesini göstermektedir (Kaji ve ark., 1992a, 1992b; Kisimoto ve ark., 1991) .

Kadmiyumun akut sitotoksik etkilerini açıklamak amacı ile çeşitli biyokimyasal mekanizmalar önerilmiştir;

- Kadmiyum sülfidril gruplarını inhibe ederek oksidatif stresi indükler ( Rikans ve Yamano, 2000; Shaikh ve ark., 1999; Shukla ve ark., 1996).
- Esansiyel iz elementlerin (Zn, Se, Cu) normal etkilerini interfere eder (Goyer, 1997).
- Kalsiyumla ilgili yollarla etkileşerek, kalsiyum mekanizmasını bozar (Prozialeck, 2000; Rikans ve Yamano T., 2000).

Ancak ileri sürülen bu mekanizmalar karaciğer veya testis gibi organlar bazında ortaya konmuş, endotelial hasar incelemesine gidilmemiştir. Küçük yarıçaplı, divalant bir katyon olan kadmiyum birçok biyolojik moleküle etkileşebilir ve binlerce değişik etki ortaya çıkabilir (Prozialeck ve ark., 2006). Bu nedenle tek bir spesifik yolak üzerinde durulması söz konusu değildir. Kadmiyumun içinde bulunduğu birçok sitotoksik yolak da aynı zamanda birbirini etkilemektedir ( Buzard ve Kasprzak, 2000; Stohs ve ark., 2001).

#### **1.1.2.3.4.2. Kadmiyumun Hemoraji, Pulmoner Hasar ve Kardiyomiyopatideki Rolü**

Uterus, plasenta, testis, akciğer ve karaciğer gibi hemorajik hasara açık organlarda, kadmiyum ilk olarak mikrovasküler geçirgenliği artırır. Kan hücreleri ve proteinler kapilerden sızarak, dokular arasındaki boşluklara geçer. Mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, kapiler endotelial hücrelerdeki bağlanmaya aracılık eden komplekslerin yapısının, geçirgenliğin artması ile birlikte bozulduğu öne sürülmektedir ( Niewenhuis ve ark., 1997; Peereboom-Stegeman ve Jongstra-

Spaapen, 1979). Bu yapısal değişiklikler, renal epitel kültür hücrelerinde E-kadherine (endotelyal kadherin) bağlı yolakların kadmiyum tarafından bozulması sonucu oluşan değişikliklere benzetilmektedir ( Niewenhuis ve ark., 1997; Prozialeck ve Niewenhuis, 1991a).

Kadherin, epitelyal ve endotelyal hücrelerin bağlanmasıda rol oynar. E-kadherin ve VE-kadherin (vasküler endotelyal kadherin), birbirlerine yapışarak bağlanan hücrelerde bulunan, tek geğişli transmembran proteinlerdir. Kadmiyumun etkisi endotelyal fonksiyon ile değerlendirildiğinde, hücrelerin kadherinle bağlanmasıdaki bozulma düzeyi, gösterge olarak alınabilir. (Koch ve ark., 2004; Nollet ve ark., 2000; Prozialeck, 2000).

Birçok epitelyal hücrede E-kadherin baskın olarak bulunurken, vasküler endotelyal hücrelerde VE-kadherin baskındır (Bazzoni ve Dejana, 2004; Lampugnani ve ark., 1992; Vincent ve ark., 2004).

VE-kadherin fonksiyonunda bozukluk mikrovasküler geğirgenliği artırır. Bu nedenle özellikle kadmiyum tarafından indüklenen akciğer hasarında alveolar septum fonksiyonu bozulur ve alveol içine sızıntı başlar (Pearson ve Prozialeck, 2001). Daha sonra sızıntı artarak lökositleri aktive eder; ve pulmoner hasar ve fibroza neden olan inflamatuvar medyatörler salınmaya başlar. Kadmiyumun akciğerlere etkisi VE-kadherinin görevini bozması ile ortaya çıkar ( Bell ve ark., 2000; Driscoll ve ark., 1992).

Kardiyomiyopati yüzbinlerce insanı etkileyen bir kalp kası hastalığıdır. Noniskemik kardiyomiyopatinin 3 ana tipi vardır ve bunların en yaygını dilate kardiyomiyopatidir (DCM). DCM hipertrofi göstergeleri ile birlikte kardiyak dilatasyon ve kontraktıl disfonksiyon ile karakterizedir (Mohan ve ark., 2002).

DCM'nin oluşma nedenlerinin bir kısmı tanımlanmışken büyük bir kısmı idiyopatik olarak sınıflandırılmıştır. Kobalt, kurşun ve cıva gibi ağır metaller DCM'ye neden olur. Kadmiyum karaciğer ve böbrekte konsantre olarak bulunmasına

rağmen, düşük dozlarda kadmiyum maruziyetinin, memeli kalbinde çok yüksek düzeyde kadmiyum birikimine neden olduğu gösterilmiştir (Kopp, 1978).

Birçok çalışmada, kadmiyumun idyopatik DCM patojenezinde önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur; kontrol grubu ile kıyaslandığında DCM hastalarının kan ve idrarlarında kadmiyum düzeyi yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda;

- 1- Kadmiyum özellikle memelilerin kalp dokularında akümüle olur,
- 2- DCM'li hastaların kalbinde vaskülarizasyon önemli ölçüde azalır,
- 3- DCM'li hastaların kan ve idrarlarında kadmiyum düzeyi yükselir,
- 4- DCM'li hastaların VE-kadherin hassasiyeti düşer,

sonuçlarına varıldığından, kadmiyumun vasküler endotelyumda etkili ve DCM oluşumuna neden olabilen bir metal olduğu düşünülmektedir. ( Abraham ve ark., 2000a; Muller, 1989; Schafer ve ark., 2003; Smetana ve Glogar 1986).

Kadmiyumun vasküler endotelyum üzerine etkisi nedeni ile ateroskleroz ve hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Nakagawa ve Nishijo, 1996; Navas-Acien ve ark., 2005; Tomera ve ark., 1994). Kadmiyumun endotelial hücrelerden proinflamatuvar medyatörler salınımına neden olması, aterosklerozdaki inflamatuvar bileşikler artırır (Szuster-Ciesielka ve ark., 2000). Aynı zamanda antitrombotik ajanların salınımını artırarak, lökosit ve trombositlerin endotelyuma yapışmasını stimüle eder (Hernandez ve Macia, 1996; Yamamoto ve ark., 1993).

Kadmiyum, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu destekleyerek, kan damarlarının sertliğini artıran ekstraselüler bileşenlerin üretimini çoğaltır (Abraham ve ark., 2000b; Fujiwara ve ark., 1998; Jeong ve ark., 2004). Bunların dışında prostanoid, nitrik oksit gibi endotelyumdan türeyen vazodilatör maddelerin salınımını da inhibe eder (Bilgen ve ark, 2003; Grabowska-Maslanka ve ark., 1998; Skoczynska ve Martynowicz, 2005).

### 1.1.3. Çinkonun Özellikleri ve Çinko Maruziyeti

Çinko atomik ağırlığı 65 g/mol olan, periyodik tabloda Grup II B'de bulunan bir geçiş metalidir. En önemli kimyasal özelliği 2 elektron verme eğilimi nedeni ile sulu çözeltilerde +2 katyonu olarak bulunması ve; azot, oksijen ve sülfür gibi elektronegatif liganlar ile stabil koordine bağlar oluşturabilmesidir (Bettger ve O'Dell, 1981)

Diğer geçiş elementlerinin aksine divalen durumda stabildir ve redoks reaksiyonlarına katılmaz. Sulu çözeltide +2 katyonu olan çinko, düşük pH'da nitratlanır; yüksek pH'da ise  $Zn(OH)_4^{2-}$  gibi zinkat anyonları oluşur. Çinko bileşiklerinin çözünlüğü de birbirinden farklı olmaktadır. Örneğin çinko klorürün 25°C'de çözünlüğü 432 g/100ml iken (Valberg ve ark., 1985), çinko oksit 29°C'de 0,000016 g/100ml'dir (Turnlund ve ark., 1986).

Çinko klorür gibi bazı çinko tuzları belli konsantrasyona ulaşırsa epitelyumda hasara neden olabilir. İnhalasyon, deriden maruziyet veya sindirim yolu ile yüksek doz maruziyeti yalnızca lokal patolojik etkilere neden olur. Buna ek olarak, insan çalışmalarında fazla miktarda alınan çinkonun pankreatik enzimler (Faintuch ve ark., 1978) ve serumdaki lipoproteinlerin düzeyini etkilediği (Hooper ve ark., 1980; Chandra, 1984); bakır ve demirin metabolizmasını değiştirdiği (Simon ve ark., 1988; Hoffman ve ark., 1988; Prasad ve ark., 1978) ve immünolojik fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir (Chandra, 1984).

Çinko endüstride kullanılması nedeni ile çevrede; özellikle endüstriyel atıkların fazla miktarda olduğu bölgelerde değişik oranlarda ve yaygın olarak bulunur. Bu bölgelerden yeraltı sularına ve içme sularına karışır. Vücuttaki çinkonun dağılımı, diyet ile alınan çinkonun miktarına ve kalitesine bağlıdır. Yiyeceklerdeki çinko içeriği, pişirme ve diğer yiyecek maddeleri ile etkileşim yapması ile değişebilmektedir (Thomas ve ark., 1988; Bunker ve ark., 1984). Diyet ile alınan çinkonun önemi ilk olarak hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (O'Dell ve Savage, 1960; Oberleas ve ark., 1962).

Hayvanlarda, tohum ve çeşitli sebzelerde bulunan fitatın çinko absorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Daha sonra insanlar ile yapılan çalışmalarla fitatın, çinko absorpsiyonunu bozduğu gösterilmiştir (Reinhold ve ark., 1973; Sandstram ve ark., 1987).

Alkalin pH'ta çinko, fitat ile Ca-fitat-Zn kompleksinden daha stabil çözünmeyen kompleksler oluşturur (Mills, 1985). Diyet ile alınan diğer inhibitörler lignin, bazı hemiselülozlar, kazeinin sindirimi ile ortaya çıkan kalsiyum fosfopeptidler ve kalsiyumdur (Mills, 1985; Harzer ve Kauer, 1982; Lykken ve ark., 1986).

Çinko genel olarak toksik olmayan bir madde olarak kabul edilir (Prasad, 1991). Çinko;

- 1- Yüzlerce biyolojik olayda yer alır ve sağlıklı bir yaşam için, diyetle, belli oranda vücuda alınmalıdır,
- 2- Doğal çevrede fazla miktarda bulunur,
- 3- Vücuda alınması gereken günlük miktar 8-15 mg arasındadır ve bu düzey alınması gereken diğer esansiyel elementlerden daha fazladır,
- 4- Yaşla birlikte vücutta birikmez,
- 5- Vücutta birikerek genetik anomalilere neden olmaz (esansiyel element olan demirin neden olduğu hemokromatoz; bakırın neden olduğu Wilson hastalığı gibi),
- 6- Vücudun homeostatik mekanizması çinkonun vücutta birikimini önler; fazla miktarda çinko alımında absorpsiyon düşerken, vücuttan atılım artar,
- 7- Antioksidan etkiye sahiptir. Demir veya diğer geçiş metalleri gibi yükseltgenme-indirgenme reaksiyonlarına katılmaz. Bu özelliklerinden dolayı çinko toksik etki göstermez (Prasad, 1991). Terapötik amaçla kullanılan çinko günlük alım miktarının üzerine çıkarsa, önemli bir patolojik etkiye neden olmaz. Yapılan hayvan deneylerinde günlük dozun 100 katı çinko verildiğinde anlamlı bir patolojik etki gözlenmemiştir (Walsh ve ark., 1994).

### 1.1.3.1. Çinkonun Biyolojik Fonksiyonları

Çinko, protein sentezi, nükleik asit metabolizması, hücre bölünmesi ve gelişimi gibi biyolojik fonksiyonlarda ve hücrel bütünlükte kritik rol üstlenmektedir. Çinko, hücre gelişimini, proteinlerin yapısal elementi olarak ve DNA sentezi ile hücre bölünmesine katılarak doğrudan etkilerken; büyüme hormonu fonksiyonlarını ve büyüme faktörlerini regüle ederek dolaylı yoldan etkiler ( Mac Donald, 2000).

Çinko, birçok protein ve enzimdeki katalitik ve yapısal rolüne bağlı olarak, çeşitli biyolojik etkileri olan esansiyel bir elementtir (Maret, 2005). Çinko parmak proteinleri, yapısal bütünlük ve fonksiyonlarını devam ettirebilmek için çinkoya ihtiyaç duyan birçok yapıya sahiptir. Kıkırdak doku ve kemik gelişiminde rol oynar; çinko eksikliği kemik gelişiminde retardasyon ve osteoporozun patojenezinde risk faktörü oluşturur (Ganss ve Jheon, 2004). Prepubertal çocuklarda yapılan 33 çalışmanın meta analizinde çinko desteğinin gelişme ve büyüme de pozitif etkili olduğu ortaya koyulmuştur (Brown ve ark., 2002).

Çinko redoks inert bir molekül olmasına rağmen, önemli antioksidan özelliklere sahiptir (Stehbens, 2003; Prasad ve ark., 2004). En önemli antioksidan özelliği, bakır ve demir gibi redoks aktif geçiş metallerinin antagonisti olarak korunmasını sağlamak; ve protein sülfidril gruplarını oksidatif hasardan korumaktır (Prasad ve ark., 2004; Powell, 2000).

Uzun süreli antioksidan etkileri ise MT sentezinin indüklenmesi ve Cu/Zn-SOD enziminin stabilizasyonunu içerir (Andrews, 2001). Metalloproteinler toksik metallerin potansiyel bağlayıcıları ve antioksidan moleküllerdir (Theocharis ve ark., 2003; Theocharis ve ark., 2004).

Çinkonun diğer antioksidan etkileri; E vitamini tüketiminin önlenmesi, membran yapısının stabilizasyonu, hücre proliferasyonunun indüksiyonu ve apoptozise karşı korumadır. NADPH oksidaz enzimi plazma membranına bağlıdır ve NADPH'ı elektron donörü olarak kullanarak, oksijenden süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ) üretimini

katalizler. Çinko, NADPH oksidazın inhibisyonuna neden olarak da antioksidan etkilerini ortaya koyar (Prasad ve ark., 2004).

Çinko aynı zamanda gelişim kofaktörü ve önemli bir immunodüzenleyicidir. Antioksidanlar ile birlikte sito-koruyucu ve anti-inflamatuvar görevleri olan antiapoptotik bir metaldir (Zalewski ve ark., 2005). Hücre siklus gelişiminde, DNA onarım mekanizmasında ve neoplastik hücre gelişiminde önemli rol oynadığından yaşlanma sürecinde etkilidir (Tudor, ve ark., 2005). Ayrıca eksitator sinapslarda nöromodülatör gibi davranarak beynin kendini onarım mekanizmasına katkıda bulunur (Mocchegiani ve ark., 2005).

### **1.1.3.2. Çinko Homeostazisi**

Karaciğer çinko homeostazisinde önemli rol oynar (Krebs ve Hambidge, 2001). Serum çinko düzeyi tüm vücuttaki çinkonun ufak bir yüzdesini (% 0,1) içerir. Büyük kısım kas, kemik, karaciğer ve böbrek dokusunda toplanmıştır (King, 2001).

Diyetle alınan çinko miktarı düştüğünde saç, cilt ve iskelet kaslarındaki çinko miktarı değişmezken; plazma, karaciğer ve testislerde düşer. Çinko havuzları hızlı, yavaş ve çok yavaş olmak üzere 3 farklı seviyede çinko değişimi yapar (King ve ark., 2000). Karaciğer hızlı çinko değişimi yapabilen, çinko ve diğer elementlerin metabolizmasında önemli rolü olan bir dokudur (Krebs ve Hambidge, 2001).

Çinko karaciğerden vücuda dağılırken, glukokortikoidler, bakteriyel endotoksinler ve sitokinler plazma çinko düzeyini düşürür. Çinkonun intraselüler metabolizması, alımında ve taşınmasında gerekli proteinler ile regüle olur. ZIP (Zrt-, Iry-tip Protein), çinko alımında görev alırken, 7 ayrı tip ZnT proteini taşınmada görev alır. Çinkonun intraselüler bölmelere dağılması ise metalloitiyonein gibi metalloproteinlere bağlanarak olur (Maret, 2003).

Metallotiyoneinler karaciğerde bulunan, metal iyonlarına bağlanan, sistince zengin proteinlerdir. Metallotiyoneinlerin hücredeki başlıca görevleri;

- Serbest metal iyonları ile şelasyon yapmak,
- Metallerin intraselüler taşınmalarında ve seviyelerinde regülasyonu sağlamak,
- Cd, Cu ve Hg gibi toksik metallerin detoksifikasyonunu sağlamak,
- Hücreleri oksidatif strese karşı korumak, olarak sıralanabilir (Theocharis, 2003; Henkel ve Krebs, 2004).

IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler, glukokortikoidler ve metaller metallotiyonein sentezini regüle ederler. Çinko varlığında metallotiyonein sentezi artar; azaldığında ise düşer. Çinko; metal transkripsiyon faktör-1 (MTF-1)'in çinko parmak bölgesine doğrudan veya geri dönüşümlü bağlanarak MT üretimini regüle eder. Bu protein daha sonra hücre çekirdeğine geçer ve çinko homeostazında görev alan gen promotörlerin içindeki metale cevap veren bölgelere bağlanır (Andrews, 2001).

İntraselüler çinkonun % 90'ı proteinlere bağlanır; bu yüzden serbest, bağlanmamış çinko miktarı fazla değildir. Hepatik çinko düzeyindeki düşme, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve rejenerasyonu ile korelasyon gösterir (Grungreiff, 2002).

Çinko homeostazisi bakır, selenyum ve demir gibi diğer iz elementleri de etkiler. Serbest bakır oldukça toksiktir, bu yüzden proteinlere bağlanır (Shim ve Leah Haris, 2003). Bakır, albümin, serüloplazmin, Cu/Zn-SOD ve metallotiyonein gibi proteinlerle etkileşim halindedir (Thiele, 2003; Shim ve Leah Haris, 2003). Karaciğer önemli bakır havuzlarından biridir ve yüksek çinko düzeyi genellikle bakır seviyesini düşürür (Barceloux, 1999). Çinko, bakır absorpsiyonunu inhibe eder ve bağlanma bölgelerinde bakır ile yarışır. Çinko aynı zamanda kalsiyumun detoksifikasyonunda rol oynar (Hatano, 2000).

Çinko homeostazisi, bağırsaktan çinko Emilimi ve endojen çinkonun feçes ile atılımını düzenleyen gastrointestinal kanal yolu ile regüle edilir (Hambidge ve Krebs, 2001). Çinko eksikliği genellikle beslenme ile oluşur ( düşük çinko alımı, tahıl

proteinlerindeki yüksek fitat içeriği). Ayrıca malabsorbsiyon, Crohn hastalığı, alkolizm, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, orak hücre anemisi gibi direnç zayıflatıcı hastalıklar da çinko eksikliğine neden olur (Stamoulis ve ark., 2007).

### 1.1.3.3. Çinkonun Hücresel Bütünlükteki Rolü

Çinko gen transkripsiyonunun kontrolünde ve diğer birçok temel mekanizmada rol alır (Vallee ve Falchuk, 1993). İzole lizozom membranları çinko varlığında oksidatif hasardan korunur (Ludwig ve Chvapil, 1980) ve çinko eksikliğinin ratlarda, proteinler, yağlar ve DNA'da oksidatif hasar ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Oteiza ve ark., 1995).

Çinko, membran bağlanma bölgelerinde bakır ve demir ile yarışarak, redoks ile oluşan hidroksil miktarını düşürür. Çinkonun izole rat kalplerinde reperfüzyon hasarını düşürebilme yeteneğinin, bölgesel iskemi ile oluşan hidroksil radikallerini bastırması ile olduğu düşünülmektedir (Aiuto ve Powell, 1995). Bu yüzden, membran stabilizör özelliğine ek olarak; geçiş metalleri tarafından reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe etmesi ve sülfidril grupları oksidasyona karşı koruması ile antioksidan görev üstlenmiştir (Oteiza ve ark., 1995; Bray ve Bettger, 1990). Diyetteki çinko eksikliği, E vitamininin de plazma konsantrasyonunu düşürür, bu nedenle çinko eksikliği, E vitamini ihtiyacını artırır (Bunk ve ark., 1989).

Yapılan insan çalışmalarında, oral alımda, çinko asetatın absorpsiyonunun diğer çinko bileşiklerinden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda çinko desteğinde, çinko asetat, çinkonun en etkili formudur (Prasad ve ark., 1993 ).

Albümin, çinkonun endotelial hücrelerde taşınmasını düzenler (Bobilya ve ark., 1993). Kadmiyum yarışmalı olarak endotelial hücrelerde çinkonun taşınmasını inhibe ederken, aynı molaritedeki bakır ve magnezyumun böyle bir etkisi gözlenmemiştir (Bobilya ve ark., 1992). Buna ek olarak çinko desteği, vasküler endotelial hücre kültürlerinin, kadmiyumun sitotoksitesine toleransını

indüklemiştir (Mishima ve ark., 1995). Kadmiyum ve tümör nekroz faktör (TNF) benzer sitotoksik etki gösterdiğinden; TNF sinyal yollarının kadmiyum veya çinko ile paylaşıldığı düşünülmektedir (Kaji ve ark., 1993).

Çinko eksikliği endotelial bariyer fonksiyonlarında ciddi bozulmalara neden olur. Çinko eksikliği olan endotelial hücrelerde bariyer fonksiyon azalır (Hennig ve ark., 1992). Kalsiyum ve magnezyum ile karşılaştırma yapılan deneylerde bu maddelerin normal endotelial bütünlüğü korumada çinko kadar etkili olmadığı gösterilmiştir. Çinkonun endotelial bariyer fonksiyonuna etkisi, sitozolik kompozisyonlardaki değişiklikler ile ilgilidir. Bu, özellikle çinkoya bağlanan membran enzimlerinde aktivite değişikliğine neden olur. Çinkoya bağımlı bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE), endotelial hücre kültürlerindeki aktivitesi çinko eksikliğinde düşer (Hennig ve ark., 1992).

Çinko desteği ACE aktivitesini tekrar eski haline döndürebilir. ACE enzim aktivitesindeki düşüş total endotelial hücredeki çinko kaybı veya altselüler çinko havuzlarındaki intraselüler değiş-tokuştaki dengesizlikten olmaktadır. İntraselüler çinkonun dolaşımında tekrar dağılımı, membrana bağlı enzimlerdeki aktivitenin değişimine yol açmaktadır (Bobilya ve ark., 1991).

#### **1.1.3.4. Çinko Eksikliği Sonucu Oluşan Hasarlar**

Çinko eksikliği doku oksidatif hasarına ve/veya karaciğer sinyallerinin değişimine neden olur (Oteiza, 2005). Ayrıca oksidatif stresi indükleyerek direncin düşmesine, karaciğerde akut-faz cevaplara ve lipid oksidasyonuna neden olur (Powell, 2000; Parsons, 1994). Diğer taraftan, çinko desteği oksidatif doku hasarında koruyucudur. Klinik deneylerde, normal sağlıklı bireylere uygulanan çinko desteğinin, oksidatif strese bağlı LPO ürünlerinin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Prasad ve ark., 2004).

Çinko eksikliği, enfeksiyon ile sonuçlanabilen hücresel bağışıklığın bozulmasına neden olabilir. Çinko eksikliğinin bağışıklık sistemine etkisi spesifik ve ciddi boyutta olmadığından kolayca fark edilmez (Bogden, 2004). Çinko eksikliği ishal, akut solunum yolu enfeksiyonları ve sıtma gibi hücresel bağışıklığın bozulması ile ilişkili hastalıklarda rol oynar. Son yıllarda yapılan çalışmalar çinko desteğinin, çocuklarda akut enfeksiyon hastalıklarında iyileşme için gerekli olan süreyi kısalttığını ortaya koymuştur (Cuevas ve Koyanagi, 2005). Çinko eksikliği timik atrofi, lenfopeni ve enfeksiyon hastalıklarda uzun süreli iyileşmeme durumu yaratır (Fraker ve King, 2004).

İnflamasyon, enfeksiyon veya hücre hasarında sitokinlerin plazma düzeyi yüksektir. Aterosklerozun en önemli kısmı inflamasyondur. Bu yüzden inflamatuvar sitokinler, özellikle TNF- $\alpha$ , aterosklerozda kritik rol oynar. TNF insan atheromasında tanımlıdır ve intima kalınlaşması ile TNF sentezi artar (Rus, 1991). TNF potansiyel endotelyal aktifleyici faktör olarak görev alabilir ve diğer inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6: IL-8 ) gibi koagülasyon ve inflamasyonda rol alır (Poher ve Cotran, 1990).

Çinko eksikliği olan hastalarda interferon (IFN)- $\gamma$ , tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  ve interleükin (IL)-2 (TH-1 hücrelerinin ürünleri) gibi sitokinlerin üretimi inhibe olurken, IL-4, IL-6 ve IL-10 (TH-2 hücrelerinin ürünleri) üretimi etkilenmez (Prasad ve ark., 2004). Çinko aynı zamanda immün fonksiyon sinyal yollarının aktivasyonunda önemli rol oynar. Sitokinlerin sentezinde görev alan bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör (NF) $\kappa$ B, çinko eksikliği ile aktive olur (Prasad ve ark., 2001).

Çinko eksikliği, sitokinlerin üretimini ve transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonlarını değiştirerek, karaciğerdeki fibrozu artırabilir (Prasad ve ark., 2004). Anormal çinko düzeyi; yüksek ya da düşük olmasına bakılmaksızın, apoptozis indüksiyonu ile korelasyon gösterir. Normal limitlerdeki çinko ise, tam tersi şekilde etkileyerek apoptozisi inhibe eder (Truong-Tran ve ark., 2001; Pal ve ark., 2004).

Besinle çinko alımında düzensizlik, böbrek, fibroblastlar ve testiküler hücrelerde apoptozisi indükler. Farelerde çinko eksikliği timik atrofinin major nedeni olan T-hücre apoptozisini indükler ( Stamoulis ve ark., 2007). Aynı zamanda embriyogenez de, apoptozisteki artış nedeni ile önemli ölçüde değişir. Çinko eksikliği, büyüme, gelişme ve immün fonksiyonlara olan etkisi nedeni ile hücre ölümlerine neden olabilir (Fraker, 2005). Aynı zamanda oksidatif stresi artırarak apoptozisi indükleyebilir (Truong-Tran ve ark., 2003).

Yaşlılık; bağışıklığın azalması, DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve hem metabolizmasındaki bozulma ile karakterizedir. Çinko iyonunun intraselüler bölgede bulunmasını etkileyen disfonksiyonlar ile, yaşlanma arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Mocchegiani ve ark., 2005). Yaşlı bireylerde fizyolojik, sosyal ve ekonomik nedenler ile beslenme bozukluğu olmaktadır. Özellikle çinko, demir,  $\beta$ -keroten, B6, B12, C, D, E vitamini ve folik asit eksikliğinde immün cevapta düzensizlik görülmektedir. Sağlıklı ve yaşlı bireylerde çinko desteği, immün cevabı artırabilmekte ancak enfeksiyonun yayılma hızını azaltmamaktadır (Chandra, 2004).

Gelişimsel bozukluklar ve yaşlanma, DNA'daki hasarın sonucudur. Beslenme, genomik stabilitede önemlidir çünkü karsinojen maddelerin aktivasyon/detoksifikasyonunu, DNA sentez ve onarımını ve apoptozisi etkiler. Çinko eksikliği tek ve çift sarmalda kırılmaya ve/veya DNA üzerinde oksidatif hasara neden olur (Ames, 2004) ve yaşlılardaki kromozomal hasar hızını önemli ölçüde artırır (Fenech, 2002).

Mitokondriyal disfonksiyon yaşlanmada ve buna bağlı dejeneratif hasarlarda (özellikle beyin dejenerasyonu) etkilidir. Mitokondri temel biyolojik işlemler için enerji sağlar ve yaşın ilerlemesi ile bozularak, hücre metabolizmayı da bozar (Ames, 2004b). Demir, çinko veya biotin gibi maddelerdeki eksiklik, oksidan artışı nedeni ile mitokondriyal bozulmaya neden olarak yaşlanmayı ve nöral bozulmayı hızlandırır (Ames, 2004). Biyosentezi için çinkoya ihtiyaç duyan hem

metabolizmasının da sekteye uğraması mitokondriyal bozulmaya, oksidatif stres ve demir akümülyasyonuna neden olur (Atamna, 2004).

#### **1.1.3.5. Çinko ve Lipid İndüklü Endotelyal Hasar**

Arteryal duvarlarda yer alan endotelyum, trigliseritler ve kolesterolce zengin olan lipoproteinlere maruz kalabilir. (Fielding, 1981). Bu lipoproteinlerin miktarı yükseldiğinde, trigliseritlerin lipoprotein lipaz tarafından hidrolizi, endotelyal yüzey yakınlarında gerçekleşir. Yağ asidi anyonlarının konsantrasyonundaki aşırı artış endotelyal hasara neden olabilir (Ross, 1986; Zilversmit, 1973).

Yağ asit iyonları arttıkça şilomikron veya çok düşük yoğunluklu proteinlerden türeyen, kolesterol veya esterce zengin lipoproteinlerin arteryal duvardaki penetrasyonu artar. Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon, arteryal iç damarlarında kolesterolce zengin bu proteinlerin akümülyasyonu ile başlar (Zilversmit, 1973).

Çok yüksek konsantrasyonlardaki saf kolesterol tek başına endotelyal bariyer fonksiyonunu düşürmezken, saf veya LDL'ye bağlanmış çok küçük miktardaki kolesterol oksidasyon türevleri endotelyal geçirgenliği artırır (Hennig ve Boissonneault, 1987; Boissonneault ve ark., 1991). Çinkonun, yağ asidinin indüklediği hasarda koruyucu rolünü ortaya koymak amacı ile yapılan deneylerde, linoleik asitle indüklenen hasarlı endotelyal hücre kültürlerinin çinko ilavesi yapılması ile korunduğu görülmüştür (Hennig ve ark., 1990).

#### **1.1.3.6. Çinkonun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri**

Yapılan çalışmalar, diyet ile alınan fazla miktarda çinkonun kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonlarda majör değişikliklere neden olmadığını göstermektedir (Walsh ve ark., 1994). Czerwinski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ateroskleroz nedeni ile yaşlılığa bağlı bunama görülen 65 yaş üstü bireylerde 24 hafta

süre ile oral olarak 220 mg ZnSO<sub>4</sub>/3 doz/gün verilmiş ve 0/12/24 haftada EKG'lerine bakılmıştır. Çinko verilmesi, 2 hafta içinde serum çinko düzeyini ortalama 84 µg/dl'den 124 µg/dl'ye çıkarmış ve 4 hafta sonunda çinko düzeyi 150 µg/dl'de plato yapmıştır. Kan örneklerinde hematolojik ve kimyasal bir değişme olmadığı gibi; nabız hızı, kan basıncı ve EKG'de de değişiklik olmamıştır (Czerwinski ve ark., 1974).

Calero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, herhangi bir hastalığı olmayan normal bireylere, ilk 4 gün 30 mg/gün ZnSO<sub>4</sub>; sonraki 4 gün 600 mg/gün dozda ZnSO<sub>4</sub> verilmiş ve plazma renin düzeyi, serum aldesteron, diastolik ve sistolik kan basıncına bakılmıştır. Plazmada renin ve aldesteron yükselmiş; ancak kan basıncında, plazma ve üriner sodyum ve potasyumda anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Calero ve ark., 1989).

Yeni Zelanda'da 69 yaşlı birey ile yapılan başka bir çalışmada, 1 yıl boyunca yapılan çinko takviyesinin bireylerin elektrokardiyogramlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. (Hale ve ark., 1988). Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmaları II'ye göre (NHANES II), diastolik ve sistolik kan basıncı ile serum çinko düzeyi arasında ters orantı olduğu ortaya çıkmıştır (Endre ve ark., 1990).

Çinkonun kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ortaya koymak amacı ile çeşitli *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. *In vitro* olarak yapılan bir çalışmada köpekbalığından alınan ventral aortanın endotelisiz halkası kullanılmıştır ve test edilen diğer metallerin aksine, ZnCl<sub>2</sub> kümülatif konsantrasyonların üstünde bile (>83µM) vasküler düz kaslardaki gerilim oranını değiştirmemiştir (Evans ve Weingarten, 1989).

Bir başka *in vitro* çalışmada, çinkonun insan trombosit membranına, trombosit aktive edici faktörlerin (PAF) bağlanmasını inhibe ettiği ve PAF'ın indüklediği trombosit sekresyon ve agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Nunez ve ark., 1989).

Rat kalbi ile yapılan başka bir çalışmada, çinko, histidin kompleksi içinde 100µM Zn içerecek şekilde, perfüze dokuya verilmiş; kardiyak hız, kasılma kuvveti ve sistolik basınçta düşme gözlenmiştir. Powell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çinkonun reperfüzyon sırasında oluşan ventriküler fibrilasyonu azalttığı ve bölgesel iskemide kalbi koruduğu bulunmuştur (Powell ve ark., 1990). Çinkonun iskemi sırasında serbest radikal oluşumunu inhibe ettiği ve katekolaminlerin indüklediği kardiyotoksositeye karşı kalbi koruduğu gösterilmiştir (Chvapil ve Owen, 1977; Singal ve ark., 1981).

### 1.1.3.7. Çinko ve Ateroskleroz

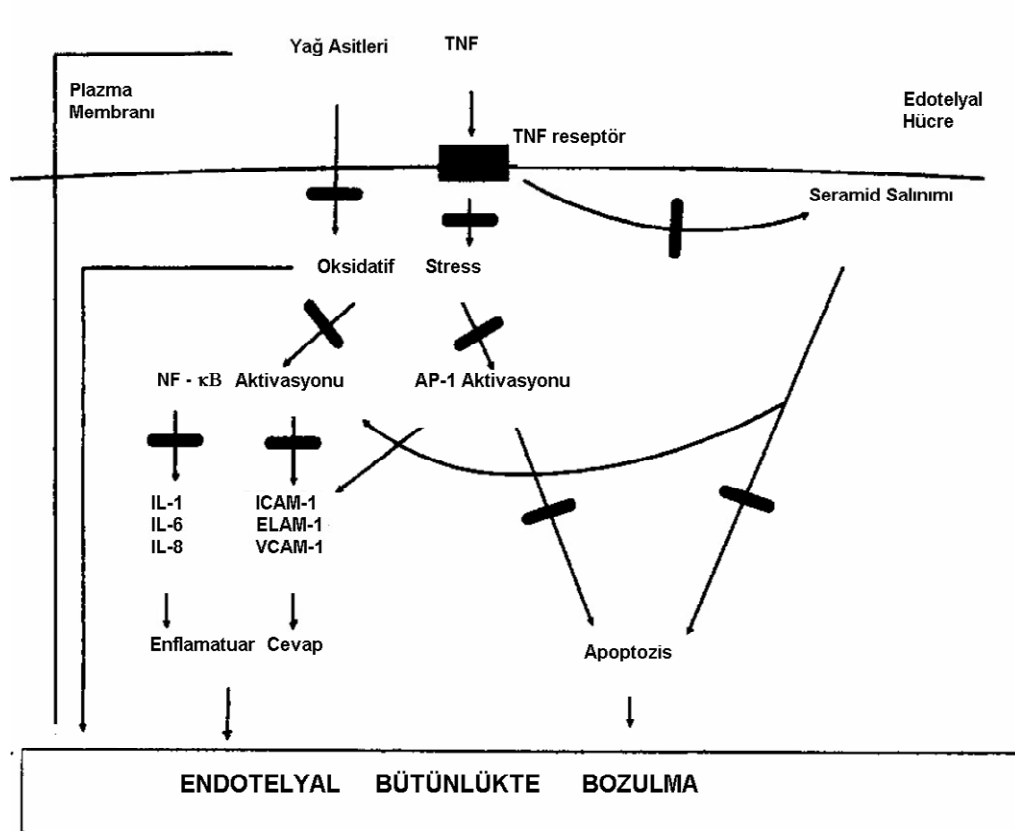
Çinko biyomembranlarda ve biyomembranların fonksiyonel yapısında önemlidir (Bettger ve O'Dell, 1981). Aterosklerozun patojenezindeki önemli faktörler, endotelyumun bazı lipidler ve inflamatuvar sitokinler tarafından metabolik değişimlere maruz kalmasını içerir (Di Corleto ve Chisolm, 1986).

Aterosklerozda çinkonun etkisi, tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Aterosklerozlu erkeklerde plazmadaki Zn/Cu oranında düşme görülür (Iskra ve ark., 1993). Ateroskleroz geliştirilen ratlarda serum çinko konsantrasyonunda önemli ölçüde azalma gözlenmiştir (Vlad ve ark., 1993).

Aterosklerozun etiyolojisi vasküler endotelyumun hasarını veya disfonksiyonunu kapsar ( Ross ve Harker, 1976; Flavahan, 1992). Çinko, hücrelerin onarım işlemlerinde yer aldığından ve aterosklerozun endotelial hücre hasarı ve disfonksiyonu ile başladığı düşünüldüğünden; plazma ve vasküler dokuda düşük çinko konsantrasyonunun, hücresel hasarı başlatan, oksidatif stres ve inflamatuvar cevap oluşturan veya apoptozise karşı korumayı düşüren bir etken olduğu düşünülmektedir (Hennig ve ark., 1996) (Şekil 1.2).

Endotelyumun yalnızca pasif kan hareketinde değil aynı zamanda damar-tonus regülasyonunda ve vasküler geçirgenlikte fizyolojik rol aldığı bilinmektedir. Kan

yolu ile taşınan belli yağlar ve inflamatuvar sitokinlerin dengesiz dağılımı ateroskleroza neden olurken; bazı vitamin ve mineraller, antioksidan ve membran stabilizör özelliklerinden dolayı antiaterojenik özelliklere sahiptir (Hennig ve ark., 1996).



**Şekil 1.2.** Endotelyal bütünlüğe etki eden faktörler (Hennig ve ark., 1996).

Aortik anevrizmalı hipertansiyon hastalarından alınan aortada çinko konsantrasyonu hasta olmayan kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Hunter ve ark., 1991). Özellikle aterosklerozlu hastalarda serum çinko düzeyi yaşla azalmaktadır (Uza ve Vlaicu, 1989). Diğer taraftan koroner arter aterosklerozisli hastalarda plazma çinko veya bakırı ile serum lipid veya lipoproteinleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır (Tiber ve ark., 1986).

Fibröz aterosklerotik plaklarda normal aortik dokudakinden daha yüksek miktarda çinko bulunduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Mendis, 1989). Çinko ateroskleroza inflamatuvar cevapta koruyucu özellikler ortaya koymaktadır ( Hennig ve ark., 1994). Yapılan çalışmalar, çinkonun, hücrelerdeki düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) veya demirin oksitlenmesini inhibe ederek ateroskleroza karşı endojen koruyucu rol oynadığını göstermektedir (Wilkins ve Leake, 1994).

İntravenöz enjeksiyonla asetillenmiş LDL veya lipopolisakarit (LPS) verilen farelerde, interlökin 1 (IL-1) salınımı sonucu olduğu düşünülen, serum çinko düzeyindeki düşüşün indüklediği görülmüştür. Hipokolesterolemik ajan olan antioksidan özellikli probukolun oral alımı, LPS'nin indüklediği serum çinko düzeyindeki düşüşü inhibe eder (Ku ve ark., 1988).

Farelerle yapılan başka bir çalışmada LPS maruziyeti, normal farelerde plazma çinko düzeyini önemli ölçüde düşürürken, hepatik çinko konsantrasyonunu artırmıştır. Aynı deneyde metalotiyonein genleri alınan farelerde ise hepatik çinko konsantrasyonunda bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuç, endotoksin indüklü karaciğer çinko akümülyasyonu için metalotiyonein sentezinin esansiyel olduğunu göstermektedir (Philcox, 1995).

#### **1.1.4. Bakırın Özellikleri ve Bakır Maruziyeti**

Bakır toprakta, suda ve az miktarda havada bulunan kırmızımsı bir metaldir. İnsan ve hayvanlar için düşük düzeyde alınması gereken esansiyel bir elementtir ancak yüksek düzeyde alındığında potansiyel toksik bir maddedir. Geçiş elementi olarak birçok biyolojik yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonuna katılır. Bu durum bakırı birçok redoks enzimi için önemli bir kofaktör yapar. Ancak, fazla miktarda alınan bakır Fenton tipi redoks reaksiyonlarına katılarak oksidatif hasara neden olabilir (Uriu-Adams ve Keen, 2005).

Bakırın büyük kısmı diyetle ve bakır alaşımların kullanıldığı su borularından gelen suların tüketilmesi ile alınır. RDA (Recommended Dietary Allowance)'nın belirlediği günlük bakır alımı 0,9 mg; üst limit ise 10 mg'dır. Hamilelik dönemindeki kadınların ise günlük bakır ihtiyacı 1,3 mg olarak belirlenmiştir. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından belirlenen içme suyundaki izin verilen bakır miktarı 2 mg/L'dir. Ancak içme suyunun sertliği ve pH'sı da sudaki bakırın emiliminde etkili olduğundan bu limit bazı Avrupa ülkelerinde 1 mg/L'ye düşürülmüştür (Pizarro ve ark., 1999).

Bakır eksikliği özellikle hamilelik döneminde önemli etkiye sahiptir. Kalp ve kan damarlarının gelişiminde bozukluğa veya fetüste beyinde malformasyonlara neden olabilir (Mieden ve ark., 1986; Hawk ve ark., 1998; Keen ve ark., 2003). Düşük bakır düzeyi aynı zamanda gelişim sırasında kemikte yapısal bozukluklara ve daha sonrasında osteoporoz oluşumuna neden olabilir (Allen ve ark., 1982; Eaton-Evans ve ark., 1996). Kollajen stabilizasyonu ve melanin sentezinde bozulma da bakır eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Tomita ve ark., 1992; Petris ve ark. 2000).

Bakır eksikliğinde immün sistem zayıflar, enfeksiyonlar artar, kardiyovasküler düzen ve kolesterol metabolizmasında bozulma görülebilir (Hing ve Lei, 1991; al-Othman ve ark., 1992; Rayssiguier ve ark., 1993). Bakır eksikliğinde oluşan oksidatif stres ile buna bağlı olarak Alzheimer hastalığında görülen algı kaybının hızla düşmesi arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Pajong ve ark., 2005; Kessler ve ark., 2006).

Bakır eksikliği diğer iz elementlerin metabolizmasını da etkiler, özellikle demirin mobilizasyonunu bozar ve demir eksikliğine neden olabilir. Semptomların kompleks ve çeşitli olmasından dolayı bakır eksikliği, diğer iz elementlerin eksikliğinden daha zor anlaşılmalıdır. (Chen ve ark., 2006).

Bakır eksikliği, özellikle beslenme bozukluğu olan çocuklarda görülmektedir. Yapılan araştırmalarda beslenme bozukluğu tedavisi için hastaneye gelen çocuklarda

bakır düzeyi olması gerekenden düşük seviyede bulunmuştur (Cordano ve ark., 1964; Cordano, 1998). Kolik hastalıklar ve Crohn hastalığında olduğu gibi bağırsaktan absorpsiyon problemi olan bireylerde veya oto-immun sistemi bozan hastalıkları olan bireylerde bakır eksikliği riski daha fazladır (Danzeisen ve ark., 2007).

Bakırı yüksek miktarda içeren birçok yiyecek aynı zamanda fazla miktarda yağ içerdiğinden (çikolata, karaciğer eti gibi) diyet sırasında tüketimi tercih edilmez, bu yüzden bakır eksikliği özellikle genç kadınlarda, yapılan diyetlerin yan etkisi olarak görülmektedir. Uzun süreli çinko takviyesi de bakır eksikliğine neden olur. Çinko metallotiyonein sentezini artırır ve fazla miktardaki metallotiyonein bakırı bağlar.

Etkili homeostatik mekanizma sayesinde bakır yüklenmesi durumu bakır eksikliğinden daha az görülmektedir. Bakırın yüklenmesindeki olası hedef organlar beyin ve karaciğerdir. Bakır yüklenmesi bakır eksikliği gibi hücrel oksidatif strese neden olur. Herhangi bir karaciğer hastalığı olan veya diyabetli bireylerin karaciğerlerindeki bakır düzeyi yüksek bulunmuştur (Chen ve Failla, 1988).

Bakırın birikiminde genetik hastalıkların da rolü vardır. Bakır ATPaz ATP7B genindeki mutasyonun neden olduğu Wilson hastalığı, otozomal resesif bir bozukluktur ve frekansı 1/30 000'dir. ATP7B, bakırın atılımından sorumlu bakır pompasıdır ve Wilson hastalığında bu mekanizma bozulduğu için toksik düzeyde bakır akümülyasyonu olur (Cox ve Moore, 2002).

Biri Wilson Hastalıklı diğeri sağlıklı ATP7B içeren heterozigotlar hakkında yaygın bir bilgi yoktur, çünkü heterozigot bireyler neredeyse tamamen sağlıklıdırlar ve herhangi önemli bir semptom ortaya çıkmadığı için bu durum fark edilemeyebilir (Marecek ve Nevsimalova, 1984).

### 1.1.4.1. Bakırın Biyolojik Fonksiyonları

Endüstriyel ülkelerde bir yetişkin diyeti günlük 5 mg bakır içerir ve alınan bakırın yaklaşık %40'ı gastrointestinal yol ile absorblanır. Bakır birçok yiyecekte bulunduğu için bakır eksikliği çok nadir görülür. Malabsorbsiyon, yetersiz ve dengesiz beslenme bakır eksikliğine yol açabilir. Bakırın atılımını araştırmak amacı ile yapılan insan deneylerinde, bakır izotoplarının portal dolaşımdan hızlı ve etkili bir şekilde atıldığı görülmüştür (Olivares ve Uauy, 1996).

Takip edilebilen dozda <sup>64</sup>Cu verilen bireylerde, 4 saat sonra alınan bakırın %95'ten fazlasının karaciğer yolu ile dolaşımdan çıktığı; 24 saat içinde, %6-%8'lik kısmının serüloplazmine bağlı olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Plazmadaki bakırın %95'ten fazlası serüloplazmine bağlı olarak bulunur. Serüloplazmin bakırın taşınmasında görev alan tek madde değildir; bakır metalinin dokulara taşınmasında histidin ve diğer amino asitler de rol oynar. Amino asitlere bağlı bakırın %99'u böbreklerde filtrasyon ve reabsorbsiyona uğrar (Hellman ve Gitlin, 2002).

Bakır homeostazı karaciğere bağlıdır, bakırın atılım mekanizmaları karaciğerde gerçekleşir. Wilson hastalığı olan bireylerde karaciğer nakli ile bakır metabolizması kısa sürede normale döndürülebildiğinden bu sonuca varılmıştır (Gollan ve Gollan, 1998).

Hepatik parenkima dokusu içinde, bakırın alımı ve depolanması hepatositlerde olur ve bu hepatositler bakırın safraya geçişini regüle eder. Bakır safra içinde absorblanamayan bir kompleks olarak bulunduğu için bakırın enterohepatik dolaşımı yoktur. Bu yüzden her gün aynı miktarda bakır gastrointestinal yol ile absorblanır ve safraya geçer. Bakır alımındaki artış hepatosit bakır havuzlarının genişlemesi ile sonuçlanır, safrada bakırın atılımı artar ve böylece normal fizyolojik koşullarda bakırın sistematik birikimi önlenmiş olur. Safradan atılım tek yolak olduğu için, bu işlemdeki herhangi bir bozulma hepatic bakır birikimine yol açar (Hatano ve ark., 2000)

Gebelik sırasında safradan bakır atılımı düşer ve doğum zamanında karaciğerdeki bakır birikimi normal zamandan çok daha fazla olur ( Arrese ve ark., 1998). Safra atılımı artarsa, serum serüloplazmin konsantrasyonu ve safra bakır içeriği artar. Bu olay, bakırın sistolik depolardan, hepatositlerin salgılayıcı yolaklarına hareketini yansıtmaktadır (Kessler ve ark., 2006).

#### **1.1.4.2. Bakır Homeostazisi**

Absorblanan bakır bağırsaklardan portal venler aracılığı ile karaciğere taşınır. Bakır karaciğerde hem depolanır hem de karaciğerden diğer organlara dağılır (Linder ve ark, 1998; Turnlund ve ark., 1998). Vücuttaki bakır miktarı duedonal absorpsiyon ve/veya safra atılımı ile regüle edilir. Homeostatik aralıkta olduğu sürece, sağlıklı yetişkinlerde duedonumdan bakır alımı düşürülerek ve safradan atım artırılarak denge sağlanır (Turnlund ve ark., 1998; Harvey ve ark., 2003; Araya ve ark., 2003). Böylece vücutta bakır yüklenmesi olmaz. Karaciğer bakır içeriği, bakır düzeyi belirlenmesinde en iyi indikatördür; ancak bireylerde karaciğer bakır içeriğini ölçebilecek bir ölçüm tekniği yoktur (Araya ve ark., 2003; Pizarro ve ark., 1999).

Plazmadaki bakır miktarı, karaciğerdeki bakır içeriğini tam olarak yansıtmaz. Serumdaki bakırın çoğu serüloplazmine bağlanmıştır ve serüloplazmin regülasyonu bakırın değil serüloplazmin proteinin regülasyonu ile ilgilidir (Danzeisen ve ark., 2007). Bakır ölçümünde kuproenzimler ve plazmadaki total bakır miktarı alınır. Ancak plazmadaki bakırın %95'i serüloplazmine, geri kalanı albümin ve di-histidin komplekslerine bağlıdır (Harris ve Gitlin, 1996).

Serüloplazmin bir feroksidazdır ve molekül başına 6-8 adet bakır iyonu bağlar (Bielli ve Calabrese, 2002). Serüloplazmin düzeyi erkeklerde, kadınlardan daha düşüktür ve östrojen, hamilelik veya doğum kontrol hapı kullanımı sırasında artar (Mendez ve ark., 2004).

Serüloplazmin aynı zamanda akut faz reaktanıdır; inflamasyon, enfeksiyon veya romatoid artrit esnasında artar. Bununla birlikte miyokardiyal komplikasyonlarda ve kanserli hastalarda da serüloplazmin düzeyi artar (Senra-Varela ve ark., 1997; Stassar ve ark., 2001). Yaşa bağlı olarak veya dönemsel değişiklikler gösterebilir (Montagna ve ark., 1994; Kanikowska ve ark., 2005). Bakır eksikliğinde serüloplazminde düşme saptanan çalışmalar da vardır ( Feillet-Coudray ve ark., 2000 ).

#### **1.1.4.3. Bakır Absorbsiyonu**

Büyük kısmı diyet ile alınan bakır, insan ve hayvan hücrelerinde, bağırsak duvarını kaplayan mukozal membranlardan absorbe olur. Günlük olarak alınan bakırın % 55-75'i absorbe olarak vücut sıvıları, dokular ve sindirim sistemine dağılır (Turnlund ve ark., 1989). Üst bağırsağın mukoz membranından absorbe olan bakır, kandaki proteinlere ve aminoasitlere bağlanarak önce kana geçer ve daha sonra da kan yolu ile karaciğer ve böbreklere taşınır (Linder ve Hazegh-Azam, 1996).

Mukoz hücre sitozolünde ilk olarak glutatyon ve metallothioneinlere bağlanırlar. Ayrıca dokularda bulunan intraselüler bakır fazlası da glutatyon ve metallothioneinlere bağlanır (Freedman ve ark., 1989; Steinebach ve Wolterbeek, 1994).

İnsan ve maya hücrelerinde metallothioneinin, bakır toksisitesine karşı korunmada önemli rolü olduğu gösterilmiştir ( Suzuki ve ark., 1989; Lin ve Kosman, 1990). Metallothioneinin bakır iyonuna afinitesi diğer iz elementlerden çok daha yüksek olduğundan ortamdaki diğer iyonlar ile yer değiştirir (Dancis ve ark., 1994).

İntestinal absorpsiyonda bakır ve çinko yarışmalıdır, bu yüzden aşırı çinko alımı bakır eksikliğine neden olabilir (Arredondo ve ark., 2003; Arredondo ve ark., 2006).

#### **1.1.4.4. Bakırın Alımı ve Taşınması**

Kan ve vücut sıvılarında bakıra spesifik ve yüksek afinitesi olan proteinler bulunur. Albümin plazmada en çok bulunan protein olmasına karşın, plazmadaki bakırın ancak %10-12'si albümine bağlanır (Barrow ve Tanner, 1988; Masuoka ve ark., 1993). Albümin 3 amino asit yardımı ile bakıra bağlanır (Linder ve ark., 1998). Albüminin bakıra olan afinitesi insan ve sığır albümininde gösterilmiştir (Masuoka ve Saltman, 1994). Albümin dışında insan ve ratlarda bakır bağlayan serüloplazmin ve transküprein proteinleri de tanımlanmıştır ( Goforth ve ark., 2001).

Bakır bağlayan enzim ve proteinlerin fonksiyonları Çizelge1.1.'de (SOD: süperoksitdismutaz; CCO; sitokrom C-oksidad; Ctr: bakır taşıyıcı; CCS: süperoksit dismutaz için bakır taşıyıcıları; PAM: peptidilglisin alfa mono-oksijenaz) verilmiştir.

#### **1.1.4.5. Bakır Bağlayan Proteinler**

##### **1.1.4.5.1. Serüloplazmin**

Serüloplazmin sağlıklı bireylerde dolaşımdaki bakırın % 95'ini taşıyan mavi plazma proteindir ve 12 kilodaltonluk karbonhidrat içeren, yaklaşık 120 kilodaltonluk tek polipeptid zincirinden oluşur. Koagülasyon modülasyonunda, anjiyogenezde, biyojenik aminlerin inaktivasyonunda ve oksidatif savunmada rol alır (Floris ve ark., 2000; Fox ve ark., 1995; Harris, 2004).

Serüloplazminin bakır bağladığı başlıca doku ve hücreler eritrosit, aorta ve kalp, karaciğer, endotelyum, lökosit ve plasental hücrelerdir (Fox ve ark., 2000).

Serüloplazmin, bakırın atılımı ve hücrelere dağılımındaki potansiyel rolünün yanısıra Fe (II)'nin Fe (III)'e oksitlenmesini sağlayan bir feroksidazdır. Bu

oksidasyon sonucu demirin, plazma demir taşıyıcısı olan transferine bağlanmasını sağlayan formu oluşur ve kemik iliğinden kırmızı kan hücrelerine taşınması kolaylaşır. Plazma ve dokulardaki bakır içeren serüloplazmin düzeyi ciddi bakır eksikliğinde azalır ve aktif feroksidaz yokluğunda karaciğerde demir birikimi olur (Ragan ve ark., 1969; Osaki ve Johnson, 1969). Plazmadaki serüloplazmin konsantrasyonu inflamasyon ve enfeksiyon sırasında artar.

#### **1.1.4.5.2. Hepaestin**

Bakırın taşınmasında rol oynayan hepaestin trans-golgi veziküllerde yer alır ve yaklaşık 134 kDa olan transmembran proteinidir (Vulpe ve ark., 2001). Hepaestin serüloplazminin homolog proteinidir ve benzer karakteristiğe sahiptir. Feroksidaz aktivitesi vardır ve intestinal demir absorpsiyonunda da rol oynar. Aynı zamanda apotransferine bağlanması için demiri yükseltir (Vulpe ve ark., 1999).

#### **1.1.4.5.3. Metalloiyonein**

Metalloiyonein ilk kez 1957 yılında keşfedilmiş, geçiş metallerini bağlayabilen, özellikle divalen metal iyonlarına bağlanma kapasitesi yüksek ve birçok gen tarafından kodlanan, 61 aminoasit proteini ve 20 sisteinden oluşan bir proteindir (Haq ve ark., 2003). Kadmiyum, cıva gibi ağır metaller, glukokortikoid gibi hormonlar, antikanser ajanlar, etanol gibi organik çözücüler ve interferon varlığında ekspresyonları artar ve oksidatif strese karşı dokuları korurlar. MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metalloiyonein vardır. MT-1 ve MT-2 hemen hemen her dokuda eksprese olurken, MT-3 nöron proliferasyonunu inhibe eder ve sadece beyinde bulunur. MT-4 ise spesifik olarak dil ve deri gibi epitelyal hücrelerde tanımlıdır (Henkel ve Krebs, 2004). Farklı kapasitelerde iki globüler metal bağlayıcı bölgesi bulunur. C-Terminal alfa bölgesi 11 sistein, N-terminal beta bölgesi 9 sistein içerir. Bir metalloiyonein 12 adet bakır iyonu bağlayabilecek kapasitede olabilir (Ejnik ve ark., 2002).

<b>PROTEİN</b>	<b>FONKSİYONU</b>
<b><i>Bakır kullanan enzimler</i></b>	
<b>Ekstraselüler</b>	
Serüloplazmin Ekstraselüler Cu,Zn SOD3 PAM Amin oksidaz Lizil oksidaz	plazma Fe mobilizasyonu, bakırın bağlanması ve taşınması reaktif oksijen türlerine karşı savunma peptid aktivasyonu, birçok önemli nöropeptid modifikasyonu primer monoamin, daimin, ve histaminleri oksitleyen enzimlerde kolajen veya elastin içinde bulunan lizin ve hidroksilizin deaminasyonunda
<b>İntraselüler</b>	
CCO Tirozinaz Dopamin b-mono-oksijenaz İntraselüler Cu,Zn SOD 1 Fenilalanin hidroksilaz Hepaestin	mitokondriyal protein ve elektron transfer zincir komponenti melanin ve diğer pigmentlerin üretiminde katalizör katekolamin metabolizması, noradrenalin üretiminde katalizör reaktif oksijen türlerine karşı savunma fenilalaninin tirozine oksidasyonunda katalizör intraselüler bakır feroksidaz
<b><i>Bakır bağlayıcı ve taşıyıcı proteinler</i></b>	
<b>Ekstraselüler</b>	
Albümin Transküprein	plazmada bakırın bağlanması plazmada bakırın bağlanması ve taşınması
<b>İntraselüler</b>	
Metallotiyonein Glutasyon Kartilaj matris glikoprotein ATP7A ATP7B Ctr1	bakır depolama ve süperoksit temizleme metal detoksifikasyon bağlayıcı dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında bakırın taşınması bakırın taşınması plazma membran bakır taşıyıcısı
<b>İntraselüler bakır şaperonları</b>	
ATOX1 CCS CO17	bakırın CuATPaz ATP7A (Menkes proteini) ve ATP7B'ye dağılımı bakırın SOD1'e dağılımı bakırın mitokondride dağılımı

**Çizelge 1.1.** Bakır bağlayan proteinler ve fonksiyonları (Danzeisen ve ark., 2007).

#### **1.1.4.5.4. Ctr1 Bakır Taşıyıcısı**

Hepatosit plazma membranından bakırın alımı, politopik membran proteini olan Ctr1 (Copper Transporter 1)'e bağlıdır. Demir metabolizmasının genetik olarak çalışıldığı bir organizmada, bakırın alımında yüksek afinite gösterdiği bulunmuştur ve ilk olarak bu organizmada Ctr1 tanımlanmıştır (Dancis ve ark., 1994). Daha sonra insanlarda da Ctr1'in tanımlanması yapılmıştır ( Zhou ve Gitschier, 1997). Ctr1'in memelilerin gelişiminde önemini ortaya koymak için fareler ile yapılan deneylerde Ctr1 geninde delesyonun embriyonik ölüm ile sonuçlandığı görülmüştür (Kuo ve ark., 2001; Lee ve ark., 2001).

#### **1.1.4.6. Bakırın Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri**

Serum bakır düzeyi ile koroner kalp hastalık riski arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yüksek serum bakır düzeyi ile koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişki olduğunu gösteren yayınların yanısıra, herhangi bir ilişki olmadığını da ortaya konduğu yayınlar vardır. Ancak aterosklerozda ve ateroskleroz ile ilgili inflamasyonlarda biyogöstergeçir (Ford, 2000).

Bakırın kardiyovasküler sistem üzerine toksisitesi ile ilgili yapılan çalışma sayısı azdır. Diyet ile 15 hafta süre ile günlük olarak 14 mg/kg dozda bakır karbonat verilen ratlarda sistolik kan basıncında artış olduğu gözlenmiştir (Liu ve Mederios, 1986).

### **1.2. Kalp Dokusu**

Kalp, göğüs ön duvarı arkasında, iki akciğer arasında ve orta kısımda yer alır. Kas dokusundan oluşmuştur ve temel görevi kanı pompalamak olan hayati bir organdır. Sağda ve solda birer kulakçık (atrium) ve karıncık (ventrikül) olmak üzere dört boşluktan oluşur. Sağdaki kulakçık ve karıncığı triküspit kapak; soldaki kulakçık ve

karıncığı ise mitral kapak ayırır. Kalbin sol karıncığının bitimi ile kalpten çıkan ve insanın en büyük atardamarı olan aort damarının başlangıcı arasında aort kapağı vardır. Benzer olarak pulmoner kapak sağ karıncık ile pulmoner damar arasındadır. Kalbin sağ sistemine tüm vücuttan gelen kanı toplayan damarlar (vena cava inferior ve vena cava superior) açılır. Bu kan akciğer atardamarı (pulmoner arter) ile sağ sistemden ayrılır. Akciğerlerden akciğer toplardamarları (pulmoner venler) ile dönen kan, sol kulakçık ve sol karıncığı dolaşarak aort damarları ile tüm vücuda pompalanır (Sancak ve Cumhuriyet, 1999).

Kalp ağırlığı erişkin erkeklerde 280 - 340 gram, kadınlarda 230 - 280 gram aralığındadır. Hacmi 250-350 cm<sup>3</sup> kadardır. Atriumların hacmi 100-150 cm<sup>3</sup> ventriküllerin hacmi 150-200 cm<sup>3</sup> tür. Kalbin boyu 12 cm, genişliği 8-9 cm, önden arkaya kalınlığı 6 cm' dir. Kalbe giren ve çıkan damarların kalbe yakın bölümlerini ve kalbi içine alan zara perikardiyum denir. Kalp dıştan içe epikardiyum, miyokardiyum ve endokardiyum olmak üzere üç tabakada incelenir. Kalp perikardiyum'un içinde bulunur. Sol ana koroner arterin kısa olan gövde kısmı ateroskleroza en fazla eğilimi olan alanıdır (Carola ve ark., 1992).

### **1.3. Toksik Metaller ve İz Elementlerin Kardiyovasküler Sistemle Etkileşmesi ve Kalp Dokusunda Birikimi**

Sigara içen bireylerde kadmiyum, şehir merkezlerinde yaşayan bireylerde ise özellikle kurşun maruziyeti olmaktadır. Kadmiyum ve kurşunun periferik arteriyel hastalıkta ve diğer bazı kardiyovasküler rahatsızlıklarda risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde yüksek dozda kadmiyum ve kurşunun ateroskleroza indüklediği gösterilmiştir (Revis ve ark., 1981).

Bakır, Cu/Zn süperoksit dismutaz gibi metalloenzimler için bir kofaktördür ve antioksidan savunma sisteminin devamlılığı için gereklidir ancak aterosklerozdaki etkisini düşük yoğunluktaki lipoproteinleri oksitleyerek gösterdiği düşünülmektedir. (Johnson ve ark., 1992; Heinecke ve ark., 1984).

Çinko ise antioksidan özelliğidir. Aynı zamanda biyomembranlar için esansiyeldir, membran yapısının ve fonksiyonunun devamlılığı için gereklidir. Vasküler endotelyumun metabolik fizyolojik dengesinin korunmasını sağladığından, antiaterojenik özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir (Uza ve Vlaicu, 1989).

Metal birikiminin araştırıldığı bir çalışmada 30 bireye ait otopsi kalp dokusunda kuru ağırlık baz alınarak yapılan hesaplamalar sonucunda bakır düzeyi aralığı 0-19 ppm; demir düzeyi aralığı 105-385 ppm; kalsiyum düzeyi aralığı 137-354 ppm; magnezyum düzeyi aralığı 194-628 ppm; çinko düzeyi aralığı 55-125 ppm ve kadmiyum düzeyi aralığı 0,03-0,26 ppm olarak bulunmuştur (Bush ve ark., 1995).

Bu çalışmanın amacı, toksikolojik önemi olan ve çevrede yaygın olarak bulunan kadmiyum ve kurşun gibi metaller ile çinko ve bakır gibi esansiyel elementlerin, otopsi olgularında kalp dokusundaki düzeyinin belirlenmesidir.

Bu doğrultuda;

1- Kalp dokusunda toksik metal düzeylerinin belirlenmesi için yöntemin standardizasyonu,

2- Otopsi örneklerinde çevresel koşullar ve bireyin yaşam koşullarının kalp dokusunda metal birikimine etkisinin belirlenmesi amacıyla sonuçların cinsiyet, yaş, meslek grubu, yerleşim yeri ve sigara kullanım bilgileri ile birlikte değerlendirilmesi,

3- Bu verilerin ışığı altında ülkemizde yaşayan bireylerin; metal toksisitesi yönünden risk altında bulunup bulunmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereçler

- Örnekler
- Kimyasal Malzemeler
- Aletler

#### 2.1.1. Örnekler

Tez çalışması dahilindeki örnekler, Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'na Haziran 2007–Kasım 2007 tarihleri arasında gelmiş olan erişkin (18 yaş üstü) otopsi olgularından alındı. Karsinoma veya tümör metastazlı dokular çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, Ankara Adli Tıp Kurumu'na Türkiye'nin çeşitli il ve ilçelerinden gelen ölüm vakalarından alınan otopsi kalp dokusu örnekleri ile yapılmıştır. Örneklerin analiz kod numarası, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara alışkanlık bilgileri, meslek grubu bilgileri ve ikamet ettikleri il/ilçe bilgileri toplanmıştır.

Örneklere ait cinsiyet ve yaş bilgileri Çizelge 2.1'de verilmiştir.

**Çizelge 2.1.** Analizi yapılan örneklere ait yaş dağılımı.

Cinsiyet	Birey Sayısı	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama	Standart sapma
KADIN	25	20	76	41,48 ± 3.870	19,348
ERKEK	94	18	86	44,69 ± 1,650	15,993
<b>Toplam</b>	119				

### 2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Pb Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE
2. Cd Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE
3. Cu Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE
4. Zn Standart Çözeltisi	AA Standart Etanol pour SCP SCIENCE
5. Triton X	Scharlau
6. Nitrik asit	Merck
7. Amonyumdihidrojen fosfat	Merck

### 2.1.3. Kullanılan Aletler

1. Atomik Absorbsiyon Spektrometresi	VarianAA240FSFast Sequential
2. Atomik Absorbsiyon Spektrometresi	Varian AA240Z Zeeman
3. Grafit Tüp Atomlaştırıcı	Varian GTA 120
4. Grafit Tüpleri	Varian GTA
5. Sample Cup 2 ml Vial	Pothtech Elkay
6. Hassas Terazi	Mettler Toledo 4 digit
7. Mikrodalga Fırın	Mars X press
8. Manyetik Karıştırıcı	MIRAK
9. Su Pürifikasyon Sistemi	Human UP 900 Scholar-UV
10. Santrifuj	Heraeus Sepatech Labofyge 200
11. Etüv	Memmert
12. Otomatik Pipetler	Ephendorf
13. Polipropilen, Kapaklı Tüpler ( 15, 25 ml' lik)	
14. Cam Malzemeler	
15. Hava - Asetilen Tüpü	
16. Argon Tüpü	

## 2.2. Yöntem

- Örneklerin Alınması
- Örneklerin Kurutulması
- Örneklerin Analiz Ön İşlemleri
- Örneklerin Analiz İşlemleri

### 2.2.1. Örneklerin Alınması

Ankara Adli Tıp Kurumu'una gelen 125 ölüm vakasında, kalp dokusunun sol ventrikülünden doku örnekleri alındı. Ölüm sonrasında, ilk 48 saat içinde alınan doku örnekleri 2 ml'lik polipropilen ependorf tüplere konuldu. Doku örnekleri, mikrodalga fırında yakma işlemi öncesi ependorf tüpler içinde ağzı kapalı olarak -20°C' de derin dondurucuda saklandı.

### 2.2.2. Örneklerin Kurutulması

Ependorf tüpler içerisindeki dokular derin dondurucudan alınıp oda sıcaklığında bekletildi. Islak dokular hassas terazide tartıldıktan sonra cam tabla üzerine aktarıldı. Cam tabla üzerindeki dokular, tabla ile birlikte, önceden 75°C'ye ayarlanmış etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.

### 2.2.3. Örneklerin Analiz Ön İşlemleri

Etüvden çıkarılan doku örnekleri hassas terazi ile tekrar kuru ağırlıkları belirlenmek üzere tartılarak, mikrodalga fırına ait olan yüksek sıcaklığa dayanıklı teflon tüplerine alındı. Dokuların üzerine 10 ml %65'lik HNO<sub>3</sub> eklenerek, mikrodalga fırında asitle yakma işlemi yapıldı.

Yakma işlemine ait mikrodalga fırın programı Çizelge 2.2’de verilmiştir. Yakılan doku örnekleri 50 ml’lik döner kapaklı polipropilen tüplere aktarılıp, toplam hacim deiyonize su ile 25 ml’ye tamamlandı. Örnekler analiz öncesi kapaklı polipropilen tüplerin içinde, +4 °C’ de saklandı.

**Çizelge 2.2.** Mikrodalga fırına ait kalp dokusu yakma programı.

<u>Seviye</u>	<u>Max. Güç</u>	<u>% Güç</u>	<u>Zaman(dak.)</u>	<u>Basınc (psi)</u>	<u>Sıcaklık( °C)</u>	<u>Bekleme(dak.)</u>
(1)	600 W	100	10:00	350	210	10:00

#### 2.2.4. Örneklerin Analiz İşlemleri

Mikrodalga fırında asitle yakılan örneklerin metal düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrometre cihazı ile belirlenmiştir. Alevli Atomik Absorbsiyon Tekniği ile bakır ve çinko iz elementleri, Grafit Fırın Tekniği ile de kurşun ve kadmiyum düzeyleri saptanmıştır.

Grafit Fırın Atomik Absorbsiyon Spektrometresinde düzey ölçümünün yapıldığı yakma ortamında argon gazı, Alevli Atomik Absorbsiyon Spektrometresinde ise asetilen gazı yakıcı gaz olarak kullanılmıştır. Her metalin analizine ait detaylar sırası ile;

- **Bakır Analizi**
- **Çinko Analizi**
- **Kurşun Analizi**
- **Kadmiyum Analizi**

başlıkları altında verilmiştir.

### 2.2.4.1. Bakır Analizi

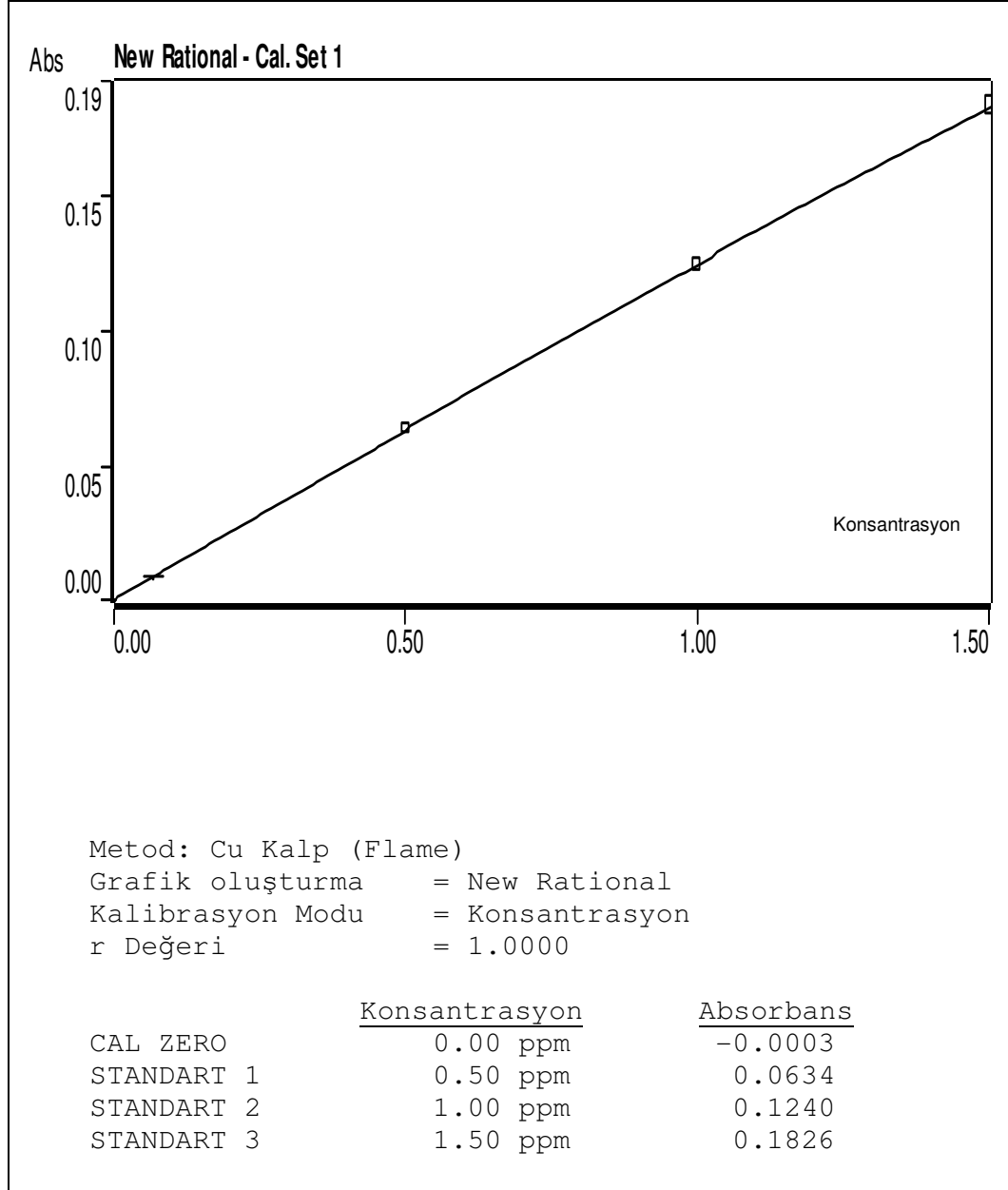
Örnekleredeki bakır düzeyleri alevli atomik absorpsiyon spektrometre tekniği kullanılarak ölçülmüştür.

Kalp dokusunda bakır analizi için Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı kullanıldı. 1000 ppm'lik bakır stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 0,5 ppm, 1 ppm, 1,5 ppm ve 2 ppm konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkmasını sağlamak amacı ile 5 µl %65 saflıkta HNO<sub>3</sub> eklendi.

Kalibrasyon eğrisi için her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Bakır analizi için dalga boyu 324,8 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile, kalibrasyon hesabı ise integrasyon ile yapıldı. Kalibrasyon 40 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için yine 3 kez ölçüm yapıldı.

Hava/Asetilen alev tipi kullanıldı ve hava akışı 13,5 L/dak, asetilen akışı 2 L/dak olarak ayarlandı.

Bakır analizine ait örnek kalibrasyon grafiği Şekil 2.1.'de verilmiş ve cihaza ait metod ayrıntıları Çizelge 2.3.'de özetlenmiştir.



**Şekil 2.1.** Kalp dokusunda bakır analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.

**Çizelge 2.3.** Alevli atomik absorpsiyon cihazı kullanılarak, kalp dokusunda bakır metalinin analizi için uygulanan metod.

<b>Element – matriks</b>	: Cu – Kalp dokusu
<b>Enstrüman</b>	: Flame
<b>Konsantrasyon birimi</b>	: mg/L
<b>Enstrüman modu</b>	: Absorbans
<b>Örnekleme</b>	: Manuel
<b>Kalibrasyon modu</b>	: Konsantrasyon
<b>Ölçüm modu</b>	: İntegrasyon
<b>Standart tekrarı</b>	: 3
<b>Örnek tekrarı</b>	: 3
<b>Ekspansiyon faktör</b>	: 1.0
<b>Eğri çizimi</b>	: 7 noktalı
<b>Konsantrasyon ondalık aralığı</b>	: 3 basamak
<b>Dalga boyu</b>	: 324.8 nm
<b>Slit genişliği</b>	: 0.5 nm
<b>Gain</b>	: % 37
<b>Akım</b>	: 4 mA
<b>Background</b>	: BC on
<b>Standart 1</b>	: 0.5 mg/L
<b>Standart 2</b>	: 1.0 mg/L
<b>Standart 3</b>	: 1.5 mg/L
<b>Standart 4</b>	: 2 mg/L
<b>Reslope standardı</b>	: Standart 2
<b>Reslope alt limit</b>	: % 75
<b>Reslope üst limit</b>	: % 125
<b>Rekalibrasyon</b>	: 40 örnekte bir
<b>Kalibrasyon algoritması</b>	: New Rational
<b>Ölçüm zamanı</b>	: 4 saniye
<b>Okuma öncesi bekleme</b>	: 1 saniye
<b>Alev tipi</b>	: Hava/asetilen
<b>Hava akışı</b>	: 13,5 L/dak
<b>Asetilen akışı</b>	: 2 L/dak

### 2.2.4.2. Çinko Analizi

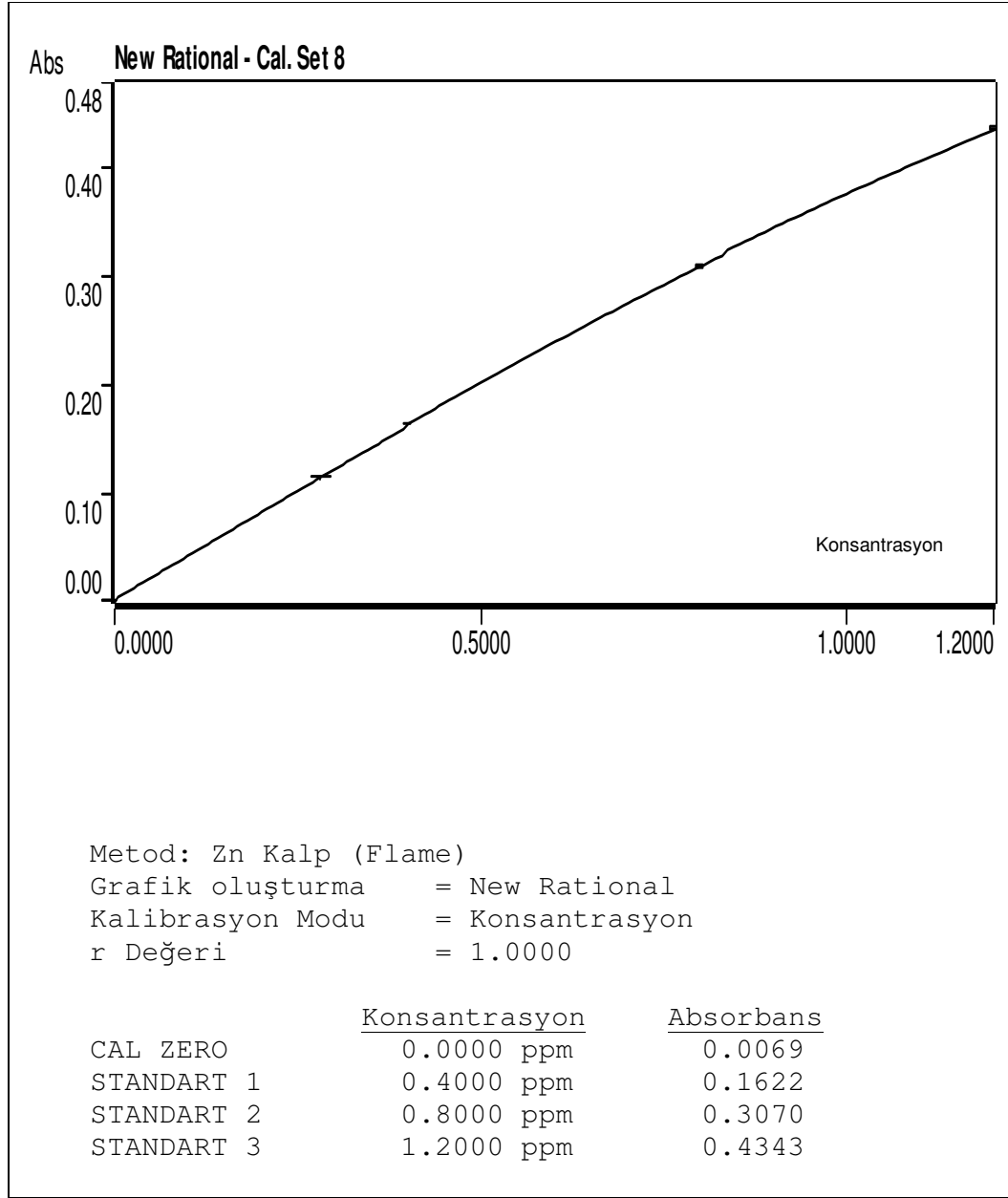
Örnekleredeki inko düzeyleri alevli atomik absorpsiyon spektrometre tekniği kullanılarak ölçölmüştür.

Kalp dokusunda çinko analizi için Varian AA240FS Fast Sequential Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı kullanıldı. 1000 ppm'lik çinko stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 0,4 ppm, 0,8 ppm, 1,2 ppm ve 2 ppm konsantrasyonlarında standartlar hazırlandı. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkması için 5 µl %65 saflıkta HNO<sub>3</sub> eklendi.

Kalibrasyon eğrisi için her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Çinko analizi için dalga boyu 213,9 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile, kalibrasyon hesabı ise integrasyon ile yapıldı. Kalibrasyon 40 örnekte bir tekrarlandı. Örneklere için yine 3 kez ölçüm yapıldı.

Hava/Asetilen alev tipi kullanıldı ve hava akışı 13,5 L/dak, asetilen akışı 2 L/dak olarak ayarlandı.

Çinko analizine ait örnek kalibrasyon grafiği Şekil 2.2.'de verilmiş ve cihaza ait metod ayrıntıları Çizelge 2.4.'de özetlenmiştir.



**Şekil 2.2.** Kalp dokusunda çinko analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.

**Çizelge 2.4.** Alevli atomik absorpsiyon cihazı kullanılarak, kalp dokusunda çinko metalinin analizi için uygulanan metod.

<b>Element - matriks</b>	: Zn – Kalp dokusu
<b>Enstrüman</b>	: Flame
<b>Konsantrasyon birimi</b>	: mg/L
<b>Enstrüman modu</b>	: Absorbans
<b>Örnekleme</b>	: Manuel
<b>Kalibrasyon modu</b>	: İntegral
<b>Ölçüm modu</b>	: Pik yüksekliği
<b>Standart tekrarı</b>	: 3
<b>Örnek tekrarı</b>	: 3
<b>Eğri çizimi</b>	: 7 noktalı
<b>Konsantrasyon ondalık aralığı</b>	: 4 basamak
<b>Dalga boyu</b>	: 213.9 nm
<b>Slit genişliği</b>	: 1 nm
<b>Gain</b>	: % 46
<b>Akım</b>	: 5 mA
<b>Background</b>	: BC on
<b>Standart 1</b>	: 0.4 mg/L
<b>Standart 2</b>	: 0.8 mg/L
<b>Standart 3</b>	: 1.2 mg/L
<b>Standart 4</b>	: 2 mg/L
<b>Reslope standardı</b>	: Standart 2
<b>Reslope alt limit</b>	: % 75
<b>Reslope üst limit</b>	: % 125
<b>Rekalibrasyon</b>	: 40 örnekte bir
<b>Kalibrasyon algoritması</b>	: New Rational
<b>Ölçüm zamanı</b>	: 4 saniye
<b>Okuma öncesi bekleme</b>	: 1 saniye
<b>Alev tipi</b>	: Hava/asetilen
<b>Hava akışı</b>	: 13,5 L/dak
<b>Asetilen akışı</b>	: 2 L/dak

### 2.2.4.3. Kurşun Analizi

Örnekleredeki kurşun düzeyleri grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometre tekniği kullanılarak ölçülmüştür.

Kalp dokusunda kurşun analizi için Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı kullanıldı. 1000 ppm'lik kurşun stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 15 ppb konsantrasyonunda ana standart hazırlanarak, 5 ppb, 10 ppb, ve 15 ppb konsantrasyonları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkması için 5 µl %65 saflıkta HNO<sub>3</sub> eklendi.

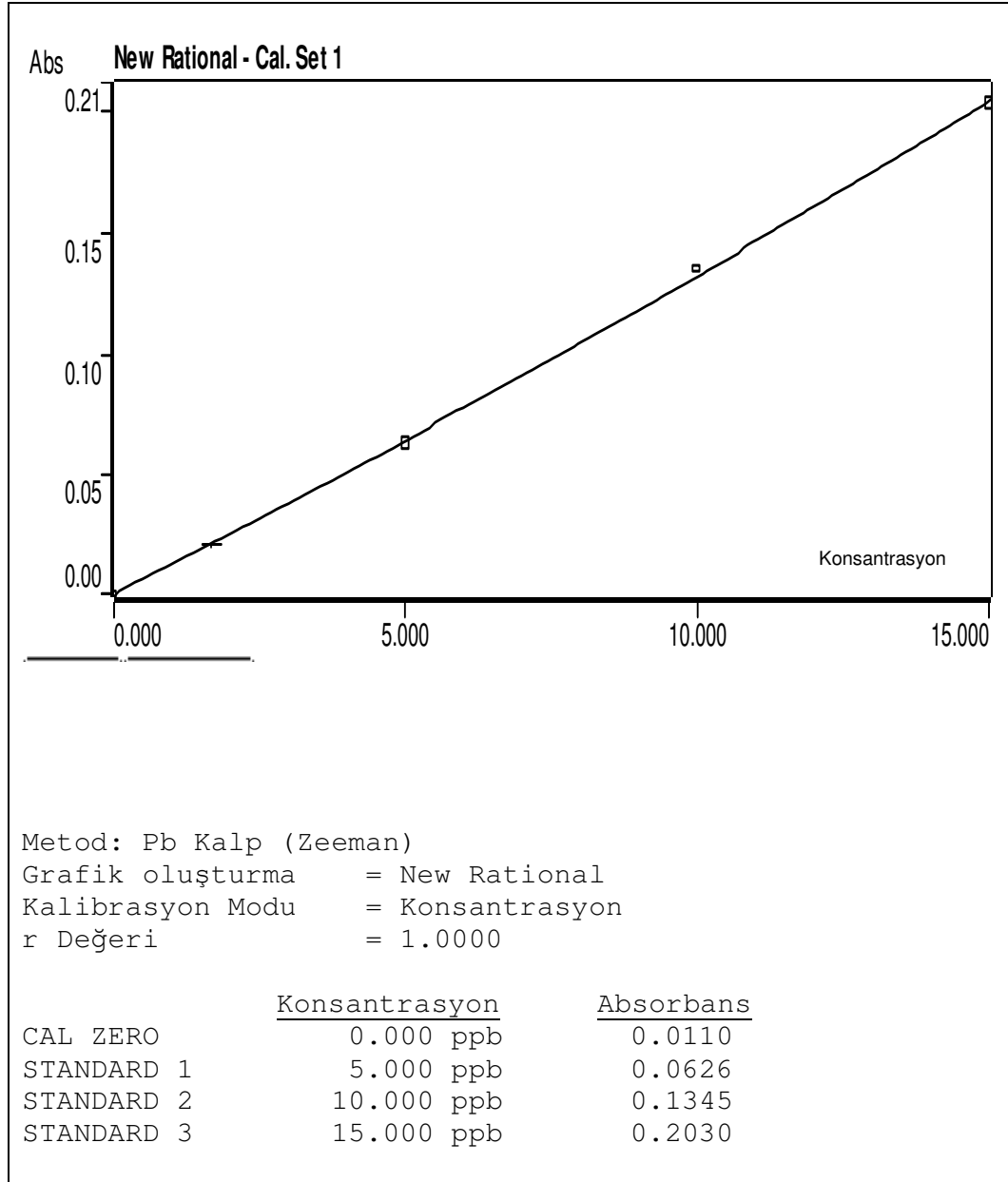
Kalibrasyon eğrisi için her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Kurşun analizi için dalga boyu 283,3 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile, kalibrasyon hesabı ise konsantrasyon modu ile yapıldı. Kalibrasyon 40 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için ise 2 kez ölçüm yapıldı.

Atomlaştırıcı olarak grafit fırın ve ortam gazı olarak Argon kullanıldı. Absorbans verisi 2100<sup>0</sup>C'de toplandı.

Kurşun analizine ait grafit fırın sıcaklık program Çizelge 2.5.'te, örnek kalibrasyon grafiği Şekil 2.4.'de verilmiş ve cihaza ait metod ayrıntıları Çizelge 2.6.'da özetlenmiştir.

**Çizelge 2.5.** Kalp dokusunda kurşun analizine ait grafit fırın sıcaklık programı.

<b>Step</b>	<b>Sıcaklık (°C)</b>	<b>Zaman (s)</b>	<b>Akış (L/min)</b>	<b>Okuma</b>	<b>Sinyal toplama</b>
1	85	5	0.3	Hayır	Hayır
2	95	40	0.3	Hayır	Hayır
3	120	10	0.3	Hayır	Hayır
4	550	5	0.3	Hayır	Hayır
5	550	1	0.3	Hayır	Hayır
6	550	2	0.0	Hayır	Evet
7	2100	0.9	0.0	Evet	Evet
8	2100	2	0.0	Evet	Evet
9	2100	2	0.3	Hayır	Evet



**Şekil 2.3.** Kalp dokusunda kurşun analizine ait örnek kalibrasyon grafiği

**Çizelge 2.6.** Atomik absorpsiyon cihazında grafit fırın kullanılarak, kalp dokusunda kurşun metalinin analizi için uygulanan metod.

<b>Element - matriks</b>	: Pb – Kalp dokusu
<b>Enstrüman</b>	: Zeeman
<b>Konsantrasyon birimi</b>	: $\mu\text{g}/\text{L}$
<b>Enstrüman modu</b>	: Absorbans
<b>Örnekleme</b>	: Otonormal
<b>Kalibrasyon modu</b>	: Konsantrasyon
<b>Ölçüm modu</b>	: Pik yüksekliği
<b>Standart tekrarı</b>	: 3
<b>Örnek tekrarı</b>	: 2
<b>Eğri çizimi</b>	: 7 noktalı
<b>Konsantrasyon ondalık aralığı</b>	: 3 basamak
<b>Dalga boyu</b>	: 283.3 nm
<b>Slit genişliği</b>	: 0.5 nm
<b>Gain</b>	: % 41
<b>Akım</b>	: 10 mA
<b>Background</b>	: BC on
<b>Standart 1</b>	: 5 $\mu\text{g}/\text{L}$
<b>Standart 2</b>	: 10 $\mu\text{g}/\text{L}$
<b>Standart 3</b>	: 15 $\mu\text{g}/\text{L}$
<b>Reslope</b>	: 20 örnekte bir
<b>Reslope standardı</b>	: Standart 2
<b>Reslope alt limit</b>	: % 75
<b>Reslope üst limit</b>	: % 125
<b>Rekalibrasyon</b>	: 40 örnekte bir
<b>Kalibrasyon algoritması</b>	: New Rational
<b>Total enjeksiyon hacmi</b>	: 20 $\mu\text{l}$
<b>Ana standart konsantrasyonu</b>	: 15 $\mu\text{g}/\text{L}$

#### 2.2.4.4. Kadmiyum Analizi

Örnekleredeki kadmiyum düzeyleri grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometre tekniği kullanılarak ölçülmüştür.

Kalp dokusunda kadmiyum analizi için Varian AA240Z Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrometre cihazı kullanıldı. 1000 ppm'lik kadmiyum stok solüsyonundan kalibrasyon eğrisini oluşturmak üzere 8 ppb konsantrasyonunda standart hazırlanarak, 1 ppb, 2 ppb, ve 4 ppb konsantrasyonları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Hazırlanan standartlara piklerin düzgün çıkması için 5 µl %65 saflıkta HNO<sub>3</sub> eklendi.

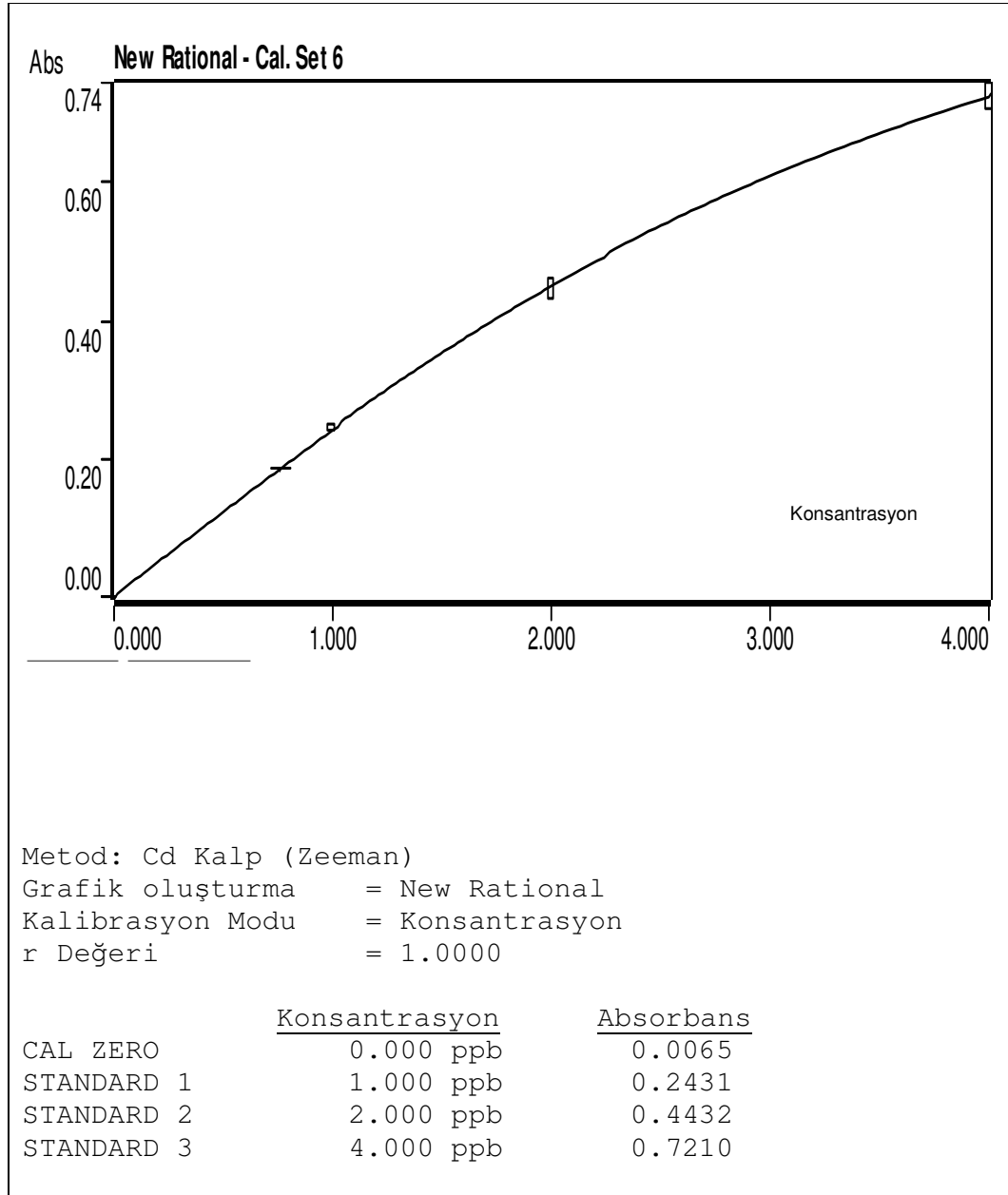
Kalibrasyon eğrisi için her bir standart çözelti için 3 kez ölçüm yapıldı. Kadmiyum analizi için dalga boyu 228,8 nm olarak ayarlandı. Piklerin ölçümü pik yüksekliği ile; kalibrasyon hesabı ise konsantrasyon modu ile yapıldı. Kalibrasyon 30 örnekte bir tekrarlandı. Örnekler için ise 2 kez ölçüm yapıldı.

Atomlaştırıcı olarak grafit fırın ve ortam gazı olarak Argon kullanıldı. Absorbans verisi 1769<sup>0</sup>C'de toplandı. Matriks modifier olarak %1'lik amonyumdihirojen fosfat solüsyonu kullanıldı. Toplam enjeksiyon 20 µl olacak şekilde ana standart seyreltilerek, matriks modifier eklendi.

Kadmiyum analizine ait grafit fırın sıcaklık program Çizelge 2.7.'te, örnek kalibrasyon grafiği Şekil 2.5.'de verilmiş ve cihaza ait metod ayrıntıları Çizelge 2.8.'de özetlenmiştir.

**Çizelge 2.7.** Kalp dokusunda kadmiyum analizine ait grafit fırın sıcaklık programı.

Step	Sıcaklık (°C)	Zaman (s)	Akış (L/min)	Okuma	Sinyal toplama
1	85	5	0.3	Hayır	Hayır
2	95	40	0.3	Hayır	Hayır
3	120	10	0.3	Hayır	Hayır
4	256	5	0.3	Hayır	Hayır
5	256	1.8	0.3	Hayır	Evet
6	256	2	0.0	Evet	Evet
7	1769	0.8	0.0	Evet	Evet
8	1769	2	0.0	Evet	Evet
9	1769	2	0.3	Hayır	Evet



**Şekil 2.4.** Kalp dokusunda kadmiyum analizine ait örnek kalibrasyon grafiği.

**Çizelge 2.8.** Atomik absorpsiyon cihazında grafit fırın kullanılarak, kalp dokusunda kadmiyum metalinin analizi için uygulanan metod.

<b>Element - matriks</b>	: Cd – Kalp dokusu
<b>Enstrüman</b>	: Zeeman
<b>Konsantrasyon birimi</b>	: $\mu\text{g /L}$
<b>Enstrüman modu</b>	: Absorbans
<b>Örnekleme</b>	: Otonormal
<b>Kalibrasyon modu</b>	: Konsantrasyon
<b>Ölçüm modu</b>	: Pik yüksekliği
<b>Standart tekrarı</b>	: 3
<b>Örnek tekrarı</b>	: 2
<b>Ekspansiyon faktör</b>	: 1.0
<b>Eğri çizimi</b>	: 7 noktalı
<b>Konsantrasyon ondalık aralığı</b>	: 3 basamak
<b>Dalga boyu</b>	: 228.8 nm
<b>Slit genişliği</b>	: 0.5 nm
<b>Gain</b>	: % 60
<b>Akım</b>	: 4 mA
<b>Background</b>	: BC on
<b>Standart 1</b>	: 1 $\mu\text{g /L}$
<b>Standart 2</b>	: 2 $\mu\text{g /L}$
<b>Standart 3</b>	: 4 $\mu\text{g /L}$
<b>Reslope</b>	: 15 örnekte bir
<b>Reslope standardı</b>	: Standart 2
<b>Reslope alt limit</b>	: % 75
<b>Reslope üst limit</b>	: % 125
<b>Rekalibrasyon</b>	: 30 örnekte bir
<b>Kalibrasyon algoritması</b>	: New Rational
<b>Total enjeksiyon hacmi</b>	: 20 $\mu\text{l}$
<b>Ana standart konsantrasyonu</b>	: 8 $\mu\text{g /L}$

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Örneklere Ait Metal Düzeyleri

Örneklere ait toplanan veriler birleştirilerek aşağıdaki çizelge oluşturulmuştur (Çizelge 3.1).

Örnekler alınış sırasına göre numaralandırılmış, analizde kullanılmayan örnekler çizelgeden çıkarılmıştır. Toplam 125 örnek alınmış, alınan örneklerin 119 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Bilgilerine ulaşılamayan veya metal düzeyleri belirlenemeyen örnekler istatistik değerlendirmelerinin dışında tutulmuştur.

Metal düzeyleri belirlendikten sonra, yaş, cinsiyet beden kitle indeksi, sigara alışkanlığı, meslek riski ve yerleşim yeri bilgileri ile birlikte değerlendirme yapılmıştır. İnşaat, kaporta, demir, boya ve fabrika işçileri riskli meslek grubunda değerlendirilmiştir. Beden kitle indeksi, örneklerin ağılıklarının, boylarının karesine bölünmesi ile bulunmuştur. İstatistiksel hesaplamalar yapılırken beden kitle indeksi (BKİ) ve örneklere ait yaş verileri istatistiksel hesaplamalara uygun olarak yeniden gruplandırılmıştır.

**Çizelge 3.1.** Çalışılan örneklere ait kod numaraları, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara alışkanlığı, riskli meslek ve yerleşim yeri bilgileri.

Örnek	Yaş	Cinsiyet	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Sigara Alışkanlığı	Meslek Riski	Yerleşim Yeri
1	36	Erkek	27,68	Var	Risksiz	Şehir içi
2	30	Erkek	26,12	Var	Riskli	Şehir dışı
3	47	Erkek	30,11	Var	Risksiz	Şehir dışı
4	44	Erkek	29,76	Veri yok	Risksiz	Şehir dışı
5	75	Erkek	28,23	Var	Risksiz	Şehir dışı
6	20	Erkek	22,86	Var	Risksiz	Şehir dışı
9	43	Erkek	20,76	Var	Riskli	Şehir içi
10	38	Kadın	22,03	Var	Risksiz	Şehir içi
11	19	Erkek	22,49	Yok	Risksiz	Şehir dışı

**Çizelge 3.1.** (Devam) Çalışılan örneklere ait kod numaraları, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara alışkanlığı, riskli meslek ve yerleşim yeri bilgileri.

Örnek	Yaş	Cinsiyet	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Sigara Alışkanlığı	Meslek Riski	Yerleşim Yeri
12	51	Erkek	25,95	Var	Risksiz	Şehir dışı
13	43	Erkek	25,05	Var	Risksiz	Şehir içi
15	36	Erkek	23,86	Var	Riskli	Şehir dışı
16	23	Kadın	20,21	Yok	Risksiz	Şehir dışı
17	76	Kadın	29,32	Yok	Risksiz	Şehir dışı
18	38	Erkek	26,12	Var	Risksiz	Şehir içi
21	47	Erkek	30,11	Var	Riskli	Şehir içi
22	25	Kadın	20,19	Yok	Risksiz	Şehir dışı
23	65	Erkek	27,04	Yok	Risksiz	Şehir içi
25	25	Kadın	27,34	Yok	Risksiz	Şehir içi
26	32	Erkek	20,91	Var	Riskli	Şehir dışı
28	72	Kadın	19,72	Yok	Risksiz	Şehir dışı
29	50	Erkek	26,37	Var	Risksiz	Şehir içi
31	72	Erkek	27,68	Var	Risksiz	Şehir içi
32	47	Kadın	33,87	Yok	Risksiz	Şehir dışı
33	25	Erkek	28,23	Yok	Risksiz	Şehir dışı
34	76	Kadın	29,39	Yok	Risksiz	Şehir içi
35	47	Erkek	25,95	Var	Riskli	Şehir içi
36	55	Erkek	25,91	Veri yok	Risksiz	Şehir dışı
37	40	Erkek	27,71	Var	Risksiz	Şehir dışı
38	18	Erkek	23,87	Var	Riskli	Şehir dışı
39	31	Erkek	20,04	Var	Risksiz	Şehir içi
40	38	Kadın	23,38	Var	Risksiz	Şehir dışı
41	26	Erkek	25,95	Var	Risksiz	Şehir içi
42	73	Erkek	23,32	Yok	Risksiz	Şehir dışı
43	50	Erkek	23,43	Var	Veri yok	Şehir dışı
44	50	Kadın	27,54	Yok	Risksiz	Şehir dışı
45	38	Erkek	21,91	Var	Risksiz	Şehir dışı
46	43	Erkek	27,68	Var	Riskli	Şehir dışı
47	31	Erkek	25,53	Var	Risksiz	Şehir içi
48	37	Erkek	21,84	Var	Risksiz	Şehir içi
49	50	Erkek	26,67	Var	Riskli	Şehir dışı
50	43	Erkek	29,38	Var	Risksiz	Şehir dışı
51	23	Erkek	29,32	Var	Risksiz	Şehir içi
52	22	Erkek	25,05	Yok	Risksiz	Şehir dışı
53	77	Erkek	25,47	Var	Risksiz	Şehir içi
54	46	Erkek	30,43	Yok	Riskli	Şehir içi
55	39	Erkek	20,28	Var	Veri yok	Şehir dışı
56	25	Kadın	24,03	Var	Risksiz	Şehir içi
57	23	Erkek	25,35	Veri yok	Veri yok	Şehir içi
58	42	Erkek	24,22	Yok	Veri yok	Şehir dışı
59	29	Erkek	23,14	Yok	Risksiz	Şehir içi
60	48	Erkek	27,04	Var	Risksiz	Şehir içi
61	56	Erkek	23,67	Var	Risksiz	Şehir dışı
62	75	Kadın	32,03	Yok	Risksiz	Şehir içi

**Çizelge 3.1.** (Devam) Çalışılan örneklere ait kod numaraları, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara alışkanlığı, riskli meslek ve yerleşim yeri bilgileri.

Örnek	Yaş	Cinsiyet	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Sigara Alışkanlığı	Meslek Riski	Yerleşim Yeri
63	51	Erkek	26,23	Var	Risksiz	Şehir içi
64	46	Erkek	26,42	Veri yok	Veri yok	Şehir içi
65	39	Erkek	28,07	Veri yok	Veri yok	Şehir dışı
66	41	Erkek	27,68	Var	Risksiz	Veri yok
67	30	Kadın	25,71	Veri yok	Risksiz	Şehir içi
68	86	Erkek	23,68	Yok	Risksiz	Şehir içi
69	49	Erkek	22,86	Var	Risksiz	Şehir içi
70	72	Erkek	25,25	Yok	Risksiz	Şehir içi
71	61	Erkek	27,75	Var	Riskli	Şehir dışı
72	53	Erkek	26,12	Var	Risksiz	Veri yok
73	47	Erkek	26,58	Var	Risksiz	Şehir içi
74	38	Erkek	22,09	Var	Riskli	Şehir içi
75	62	Erkek	24,69	Var	Risksiz	Şehir içi
76	60	Erkek	26,67	Veri yok	Veri yok	Şehir içi
77	33	Erkek	29,32	Var	Veri yok	Şehir içi
78	44	Erkek	22,92	Yok	Risksiz	Şehir içi
79	63	Erkek	26,73	Var	Risksiz	Şehir içi
80	32	Erkek	24,15	Var	Risksiz	Şehir içi
81	29	Kadın	23,03	Var	Risksiz	Şehir içi
82	24	Kadın	22,51	Yok	Veri yok	Şehir içi
83	52	Erkek	27,64	Var	Riskli	Şehir içi
84	24	Erkek	29,32	Var	Riskli	Şehir dışı
85	21	Erkek	22,86	Yok	Risksiz	Şehir dışı
86	52	Erkek	25,71	Var	Riskli	Şehir içi
87	67	Erkek	27,41	Yok	Risksiz	Şehir içi
88	32	Erkek	25,53	Var	Risksiz	Şehir içi
89	58	Erkek	30,11	Yok	Riskli	Şehir dışı
90	30	Erkek	25,82	Yok	Risksiz	Şehir dışı
91	24	Erkek	21,61	Var	Risksiz	Şehir dışı
92	66	Erkek	23,39	Yok	Risksiz	Şehir içi
93	46	Erkek	27,69	Var	Riskli	Şehir içi
94	34	Kadın	21,26	Yok	Risksiz	Şehir içi
96	46	Erkek	25,82	Var	Risksiz	Şehir dışı
97	39	Erkek	25,95	Var	Riskli	Şehir içi
98	47	Erkek	25,95	Var	Risksiz	Şehir içi
99	21	Erkek	23,42	Var	Risksiz	Şehir içi
101	48	Kadın	27,04	Var	Veri yok	Şehir içi
102	25	Erkek	23,88	Yok	Veri yok	Şehir içi
103	38	Erkek	27,77	Var	Risksiz	Şehir içi
104	26	Kadın	21,25	Yok	Risksiz	Şehir içi
105	66	Erkek	25,95	Yok	Riskli	Şehir dışı
106	27	Erkek	23,15	Var	Riskli	Şehir dışı
107	27	Kadın	26,82	Yok	Risksiz	Şehir dışı

**Çizelge 3.1.** (Devam) Çalışılan örneklere ait kod numaraları, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara alışkanlığı, riskli meslek ve yerleşim yeri bilgileri.

Örnek	Yaş	Cinsiyet	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Sigara Alışkanlığı	Meslek Riski	Yerleşim Yeri
109	68	Erkek	19,03	Var	Risksiz	Şehir içi
110	53	Kadın	26,67	Yok	Risksiz	Şehir içi
111	20	Erkek	26,12	Yok	Risksiz	Şehir içi
112	60	Erkek	29,41	Yok	Riskli	Şehir dışı
113	58	Erkek	23,87	Var	Risksiz	Şehir dışı
114	58	Erkek	29,41	Yok	Risksiz	Şehir dışı
115	56	Erkek	25,71	Yok	Risksiz	Şehir içi
116	69	Erkek	23,43	Var	Risksiz	Şehir içi
117	52	Erkek	27,77	Var	Risksiz	Şehir dışı
118	24	Kadın	25,39	Yok	Risksiz	Şehir içi
119	73	Kadın	22,89	Yok	Risksiz	Şehir dışı
120	68	Erkek	23,43	Var	Risksiz	Şehir içi
121	26	Erkek	23,14	Var	Risksiz	Şehir içi
122	71	Erkek	25,05	Var	Risksiz	Şehir içi
123	29	Kadın	25,39	Yok	Risksiz	Şehir içi
124	30	Erkek	26,58	Var	Risksiz	Şehir içi
125	46	Erkek	27,13	Var	Risksiz	Şehir içi

### 3.2. Metal Düzeylerinin Genel Değerlendirilmesi

Çalışılan örnekler için alınan metal sonuçlarının minimum, maksimum ve ortalama değerleri ile standart sapmaları hesaplanarak Çizelge 3.2.'de gösterilmiştir. Metal düzeyleri belirlenirken dokulara ait kuru ağırlık ölçümleri üzerinden hesaplamalar yapılmıştır.

**Çizelge 3.2.** Metal düzeylerinin genel değerlendirilmesi.

Metaller	n	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama Değer	Std Sapma
Cu (ppm)	114	8,30	28,11	14,93 ± 0,32996	3,52296
Zn (ppm)	114	85,72	275,32	132,16 ± 2,29089	24,45999
Pb (ppb)	115	16,32	11318,40	1374,80 ± 221,007	2370,03937
Cd (ppb)	115	27,11	6452,09	287,99 ± 61,94779	664,31609

### 3.3. Metal Düzeyleri ile Cinsiyetler Arasındaki İlişki

Kalp dokusu örneklerine ait Cu, Zn, Pb ve Cd metal düzeylerinin cinsiyete göre istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak, one-way ANOVA analizi ile yapılmıştır.

Bakır ve çinko düzeylerinin ppm cinsinden, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin ppb cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.3.).

**Çizelge 3.3.** Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile cinsiyetler arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

		n	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
<b>Cu</b> (ppm)	Kadın	20	14,33 ±0,53	2,38	10,78	18,59	0,578
	Erkek	90	14,72 ±0,31	2,91	9,08	24,21	
	<b>Toplam</b>	110	14,65 ±0,27	2,81	9,08	24,21	
<b>Zn</b> (ppm)	Kadın	19	121,21 ±3,66	15,948	92,61	147,14	<b>0,030*</b>
	Erkek	91	131,54 ±2,00	19,15	85,72	194,50	
	<b>Toplam</b>	110	129,76 ±1,81	18,98	85,72	194,50	
<b>Pb</b> (ppb)	Kadın	23	1429,83 ±511,44	2452,80	56,24	7825,70	0,473
	Erkek	88	1096,55 ±195,71	1835,89	23,16	7536,83	
	<b>Toplam</b>	111	1165,61 ±187,14	1971,65	23,16	7825,70	
<b>Cd</b> (ppb)	Kadın	21	178,86 ±30,16	138,21	27,11	606,14	0,498
	Erkek	91	207,78 ±19,18	182,96	30,20	943,36	
	<b>Toplam</b>	112	202,35 ±16,56	175,25	27,11	943,36	

(\* p<0,05).

### 3.4. Metal Düzeyleri ile Yaş Arasındaki İlişki

Kalp dokusu örneklerine ait Cu, Zn, Pb ve Cd metal düzeylerinin bireylerin yaşlarına göre istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. Yaş aralıkları 18-35, 35-60 ve 60 yaş üstü olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak, one-way ANOVA analizi ile yapılmıştır.

Bakır ve çinko düzeylerinin ppm cinsinden, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin ppb cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.4.).

**Çizelge 3.4.** Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile yaş grupları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

	Yaş	n	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
<b>Cu</b> (ppm)	18-35	36	15,60 ±0,46	2,75	11,24	23,44	<b>0,028*</b>
	35-60	51	14,38 ±0,40	2,80	9,08	24,21	
	60-	23	13,74 ±0,55	2,62	10,68	21,45	
	<b>Toplam</b>	110	14,65 ±0,27	2,81	9,08	24,21	
<b>Zn</b> (ppm)	18-35	37	127,07 ±2,79	16,95	100,28	163,48	0,344
	35-60	52	130,49 ±2,77	19,96	85,72	194,50	
	60-	23	134,45 ±4,19	20,09	92,61	177,97	
	<b>Toplam</b>	112	130,17 ±1,80	19,06	85,72	194,50	
<b>Pb</b> (ppb)	18-35	36	1463,66 ±386,50	2319,00	50,52	7825,70	0,520
	35-60	51	971,68 ±242,50	1731,76	23,16	6582,28	
	60-	24	1130,64 ±390,78	1914,43	51,48	7536,83	
	<b>Toplam</b>	111	1165,61 ±187,14	1971,65	23,16	7825,70	
<b>Cd</b> (ppb)	18-35	36	137,71 ±15,32	91,91	27,11	386,60	<b>0,022*</b>
	35-60	53	225,88 ±25,45	185,24	30,20	796,17	
	60-	23	249,32 ±46,59	223,45	47,30	943,36	
	<b>Toplam</b>	112	202,35 ±16,56	175,25	27,11	943,36	

(\* p<0,05).

### 3.5. Metal Düzeyleri ile Beden Kitle İndeksi Arasındaki İlişki

Kalp dokusu örneklerine ait Cu, Zn, Pb ve Cd metal düzeylerinin bireylere ait beden kitle indeksine göre istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Örneklere ait BKİ değerleri, 0-24,9 kg/m<sup>2</sup> (normal) ve 24,9 kg/m<sup>2</sup> üstü (kilolu) olarak iki ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. İstatistik hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak, one-way ANOVA analizi ile yapılmıştır.

Bakır ve çinko düzeylerinin ppm cinsinden, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin ppb cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir. (Çizelge 3.5.)

**Çizelge 3.5.** Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylere ait BKİ değerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

BKİ(kg/m <sup>2</sup> )		n	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
<b>Cu</b> (ppm)	0-24,9	43	14,58 ±0,42	2,74	9,08	23,44	0,836
	24,9-	67	14,69 ±0,35	2,88	10,19	24,21	
	<b>Toplam</b>	110	14,65 ±0,27	2,81	9,08	24,21	
<b>Zn</b> (ppm)	0-24,9	43	129,48 ±2,93	19,18	92,61	177,97	0,761
	24,9-	69	130,61 ±2,30	19,12	85,72	194,50	
	<b>Toplam</b>	112	130,17 ±1,80	19,06	85,72	194,50	
<b>Pb</b> (ppb)	0-24,9	42	1018,47 ±282,27	1829,33	39,75	7825,70	0,542
	24,9-	69	1255,17 ±248,16	2061,36	23,16	7807,44	
	<b>Toplam</b>	111	1165,61 ±187,14	1971,65	23,16	7825,70	
<b>Cd</b> (ppb)	0-24,9	43	188,56 ±23,20	152,10	27,11	796,17	0,513
	24,9-	69	210,95 ±22,73	188,81	30,20	943,36	
	<b>Toplam</b>	112	202,35 ±16,56	175,25	27,11	943,36	

(\* p<0,05).

### 3.6. Metal Düzeyleri ile Yerleşim Yerleri Arasındaki İlişki

Kalp dokusu örneklerine ait Cu, Zn, Pb ve Cd metal düzeylerinin bireylerin yaşadıkları yerleşim yerlerine göre istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Örnekler şehir içinde ve dışında yaşamış olan bireyler için iki gruba ayrılmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak, one-way ANOVA analizi ile yapılmıştır.

Bakır ve çinko düzeylerinin ppm cinsinden, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin ppb cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.6.).

**Çizelge 3.6.** Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylerin yerleşim yerleri arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

	Yerleşim	n	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
<b>Cu</b> (ppm)	Şehir dışı	43	14,71 ±0,48	3,11	9,08	24,21	0,849
	Şehir içi	67	14,60 ±0,32	2,63	10,26	23,44	
	<b>Toplam</b>	110	14,65 ±0,27	2,81	9,08	24,21	
<b>Zn</b> (ppm)	Şehir dışı	45	129,13 ±2,72	18,26	92,61	194,50	0,636
	Şehir içi	67	130,88 ±2,41	19,69	85,72	177,97	
	<b>Toplam</b>	112	130,17 ±1,80	19,06	85,72	194,50	
<b>Pb</b> (ppb)	Şehir dışı	42	625,15 ±152,63	989,14	25,79	4733,97	<b>0,045*</b>
	Şehir içi	67	1364,60 ±272,20	2228,04	23,16	7825,70	
	<b>Toplam</b>	109	1079,68 ±180,11	1880,37	23,16	7825,70	
<b>Cd</b> (ppb)	Şehir dışı	43	152,33 ±20,72	135,84	27,11	606,14	<b>0,024*</b>
	Şehir içi	68	224,92 ±21,53	177,54	33,83	943,36	
	<b>Toplam</b>	111	196,80 ±15,74	165,85	27,11	943,36	

(\* p<0,05).

### 3.7. Metal Düzeyleri ile Mesleki Risk Arasındaki İlişki

Kalp dokusu örneklerine ait Cu, Zn, Pb ve Cd metal düzeylerinin bireylerin meslek gruplarına göre istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Çizelgede metale maruz kalma olasılığının düşük olduğu meslek gruplarına ait bireyler risksiz, metale maruz kalma olasılığının yüksek olduğu meslek gruplarına ait bireyler için ise riskli ifadesi kullanılmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak, one-way ANOVA analizi ile yapılmıştır.

Bakır ve çinko düzeylerinin ppm cinsinden, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin ppb cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.7.).

**Çizelge 3.7.** Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylerin meslek grupları arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

Meslek		n	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
Cu (ppm)	Risksiz	79	14,79 ±0,33	2,97	10,26	24,21	0,889
	Riskli	20	14,69 ±0,57	2,53	10,19	20,86	
	<b>Toplam</b>	99	14,77 ±0,29	2,87	10,19	24,21	
Zn (ppm)	Risksiz	80	131,49 ±2,17	19,36	90,34	194,50	0,238
	Riskli	21	125,85 ±4,24	19,43	85,72	160,14	
	<b>Toplam</b>	101	130,32 ±1,93	19,42	85,72	194,50	
Pb (ppb)	Risksiz	78	1272,73 ±240,73	2126,07	23,16	7825,70	0,358
	Riskli	22	832,59 ±270,36	1268,10	25,79	5541,60	
	<b>Toplam</b>	100	1175,90 ±197,24	1972,40	23,16	7825,70	
Cd (ppb)	Risksiz	80	205,25 ±20,24	181,03	27,11	943,36	0,534
	Riskli	21	233,10 ±40,54	185,79	44,65	818,75	
	<b>Toplam</b>	101	211,04 ±18,05	181,44	27,11	943,36	

(\* p<0,05).

### 3.8. Metal Düzeyleri ile Sigara İçimi Arasındaki İlişki

Kalp dokusu örneklerine ait Cu, Zn, Pb ve Cd metal düzeylerinin bireylerin sigara alışkanlığına göre istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak, one-way ANOVA analizi ile yapılmıştır.

Bakır ve çinko düzeylerinin ppm cinsinden, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin ppb cinsinden verildiği çizelgede, “n” birey sayısını göstermektedir (Çizelge 3.8.).

**Çizelge 3.8.** Kalp dokusunda belirlenen metal düzeyleri ile bireylerin sigara kullanımı arasındaki ilişkiye ait istatistiksel veriler.

Sigara		n	Ortalama değer	Std sapma	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
Cu (ppm)	İçmeyen	37	13,76 ±0,39	2,35	10,19	20,36	<b>0,032*</b>
	İçen	66	14,95 ±0,35	2,83	9,08	23,44	
	<b>Toplam</b>	103	14,52 ±0,27	2,72	9,08	23,44	
Zn (ppm)	İçmeyen	38	129,91 ±2,95	18,20	92,61	177,97	0,784
	İçen	67	128,88 ±2,29	18,70	85,72	165,85	
	<b>Toplam</b>	105	129,26 ±1,80	18,44	85,72	177,97	
Pb (ppb)	İçmeyen	39	1162,95±306,25	1912,55	53,64	7825,70	0,789
	İçen	65	1273,43 ±259,90	2095,36	23,16	7536,83	
	<b>Toplam</b>	104	1232,00 ±198,08	2020,02	23,16	7825,70	
Cd (ppb)	İçmeyen	38	165,00 ±25,25	155,65	27,11	818,75	<b>0,048*</b>
	İçen	67	236,31 ±22,63	185,23	37,53	943,36	
	<b>Toplam</b>	105	210,50 ±17,34	177,71	27,11	943,36	

(\* p<0,05).

### 3.9. Metal Düzeylerinin Birbirleri ile İlişkisi

Kalp dokusu örneklerine ait Cu, Zn, Pb ve Cd metal konsantrasyonlarının birbirleri ile ilişkisinin istatistiksel analizi yapılmıştır. İstatistik hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak, Independent T-test analizi ile yapılmıştır (Çizelge 3.9.).

**Çizelge 3.9.** Metallerin birbirine göre düzeylerinin korelasyonu.

		<b>Cu</b>	<b>Zn</b>	<b>Pb</b>	<b>Cd</b>
<b>Cu</b> (ppm)	<b>Pearson Korelasyon</b>	1	-,070	-,004	,011
	<b>p değeri</b>		,467	,968	,912
	<b>n</b>	110	110	106	110
<b>Zn</b> (ppm)	<b>Pearson Korelasyon</b>	-,070	1	<b>-,250</b>	,008
	<b>p değeri</b>	,467		<b>,009**</b>	,931
	<b>n</b>	110	112	108	111
<b>Pb</b> (ppb)	<b>Pearson Korelasyon</b>	-,004	<b>-,25</b>	1	,109
	<b>p değeri</b>	,968	<b>,009**</b>		,263
	<b>n</b>	106	108	111	108
<b>Cd</b> (ppb)	<b>Pearson Korelasyon</b>	,011	,008	,109	1
	<b>p değeri</b>	,912	,931	,263	
	<b>n</b>	110	111	108	112

(\*\* p<0,01).

#### 4. TARTIŞMA

Kurşun ve kadmiyum, toksik ve karsinojen metaller olarak kabul edilir. Bu elementlerin insanlardaki kardiyovasküler etkilerini araştıran birçok çalışma, kan basıncında artışa neden olmalarının belirlenmesi ile olmuştur. Diğer kardiyovasküler etkileri henüz tam olarak ortaya konulmamıştır. Kurşun ve kadmiyum oksidatif stressi artırır, endotelial fonksiyonları etkiler, inflamasyonu artırır, nitrik oksit üretim regülasyonunun bozulmasını ve renal disfonksiyonu indükler. Bu etkilerinden dolayı aterosklerozda rolleri olduğu düşünülmektedir. Kurşun ve kadmiyumun aterosklerozda risk oluşturmasının bir nedeni serbest radikal oluşumu ile açıklanabilir. Deneysel çalışmalar iki metalin de reaktif oksijen türlerinin üretimini katalizleyerek oksidatif stress yarattığını göstermektedir (Stohs ve Bagchi, 1995; Vaziri ve ark., 2001). Bu reaktif oksijen türleri aynı zamanda lipid peroksidasyonu artırır, glutatyon ve protein bağlı sülfidril gruplarının tüketimine neden olur (Ding ve ark., 2000; Yiin ve ark., 1999).

Kurşun ve kadmiyum glutatyon metabolizmasını etkiler, sisteine gereksinimini artırır ve bu talep glutatyonun biyosentezindeki hızı ve dolayısı ile homosisteinin sisteine dönüşme mekanizmasını etkiler (Ercal ve ark., 2001; McGovan, 1989). Kurşun ve kadmiyum aynı zamanda, homosistein metabolizması için gerekli metaller olan demir ve çinkonun absorpsiyonunu, taşıyıcı proteinlere bağlanma ve dokulardaki dağılımını da etkiler (Evans ve ark., 2002).

Kurşun ve kadmiyumun homosisteine olan bu etkisinin yanısıra, homosisteinin kandaki kurşun ve kadmiyum düzeyini etkilediği de düşünülmektedir. Homosistein barındırdığı tiyol grubu ile, kurşunun idrar ile atılımını artıran şelatörler olan penisilamin ve dimerkaptosüksinik asite benzer yapı göstermektedir. Homosistein buna benzer bir bağlanma yaparak toksik metal dengesini de değiştirebilir (Goyer ve ark., 1995).

Yapılan bazı çalışmalarda homosistein düzeyindeki artış ile periferal arteriyel hastalıklar arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (Taylor, 2003; Boushey ve ark.,

1995). Yüksek kurşun ve kadmiyum düzeyi periferal arteryal hastalıkta ve diğer kardiyovasküler rahatsızlıklarda risk faktörüdür. Kurşun ve kadmiyum tiyol gruplara yüksek afinite gösteren divalan katyonlardır ve bu özellikleri nedeni ile homosistein metabolizmasını da etkilerler. Yaklaşık 5600 kişiyi kapsayan NHANES 1999-2002 araştırmalarında erkeklerde kandaki kurşun ve homosistein düzeyi kadınlardan yüksek bulunmuştur. Yine aynı araştırmada kurşun, kadmiyum ve homosistein düzeylerinin yaş ve sigara kullanımı ile arttığı bulunmuştur (NHANES, 1999-2000; 2001-2002).

İki metalin de ateroskerozu indüklediği hayvan deneylerinde *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda denekler genellikle normal maruziyet dozundan çok daha yüksek dozda metal konsantrasyonlarına maruz bırakıldığından insanlardaki aterogenezis ve periferal arteryal hastalıktaki mekanizması hala kesinleşmemiştir (Revis ve ark., 1981).

Kurşun ve kadmiyum düzeyi renal fonksiyonlarda bozulma sonucu da yükselir. Ancak bu metal seviyelerinin yüksek olması, genelde renal hasara neden olur. Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalarında kan ve kemik kurşun düzeyleri ile kemik kadmiyum düzeyi yüksek bulunmamıştır. Ancak kurşun birikimi saptanan bireylerde genel olarak renal fonksiyon bozukluğu ve nefropati görülmüştür. Renal fonksiyon bozukluğu hipertansiyona neden olabilmekte, hipertansiyon kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu tetikleyebilmektedir. (Batuman, 1993; Weaver ve ark., 2005; D'Haese ve ark., 1999).

Kurşun ve kadmiyum aynı zamanda inflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle eder ve nitrik oksit üretim regülasyonunu bozarak endotelial hasarı indükler (Vaziri ve ark., 2001; Demontis ve ark., 1998).

Diğer risk faktörlerine kıyasla sigara içimi, periferal arteryal hastalık ile doğrudan bağlantılıdır. Sigara içimi kurşun ve özellikle kadmiyum maruziyetinde en önemli kaynaktır. Sigaradaki kadmiyum, sigaranın indüklediği kardiyovasküler hastalıklarda en önemli etki olarak görülmektedir. NHANES 1999-2000 dahilinde

olan 2125 kişi yapılan bir çalışmada kandaki kurşun ve kadmiyum düzeyi sigara içen bireylerde, içmeyenlerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kurşun düzeyi erkeklerde daha yüksek çıkmıştır. Kadmiyum düzeyi de kadınlarda yüksek bulunmuştur (Navas-Acien ve ark., 2004).

Çeşitli riskli meslek grupları için yapılan bir çalışmada kadmiyum ve kurşun düzeyi genel popülasyondan yüksek bulunmamıştır. Ancak maruziyetin yüksek olduğu işyerlerinde çalışıp, emekli olan bireylerde, halen çalışmakta olan işçilerden yüksek kadmiyum ve kurşun düzeyi bulunmuştur (Olsson ve ark., 2000; Olsson ve ark., 2002).

Kurşun maruziyeti özellikle büyük şehirlerde, kurşun içeren toprak ve toz maruziyeti ile artmaktadır. Çevresel koşulların değiştirilmesi büyük çapta müdahale gerektirdiğinden mesleki maruziyetten daha etkili ve kalıcıdır. Kronik maruziyeti değerlendirmede kanda kurşun ve kadmiyum düzeyi belirlemek uygun bir yöntem değildir. Uzun süreli maruziyet belirlenmesinde kemik kurşun düzeyi biyogösterge olarak kullanıldığında, kortikal ve trabeklar kemikteki kurşunun sistolik kan basıncı ve hipertansiyonla pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Hu ve ark., 1996; Cheng ve ark., 2001).

Kurşun maruziyeti ve kardiyovasküler sonuçları olduğu ilk kez yaklaşık 130 yıl önce ortaya atılmasına rağmen hala henüz tam olarak açıklanamamıştır (Lorimer, 1886; Lancereaux, 1881).

Yapılan alışmalar kan kurşun düzeyi ile koroner kalp hastalıkları insidansı ve kardiyovasküler mortalite arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (Lustberg ve Silbergeld, 2002; Moller ve Kristensen, 1992).

Kurşunun kardiyovasküler etkilerini ortaya koymak amacı ile yapılan popülasyon çalışmalarında kan basıncı ve hipertansiyon konusuna odaklanılmıştır. Kandaki kurşun düzeyi ile kan basıncı ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere bugüne kadar yapılan araştırmalar toplam yaklaşık olarak 60.000 kişiyi

kapsamaktadır. Bu çalışmaların sonucunda kan kurşun düzeyi ile kan basıncı arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Kandaki kurşun düzeyi iki kat arttığında sistolik kan basıncı da anlamlı olarak yükselmektedir. Bu epidemiyolojik bağlantı birçok deneysel veri ve kanıtla EPA tarafından desteklenmiştir (U.S. EPA, 2006).

Kurşun maruziyeti; koroner kalp hastalıklarının yanısıra felç ve periferel arteriyel hastalıklar ile sol ventriküler hipertrofi ve kardiyak ritim değişiklikleri ile bağlantılıdır (Cheng ve ark., 1998; Menke ve ark., 2006; Schober ve ark., 2006).

Kurşun oksidatif stresi artırması yanında, aynı zamanda renin-anjiyotensin sistemini stimüle eder ve çözünebilir guanilat siklazın regülasyonunu bozar. Bu mekanizmalar vasküler tonusda ve periferel vasküler rezistansta artışa neden olur (Rodrigues-Iturbe ve ark., 2005; Farmand ve ark., 2005).

İçme suyuna 0.8-1 ppm arasında kurşun katılarak yapılan hayvan deneylerinde aterosklerozun indüklendiği görülmüştür (Minaii ve ark., 2002; Revis ve ark., 1981). İçme suyunda 0,5-10 µM kurşun bulunan bir başka hayvan deneyinde ise vasküler düz kas hücrelerinde ve fibroblastlarda proliferasyonun indüklendiği görülmüştür. Kurşunun aterosklerozdaki rolü kan basıncını artırması, renal fonksiyonda bozukluk, oksidatif stres indüklenmesi, inflamasyon ve endotelyal disfonksiyon ile ilintilidir (Fujiwara ve ark., 1995).

Mesleki maruziyette kurşunun etkilerini araştırmak amacı ile batarya, seramik ve boya fabrika işçileri ile rafineri ve maden işçilerini kapsayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada batarya fabrikasında çalışan işçilerin kan kurşun düzeyindeki artış ile sol ventrikül ağırlığında artma ve buna ek olarak sol ventriküler hipertrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon gözlenmiştir (Tepper ve ark., 2001). Polonya'da kurşuna maruz kalan çelik işçileri ile yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla, sol ventriküler ağırlığında artma, başka bir çalışmada ise diastolik fonksiyonda bozulma gözlenmiştir.(Kasperczyk ve ark., 2005; Beck ve Steinmetz-Beck, 2005). Çin'de, rafineri işçilerinde yapılan bir çalışmada kan kurşun düzeyi 50 µg/dL'den yüksek olan işçilerde, kan kurşun düzeyi

50 µg/dL'den düşük olan işçilere kıyasla, sol ventriküler duvarda kalınlaşma olduğu gözlenmiştir (Zou ve ark., 1995).

Kurşunun hipertansif etkisi kronik olarak yüksek dozda kurşuna maruz bırakılan laboratuvar hayvanlarında ve kronik olarak kurşuna maruz kalan işçilerle yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Yüksek dozda kronik kurşun maruziyetinin hipertansiyon gelişimine neden olması kurşun nefropatisinin sonucu olarak yorumlanmaktadır (ATSDR, 1999; EPA 2006).

Kadmiyumun endüstriyel alanlarda kullanımı son 50 yılda geçmiş yıllara oranla arttığı için çevresel kadmiyum maruziyeti de artmıştır. Fabrikalardan ve üretim tesislerinden atmosfere yayılan kadmiyumun, yağmur suyuna, toprağa, bitkilere ve bu bitkilerle beslenen hayvanlara geçerek besin zincirine katıldığı bilinmektedir. Sigara kullanımı da vücutta yüksek miktarda kadmiyum birikimine neden olmaktadır. Kadmiyum absorblandıktan sonra kana geçer ve farklı dokularda birikir; en yüksek olarak biriktiği dokular karaciğer ve böbrektir. Kadmiyumun insanlarda hipertansiyon gelişimine neden olduğu ilk kez Schroeder tarafından ortaya konulmuştur (1965). İlk hipotez oluşumu anti-hipertansif ilaçların kadmiyum, bakır ve çinko gibi geçiş metallere bağlanma eğilimi göstermesi ile ortaya atılmıştır. Daha sonraki aşamada ise, hipertansiyonda rolü olan böbrek dokusunda birikmesinden dolayı kadmiyum metali üzerine odaklanılmıştır. Ratlar ile yapılan çalışmalarda içme sularına 0,1 – 20 ppm aralığındaki konsantrasyonlarda kadmiyum katılan ratların sistolik ve diastolik kan basıncında yükselme gözlenmiştir. Havadaki kadmiyum düzeyi kömürü yakıt olarak kullanan fabrikaların çevresinde ve şehir çöplüklerindeki çöplerin yakılması ile artar. Ayrıca midye ve karaciğer-böbreğin besin olarak tüketilmesi de vücuttaki kadmiyum oranını artırır (ATSDR, 1999)

Kadmiyumun kardiyovasküler etkilerini değerlendiren bazı çalışmalar yapılmıştır. Ekolojik çalışmalarda hava, toprak ve suda kadmiyum düzeyi yüksek olan bölgelerde yaşayan bireylerde kardiyovasküler mortalite oranının yüksek olduğu bulunmuştur (Carroll, 1966; Houtman, 1993).

Yapılan iki ayrı çalışmada miyokardiyal infarksiyonu olan bireylerde kadmiyum miktarı kontrol grubundan yüksek çıkmıştır (Ponteva ve ark., 1979; Adamska-Dyniewska ve ark., 1982). Ancak Belçika'da yapılan epidemiyolojik bir başka çalışmada kan kadmiyum düzeyi ile kardiyovasküler hastalık görülme oranı arasında bir korelasyon bulunamamıştır (Staessen ve ark., 1996).

Yapılan birçok çalışmada sigara içen bireylerin böbrek, karaciğer, akciğer ve adipoz dokularında kadmiyum düzeyi, sigara içmeyen bireylerinkinden daha yüksek bulunmuştur. Bir adet sigara 2 µg kadmiyum içerir ve bu yüksek miktar inhalasyon ile vücuda girer. Yapılan birçok çalışmada sigara içen bireylerin kan kadmiyum düzeyleri sigara içmeyen bireylere göre yüksek bulunmuştur. Sigara içimi, koroner arteriyal hastalıklar ve periferal arteriyal hastalıkların gelişiminde risk faktörüdür. Sigara içimi ile antioksidan düzeyi arasında negatif korelasyon vardır. Sigara içimi ve renal fonksiyonlarda bozulma sonucu periferal arteriyal hastalıklarda artış olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (Lin ve ark., 2003; Tsiara ve ark., 2003; Clarke ve ark., 2003; Leskinen ve ark., 2004).

Bu bilgilerin ışığında yapılan çalışmada; kurşun ve kadmiyum metallerinin kalp hastalıklarının ve aterosklerozun oluşmasında etkili olması nedeni ile bu metallerin kalp dokusundaki düzeyleri belirlenerek bireylere ait diğer koşullar ile birlikte değerlendirilmiştir. Bireylerin kalp dokusundaki metal düzeylerinin cinsiyetlere göre değerlendirilmesi yapıldığında, ortalama kurşun düzeyi kadınlarda erkeklerden yüksek; kadmiyum düzeyi ise erkeklerde kadınlardan daha yüksek çıkmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Yaş bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde kurşun için anlamlı bir sonuç bulunmazken, kadmiyum için yaş ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş görülmüştür ( $p<0,05$ ). Yerleşim yerine göre yapılan istatistiksel değerlendirmede her iki metal düzeyi şehir içinde yaşayan bireylerde, şehir dışında yaşayan bireylere oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Sigara içen bireylerde kalp dokusundaki kurşun düzeyi ortalama olarak sigara içmeyen bireylerden yüksek çıkmış ancak istatistiksel olarak anlamlı seviyede

olmamıştır. Kadmiyum düzeyi ise sigara içen bireylerde içmeyenlere oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Beden kitle indeksi ve maruziyet açısından riskli mesleklere göre yapılan değerlendirmelerde kalp dokusunda kadmiyum ve kurşun için anlamlı istatistiksel veri elde edilememiştir ( $p>0,05$ ).

Geçiş metali olan bakır, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına katılan esansiyel bir elementtir. Diyetle alınan günlük miktar 1-2 mg olabilmektedir. İntestinal lümeden absorbe olduktan sonra albümin ve transküpreine bağlanarak önce karaciğere daha sonra böbreklere geçer. Diğer dokulara ise bakır bağlayıcı bir protein olan ve hepatositlerde üretilen serüloplazmin ile dağılır. Karaciğerin yanısıra, kalp, beyin, böbrek ve iskeletal kaslarda konsantrasyonu yüksektir. Sadece çok az bir kısmı serbest olarak bulunur (Linder ve ark., 1996).

Diyet ile alınan bakır miktarı ile dolaşımdaki bakır konsantrasyonu arasında tam bir korelasyon kurulamamakla beraber, güçlü bir homeostatik mekanizmanın dolaşımdaki bakır konsantrasyonunu belli bir aralıkta tuttuğu bilinmektedir (Turnlund, 1998).

Dolaşımdaki bakır konsantrasyonunu etkileyen birçok faktör vardır. Kadınlardaki bakır konsantrasyonunun erkeklerden daha yüksek bulunduğu çalışmalar vardır (Johnson ve ark., 1992; Milne ve Johnson, 1993).

Dolaşımdaki bakır konsantrasyonu yaş, beyaz kan hücrelerinin sayısı, sigara içimi, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü, sistolik kan basıncı, beden kitle indeksi, kontraseptif kullanımı ve östrojen takviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiği çalışmalar yapılmıştır (Vir ve Love, 1981; Hinks ve ark., 1983; Chilvers ve ark., 1985; Kant ve ark., 1989).

Serum bakır konsantrasyonu vücuttaki gerçek bakır durumunu tam olarak yansıtmayabilir. Serum ya da plazma bakır düzeyi; serüloplazmin, süperoksit

dismutaz ile veya saç, doku ve organlarda doğrudan bakır konsantrasyonuna bakılarak ölçülebilir (Lonnerdal, 1996).

Hamilelik, enfeksiyonlar, inflamasyon, romatoid artrit, dilate kardiyomiyopati, miyokardiyal infarksiyon gibi durumlar dolaşımdaki bakır konsantrasyonunu normalin 2-3 katı artırabilir. Proteinürik renal hastalıklar, parenteral alimentasyon, bypass, malabsorbif durumlar ve kortikostereoidler dolaşımdaki bakır konsantrasyonunu düşürebilmektedir (Solomons, 1986; Milne, 1998). Yapılan bu çalışmalara ek olarak NHANES II'de yapılan çalışmalarda serumdaki yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol konsantrasyonunun, serum bakır konsantrasyonu ile çok fazla değişmediği sonucuna varılmıştır (NHANESII, 1999).

Yapılan birkaç çalışmada bakır düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (Kromhout ve ark., 1985, Salonen ve ark., 1991). Bunların yanısıra serum bakır konsantrasyonu ile serum kolesterol konsantrasyonu, sigara içimi, kan basıncı, alkol kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi, plazma glukoz ve insulin konsantrasyonu arasında herhangi bir pozitif korelasyon bulunmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Kromhout ve ark., 1985, Fischer ve ark., 1990; Salonen ve ark., 1991).

Bakır, LDL proteinlerinin oksidasyonunda etkili *in vitro* katalizör ve pro-oksidandır; ve aterogenezde rol oynar (Esterbruer ve ark., 1992). Epidemiyolojik veriler serum serüloplazmin düzeyi ile iskemik kalp hastalıkları insidansı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir (Reunanen ve ark., 1992). Aynı zamanda Cu/Zn süperoksit dismutaz gibi metalloenzimler için de bir kofaktördür ve antioksidan savunma sisteminin devamlılığı için gereklidir (Johnson ve ark., 1992).

Koroner kalp hastalıklarının patojenezinde düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünün oksidasyonu ve serbest radikal oluşumu önemli bir rol oynar. Okside olmuş düşük yoğunluktaki lipoprotein kolesterolü yeni oluşmaya başlamış arteryal duvar lezyonlarının aterosklerotik plaklara dönüşmesine neden olur (Steinberg ve ark., 1989).

Bakır eksikliğinin neden olduğu kardiyovasküler hasar özellikle Cu/Zn SOD gibi antioksidanların normal aktivitesi ile azaltılır. Bakır eksikliği olan ratların kalp ve karaciğerlerinde glutatyon peroksidaz ve katalaz ile birlikte Cu/Zn SOD regülasyonunda değişme gözlenmiştir (Lai ve ark., 1995). Hiperkolesterolemi ve hepatik glutatyon konsantrasyonunda artış da tespit edilmiştir (Bunce, 1993). Genetik olarak bakır yetmezliği (Menkes hastalığı gibi) olan bireylerde ana arterler daha uzun ve dilatedir. Bunun sonucu olarak kırılma ve hemoraji gözlenir. Bakır eksikliği olan ve Menkes hastalıklı bireylerde arteryal duvarlarda değişiklik gözlenir; çözünebilen elastin ve bağlayıcı doku kollajeni artar (Klevay, 1990).

Yüksek bakır konsantrasyonunun koroner kalp hastalıkları ile ilgisi iki şekilde olduğu düşünölmektedir. Oksidasyon ve serbest radikal oluşumu aterogenezin iki önemli bölümüdür. Bakır aynı zamanda düşük yoğunluktaki lipoprotein kolesterolünü oksitler ve aterogenezi artırır (Heinecke ve ark., 1984).

Serbest radikaller trombosizi hızlandırıp, normal vazomotor regülasyonunu engelleyerek arteryal endotelyuma hasar verebilir ve aterogeneze katkıda bulunurlar (Fuster ve ark., 1992). Yapılan bir çok çalışma ile yüksek bakır konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalık riski arasında korelasyon olduğu ortaya konulmuştur (Kinsman ve ark., 1990; Singh ve ark., 1997; Jain ve Mohan, 1991; Niskanen ve ark., 1986; Salonen ve ark., 1991; Kok ve ark., 1988).

Kanada ve İngiltere’de yapılan iki otopsi çalışmasında iskemik kalp hastalığı olan bireylerin kalp kaslarındaki bakır konsantrasyonu kontrol grubundan düşük bulunmuştur (Anderson ve ark., 1975; Chipperfield ve Chipperfield, 1978).

Bakırın aterosklerozdaki rolü tartışmalıdır. İskemik kalp hastalığında bakır eksikliğinin, bakır fazlalığından daha çok risk oluşturduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Buna ek olarak bakır eksikliğinin kolesterol, glukoz toleransı ve anormal elektrokardiyografi gibi sonuçları da beraberinde getirdiğini gösteren çalışmalar da vardır (Klevay, 1989; Virtamo ve Huttunen, 1988).

İçme suyundaki bakır ve kardiyovasküler hastalıklar arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren bazı çalışmalar da vardır ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (Sharrett, 1979). Bununla beraber anjiyografi ile koroner arteriyal hastalığı olduğu tanımlanan 60 erkek birey ile yapılan bir çalışmada plazma bakır konsantrasyonu referans değerlerden çok farklı bulunmamıştır (Tiber ve ark., 1986). Yine koroner arter bypass ameliyatı olan 27 hasta ile yapılan bir başka çalışmada serum bakır konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunmuştur (Oster ve ark., 1989).

Serum amiloid A, serüloplazmin ve C-reaktif proteinler gibi akut faz reaktanlar, sedimentasyon hızı gibi faktörler koroner kalp hastalığı riskinde gösterge olarak kullanılmaktadır Bakır, aterogeneizde risk faktörü olmaktan çok bir risk göstergesi olarak da kullanılabilir (Liuzzo ve ark., 1994).

Bu bilgilerden yola çıkarak, otopsi kalp dokularında belirlenen bakır düzeyleri ile bireylere ait cinsiyet, beden kitle indeksi, riskli meslek ve yerleşim yeri bilgilerine göre yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak yaş artıkcça otopsi kalp dokusu örneklerine ait bakır düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Sigara içen bireylere ait kalp dokusu örneklerinde ise sigara içmeyen bireylere oranla bakır düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Çinko; protein, nükleik asit, karbonhidrat ve lipid metabolizmasına, hücre gelişimine ve proliferasyonuna ve gen ekspresyonunun regülasyonuna koenzim olarak katılır, bu fonksiyonlar ile kalbi de etkiler (Vallee ve Galdes, 1984).

Memelilerde normal fiziksel koşullarda metallothionein çoğunlukla çinkoya bağlanır. Ancak bakır ve kadmiyum konsantrasyonu fazla olursa çinko bu metallerle yer değiştirir. Metallothionein aynı zamanda çinko ve bakır deposu olarak görev yapar. Çinko kalpteki metallothionein ekspresyonunu artırır. Metallothioneinden çinko salınımı glutasyon (GSH) ve glutatyondisülfür (GSSG) ile ayarlanır. GSH, GSSG yokluğunda çinko salınımını inhibe eder. Ayrıca çinko salınımı lipid

peroksidasyonu da bastırır. Aşırı miktarda metalotiyonein içeren transgenik fare kalplerinde çinko konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Çinko güçlü bir antioksidandır ve Cu/Zn SOD eksikliği miyokardiyal apoptozise neden olur (Strassburger ve ark, 2005). Çinko eksikliği genellikle ileri yaşlarda görülür. Yapılan çalışmalarda kronik kardiyak bozukluk görülen bireylerde aynı zamanda çinko eksikliğinin de olduğu ve üriner çinko düzeylerinin kontrolden düşük çıktığı görülmüştür (Ripa ve ark., 1998; Golik ve ark., 1993; Gorelik ve ark., 2003). Anjiyotensin II antagonistleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri idrarla çinko atılımını artırır (Koren-Michowitz ve ark., 2005).

Çinko eksikliği, bakır ve demir düzeyi yükseldiğinde de ortaya çıkabilir. Çinko eksikliği olan ratlarla yapılan bir çalışmada dokulardaki demir seviyesinin yükselmesinden dolayı oksidatif hasar gözlenmiştir. Bakır seviyesinde düşme, çinko seviyesini ve serum kolesterolünü yükseltir. Bakır ve çinko seviyesindeki dengesizliğin kardiyovasküler kalp hastalıklarında etkili olduğu düşünülmektedir (DiSilvestro ve Blostein-Fujii, 1997). Ancak Tiber, 60 yetişkin kardiyovasküler kalp hastalığı olan birey ile yaptığı çalışmasında plazma bakır ve çinko düzeyi ile serum lipid ve lipoprotein düzeyleri arasında bir korelasyon bulamamıştır (Tiber ve ark., 1986).

Bypass ameliyatı olacak olan koroner kalp hastalıklı bireyler ile yapılan bir çalışmada, hastaların serum çinko düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır (Oster ve ark., 1989).

Çinko, ejeksiyon fraksiyonu ile pozitif korelasyon gösterir. Koşar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada idyopatik dilate kardiyomyopati de serum çinko düzeyi belirlenmiş ve sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunmuştur ancak bakır konsantrasyonu daha yüksek çıkmıştır (Koşar ve ark., 2006).

Daha önce yapılan diğer çalışmalarda idyopatik dilate kardiyomyopatik hastalarda serum çinko düzeyi ile kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Oster, 1993; Oster ve ark., 1993).

Çinkonun aterosklerozda koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir. Çinko biyomembranlar için esansiyeldir, membran yapısının ve fonksiyonunun devamlılığı için gereklidir. Vasküler endoteliumun metabolik fizyolojik dengesinin korunmasını sağladığından, antiaterojenik özelliğe sahiptir (Uza ve Vlaicu, 1989).

Yapılan çalışmada otopsi kalp dokusunda çinko düzeyi belirlenmiş; yaş, beden kitle indeksi, yerleşim yeri, sigara ve riskli meslek grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Sadece kadın bireylere ait kalp dokusundaki çinko düzeyi erkek bireylerden istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Günümüze kadar yapılan metal düzeyi belirleme çalışmalarının yanısıra metallerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalar da yapılmıştır. Örneğin kanda çinko ile kadmiyum arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Benzer fizikokimyasal özelliklerinden dolayı çinko ve kadmiyum birlikte taşınırlar ve metalotiyoneinlere bağlanırlar. Bu durum iki metalin akümülyasyonunu ve toksisitesini etkiler. Bazı çalışmalar böbrek korteksinde bakır ve çinko seviyesinin aynı oranda yükseldiğini göstermektedir (Piscator ve Lind, 1972).

Yapılan bir çalışmada 77 otopsi böbrek korteks örneğinde bakır ile çinko arasında korelasyon bulunmamış, ancak kadmiyum ve çinko arasında korelasyon bulunmuştur (Lopez-Artigues ve ark., 1995).

Bu bilgilerin ışığında kalp dokusunda iz elementlerle toksik metal düzeyleri arasındaki etkileşmeyi araştırmak amacı ile; Cu, Zn, Pb ve Cd düzeyleri arasındaki ilişki de değerlendirilmiş; çinko ve kurşun düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, Ankara Adli Tıp Kurumu'na gelen 125 ölüm vakasından otopside toplanan kalp dokusu örneklerinde, Cu, Zn, Pb ve Cd düzeylerinin belirlenmesi için AAS cihazı ile yöntem kuruldu ve metal düzeyleri belirlendi. Bireylere ait cinsiyet, yaş, yerleşim yeri, meslek ve sigara alışkanlığı bilgileri ile otopsi kalp dokusunda ölçülen metal düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Örneklerin boy ve kilo bilgilerinden beden kitle indeksi hesaplanarak metal birikimi ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Yapılan istatistikler sonucu erkeklerde kalp dokusundaki çinko düzeyinin kadınlardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bakır düzeyinde yaş ilerledikçe anlamlı azalma olduğu, kadmiyum içinse artış olduğu görüldü. Metal düzeyleri ile BKİ arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Yerleşim yerine göre yapılan değerlendirmede şehir merkezlerinde yaşayan bireylerin kalp dokusunda kurşun ve kadmiyum düzeylerinin köy ve ilçelerde yaşayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Riskli meslek grupları için değerlendirildiğinde kalp dokusunda metal düzeyinin herhangi bir şekilde değişmediği gözlendi. Sigara kullanan bireylere ait otopsi kalp dokusu örneklerinde bakır ve kadmiyum düzeyinin kullanmayanlara oranla anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi. Yapılan tüm istatistiklerde  $p < 0,05$  olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi. Metallerin birbirleri ile bağlantılı olarak değerlendirmesi yapıldığında çinko ile kurşun arasında negatif korelasyon belirlendi ve  $p < 0,01$  olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

Yapılan bu çalışma ile toplumumuzda genel olarak kalpte iz element ve toksik metal düzeyleri belirlenmiş olup, bu verilerin daha sonra yapılması planlanan ve bilinen metal maruziyeti olan yerleşim bölgelerinde yaşayan bireylerde, diğer değişkenlerle birlikte kalp dokusunda metal birikiminin kardiyovasküler hastalıklarda ne ölçüde rol oynadığının araştırılması amacıyla veri tabanı oluşturabileceği düşünülmüştür.

## ÖZET

### Otopsi Olgularında Alınan Kalp Dokusu Örneklerinde İz Element ve Toksik Metal Düzeyleri

Bu çalışmanın amacı, toksikolojik önemi olan ve çevrede yaygın olarak bulunan kadmiyum ve kurşun gibi metaller ile çinko ve bakır gibi esansiyel elementlerin otopsi olgularından alınan kalp dokusundaki düzeyinin belirlenmesidir.

Ankara Adli Tıp Kurumu'na gelen 125 ölüm vakasından toplanan otopsi kalp dokusu örnekleri, iz element ve toksik metal düzeyleri belirlenebilmesi amacıyla mikrodalga fırında nitrik asitle yakıldı. Toksik metaller olan kadmiyum ve kurşun düzeyini belirlemek için Grafit Fırınlı Atomik Absorbsiyon Spektrometresi, bakır ve çinko iz elementleri için Alevli Atomik Absorbsiyon Spektrometresi kullanıldı.

Kalp dokusunda bakır düzeyi ortalama  $14,93 \pm 0,33$  ppm, çinko düzeyi  $132,16 \pm 2,29$  ppm, kurşun düzeyi  $1374,80 \pm 221,00$  ppb ve kadmiyum düzeyi  $287,99 \pm 61,95$  ppb olarak ölçüldü. Örneklerle ait cinsiyet, yaş, BKİ, yerleşim yeri, meslek ve sigara alışkanlık bilgileri ile bulunan sonuçlar arasındaki korelasyon SPSS 15.0 istatistik programı ile değerlendirildi.

Metal düzeyleri ile cinsiyet arasındaki korelasyonu belirlemek için yapılan istatistikler sonucu erkeklerde çinko düzeyinin kadınlardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Metallerden bakır için yaş ilerledikçe anlamlı azalma olduğu, kadmiyum içinse artış olduğu görüldü. Metal düzeyleri ile BKİ arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Yerleşim yerine göre yapılan değerlendirmede şehir merkezlerinde yaşamış bireylere ait kalp dokusu örneklerinde kurşun ve kadmiyum düzeylerinin köy ve ilçelerde yaşayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Riskli meslek grupları için değerlendirildiğinde kalp dokusunda metal düzeyinin herhangi bir şekilde değişmediği gözlemlendi. Sigara kullanan bireylere ait otopsi kalp dokusu örneklerinde bakır ve kadmiyum düzeyinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Sadece  $p < 0,05$  olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Metallerin birbirlerine göre değerlendirmesi yapıldığında çinko ile kurşun arasında negatif korelasyon belirlendi ( $p < 0,01$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Bakır, Çinko, Kurşun, Kadmiyum, Kalp Dokusu, Otopsi, Sigara, AAS

## SUMMARY

### **Trace Element and Toxic Metal Levels in Heart Tissue Samples of Autopsy Cases.**

The aim of this study was to determine the level of most abundant metals like cadmium and lead which have toxicological importance and trace elements; zinc and copper in the heart tissues of the autopsy cases.

Trace elements and toxic metal levels were determined in the heart tissues of the 125 autopsy cases. Heart tissue samples were ignited in microwave oven with nitric acid before the analysis. Lead and cadmium toxic metals were analyzed by Graphite Furnace Atomic Spectrometry, copper and zinc trace elements were analyzed by Flame Atomic Absorption Spectrometry.

Average value of copper level in heart tissue was found as  $14,93 \pm 0,33$  ppm, zinc was found as  $132,16 \pm 2,29$  ppm, lead was found as  $1374,80 \pm 221,00$  ppb and cadmium was found as  $287,99 \pm 61,95$  ppb. The correlation of the results with individual informations was assessed by SPSS 15.0 statistical programme.

As a result of the statistical assessment of metal levels by sex, zinc levels in men were found greater than in women. There was a significant increase in cadmium level with age and significant decrease in copper levels with age. There was significant increase in lead and cadmium levels in city dwellers than in rural areas. There was no correlation found between metal levels with BMI values and risky occupation. Significant increase in copper and cadmium levels were observed of smokers' heart tissues. These results were given statistically significant for  $p < 0,05$ . Negative correlation between zinc and lead levels were also observed and  $p < 0,01$  was accepted as significant.

**Key Words:** Copper, Zinc, Lead, Cadmium, Heart Tissue, Autopsy, Smoking, AAS

## KAYNAKLAR

- ABRAHAM, D., HOFBAUER, R., SCHAFER, R., BLUMER, R., PAULUS, P., (2000a). Zinc supplementation on the development of cardiovascular disease in the elderly. *J. Nutr. Elderly.*, **8**:49-57.
- ABRAHAM, D., HOFBAUER, R., SCHÄFER, R., BLUMER, R., PAULUS, P., MIKSOVSKY, A., TRAXLER., H., KOCHER, A., AHARINEJAD, S. (2000b). Selective downregulation of VEGF-A(165), VEGF-R(1), and decreased capillary density in patients with dilative but not ischemic cardiomyopathy. *Circ. Res. Oct.*, **87(8)**:644-7.
- ADAMSKA-DYNIIEWSKA, H., BALA, T., FLORCZAK, H. (1982). Blood cadmium in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. *Cor. Vasa.*, **24**:441-447.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1999). Toxicological Profile for Cadmium. U.S. Department of Health and Human Services. *Public Health Service (ATSDR)*.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2005). Toxicological profile for lead. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, pp: 63.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (ATSDR) (1999). Toxicological Profile for Lead. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ALFVEN, T., JARUP, L., ELINDER, C.G. (2002). Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ. Health Perspect.*, **110**:699-702.
- ALLEN, T.M., MANOLI, A.I.I., LAMONT, R.L. (1982). Skeletal changes associated with copper deficiency. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **168**: 206-210.
- AL-OTHMAN, A.A., ROSENSTEIN, F., LEI, K.Y. (1992). Copper deficiency alters plasma pool size, percent composition and concentration of lipoprotein components in rats. *J. Nutr.*, **122**:1199-1204.
- AMES, B.N. (2004). A role for supplements in optimizing health: the metabolic tune-up. *Arch. Biochem. Biophys.*, **423**:227-234.
- AMES, B.N. (2004b). Delaying the mitochondrial decay of aging. *Ann N Y Acad. Sci.*, **1019**:406-411.
- ANDERSON, T.W., NERI, L.C., SCHREIBER, G.B. (1975). Ischaemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium. *Can. Med. Assoc. J.* **113**:199-203.
- ANDREWS, G.K. (2001). Cellular zinc sensors: MTF-1 regulation of gene expression. *Biomet.*, **14**:223-237.
- AOKI, A., HOFFER, A.P. (1978). Reexamination of the lesions in rat testis caused by cadmium. *Biol. Reprod.*, **18 (4)**: 579-591.

- ARAYA, M., OLIVARES, M., PIZARRO, F., GONZÁLEZ, M., SPEISKY, H., UAUY, R. (2003). Copper exposure and potential biomarkers of copper metabolism. *Biometal.*, **16(1)**:199-204.
- ARREDONDO, M., MARTINEZ, R., NUNEZ, M.T., RUZ, M., OLIVARES, M. (2006). Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc. *Biol.Res.*, **39**: 95–102.
- ARREDONDO, M., MUNOZ, P., MURA, C.V., NUNEZ, M.T. (2003). DMT1, a physiologically relevant apical Cu1 transporter of intestinal cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **284**:1525–1530.
- ARRESE, M., ANANTHANANARAYANAN, M., SUCHY, FJ. (1998) Hepatobiliary transport: molecular mechanisms of development and cholestasis. *Ped. Res.*, **44**:141-147.
- ATAMNA, H. (2004). Heme, iron, and the mitochondrial decay of ageing. *Ageing Res. Rev.* **3**:303–318.
- AIUTO, L.T., POWELL, S.R. (1995) Characterization of the anti-arrhythmic effect of the trace element zinc and its potential relationship to inhibition of oxidative stress. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **8**:173
- BANNON, D.I., ABOUNADER, R., LEES, P.S.J., BRESSLER, J.P. (2003). Effect of DMT1 knockdown on iron, cadmium, and lead uptake in Caco-2 cells. *Cell Physiol.* **284**: 44– 50
- BARCELOUX, D.G . (1999). Copper. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **37**:217– 230
- BARLTROP, D., KHOO, H.E. (1975). The influence of nutritional factors on lead absorption. *Postgrad. Med. J.*, **51**:795-800.
- BARLTROP, D., MEEK, F. (1979). Effect of particle size on lead absorption from the gut. *Arch. Environ. Health.*, **34**:280-285.
- BARROW, L. TANNER, M.S. (1988). Copper distribution among serum proteins in paediatric liver disorder and malignancies. *Eur. J. Clin. Invest.*, **18**: 555–560.
- BARRY P.S. (1975). A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br. J. Ind. Med.*, **32**:119-139.
- BARTON, J.C., (1984). Active transport of lead-210 by everted segments of rat duodenum. *Am. J. Physiol.* **247**: 193– 198.
- BATUMAN, V. (1993). Lead nephropathy, gout, and hypertension. *Am. J. Med. Sci.*, **305**:241–247.
- BAUERSACHS, J., SCHAFER, A. (2004). Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Vasc. Pharm.*, **2 (2)**:115–124.
- BAZZONI, G., DEJANA, E. (2004). Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physi. Rev.*, **84 (3)**: 869–901.

- BECK, B., STEINMETZ-BECK, A. (2005). Echocardiographic evaluation of left ventricular function in persons with chronic professional exposure to lead. *Adv. Clin. Exp. Med.*, **14**:905–915.
- BELL, R.R., NONAVINAKERE, V.K., SOLIMAN, M.R. (2000). Intratracheal exposure of the guinea pig lung to cadmium and/or selenium: a histological evaluation. *Tox. Lett.*, **114 (1–3)**: 101–109.
- BERGLUND, M., AKESSON, A., NERMELL, B., VAHTER, M. (1994). Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.*, **102**:1058–1066.
- BERKOWITZ, M. (1995). Survey of New Jersey schools and day care centers for lead in plumbing solder. Identification of lead solder and prevention of exposure to drinking water contaminated with lead from plumbing solder. *Environ. Res.*, **71**:55–59.
- BETTGER, W.J., O'DELL, BL. (1981). A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. *Life Sci.*, **28**:1425
- BIELLI, P., CALABRESE, L. (2002). Structure to function relationships in ceruloplasmin: a 'moonlighting' protein. *Cell Mol. Life Sci.*, **59(9)**:1413–27
- BILGEN, I., ONER, G., EDREMITLIOGLU, M., ALKAN, Z., CIRRIK, S. (2003). Involvement of cholinceptors in cadmium-induced endothelial dysfunction. *J. Bas. Clin. l Physi. Pharm.*, **14 (1)**: 55–76.
- BOBILYA, D.J., BRISKE-ANDERSON, M., JOHNSON, L.K. (1991). Zinc Exchange by endothelial cells in culture. *J. Nutr. Biochem.*, **2**:565.
- BOBILYA, D.J., BRISKE-ANDERSON, M., REEVES P.G. (1992). Zinc transport into endothelial cells is a facilitated process. *J. Cell Physiol.*, **151**:1.
- BOBILYA, D.J., BRISKE-ANDERSON, M., REEVES P.G. (1993). Ligands influence Zn transport into cultured endothelial cells. *Proc. Exp. Biol. Med.* **202**:159.
- BOGDEN, J.D. (2004). Influence of zinc on immunity in the elderly. *J. Nutr. Health Aging.*, **8**:48–54
- BOGDEN, J.D., GERTNER, S.B., CHRISTAKOS, S., KEMP, F.W., YANG, Z., KATZ, S.R., CHU, C. (1992) . Dietary calcium modified concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J. Nutr.*, **122**: 1351– 1360.
- BOISSOMIEAULT, G.A., HENNIG, B., WANG, Y. (1991). Effect of oxysterolenriched low density lipoprotein on endothelial barrier function in culture. *Ann. Nutr. Metab.*, **35**:226
- BOLANOWSKA, W. (1968). Distribution and excretion of triethyllead in rats. *Br. J. Ind. Med.*, **25**:203–208.
- BOUSHEY, C.J., BERESFORD, S.A., OMENN, G.S. (1995). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.*, **274**:1049–57.

- BRANDMAN, A., ESKENAZI, B., SUTTON, P., ATHANASOULIS, M., GOLDMAN, L.R. (2001). Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environ. Health Perspect.*, **109**: 1079–1084.
- BRAY TM, BETTGER WJ. (1990). The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Rad. Biol. Med.*, **8**:281
- BRESSLER, J.P., GOLDSTEIN G.W. (1991). Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem. Pharm.*, **41**:479- 484.
- BRIDGES, C.C., ZALUPS, R.K. (2005). Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Tox. Appl. Pharm.*, **204**: 274–308
- BROWN, K.H., PEERSON, J.M., RIVERA, J., ALLEN, L.H. (2002). Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, **75**:1062–1071
- BUCHET, J.P., LAUWERYS, R., ROELS, H. (1990). Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, **336**:699-702.
- BUNCE, G. E. (1993). Hypercholesterolemia of copper deficiency is linked to glutathione metabolism and regulation of hepatic HMG CoA reductase. *Nufr. Rec.*, **51**:305-307.
- BUNK, M.J., DNISTRAN, A.M., SCHWARTZ ,M.K. (1989), . Dietary zinc deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E. *Proc. Sot. Exp. Biol. Med.*, **190**:379
- BUNKER, V.W., HINKS, L.J., LAWSON, M.S., CLAYTON, B.E. (1984). Assessment of zinc and copper status of healthy elderly people using metabolic balance studies and measurement of leukocyte concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.*, **40**:1096-1102.
- BUSH, J.V., MOYER, P.T., BATTS, K.P., PARISI, J.E (1995). Essential and Toxic Element concentration in fresh and formalin-fixed human autopsy tissues. *Clin. Chem.*, **41**: 284-294.
- BUZARD, G.S., KASPRZAK, K.S. (2000). Possible roles of nitric oxide and redox cell signaling in metal-induced toxicity and carcinogenesis: a review. *Journal of Environmental Pathology, Tox. Onco.*, **19 (3)**: 179–199.
- CALERO, M., SAMPALO, A., MILLAN, J.E., FREIRE, J., SENRA, A., ZAMORA, E. (1989). Changes in plasma renin activity and aldosterone induced by progressively increasing zinc sulphate administration in normotensive individuals. *Med. Clin.*, **92**:729-732
- CAROL, T., WALSH, I., HAROLD, H., SANDSTEAD, ANANDA, S., PRASAD, A.L., PAUL D., PAMELA J. (1994). Zinc: Health Effects and Research Priorities for the 1990s. *Environ. Health Perspect.*, **102**:5-46
- CAROLA, R., HARLEY, J.P., NOBACK, J.R. (1992). *Human Anatomu*. McGraw-Hill, New York.
- CARROLL, R.E. (1966). The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease death rates. *JAMA.*, **198**:267–269.

- CASALINO, E., CALZARETTI, G., SBLANO, C., LANDRISCINA, C. (2002). Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Tox.*, **179**:37-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. Plan and operation of the NHANES II Mortality Study 1992. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1999. (DHHS publication no. (PHS) 99-1314).
- CHAIR, J., TALWALKAR, R., MCCLAIN, C.L. (1995). Selective removal of zinc from cell culture media. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **7**:143.
- CHANDRA, R.K. (1984). Excessive intake of zinc impairs immune response. *JAMA*, **252**:1443-1446.
- CHANDRA, R.K. (2004). Impact of nutritional status and nutrient supplements on immune responses and incidence of infection in older individuals. *Ageing Res. Rev.*, **3**:91-104.
- CHEN, M.L., FAILLA, M.L. (1988). Metallothionein metabolism in the liver and kidney of the streptozotocin-diabetic rat. *Comp. Biochem. Physiol.*, **90**:439-445.
- CHEN, G., ZHAO, L., BAO, S., CONG, T. (2006). Effects of different proteins on the metabolism of Zn, Cu, Fe, and Mn in rats. *Biol. Trace. Elem. Res.*, **113(2)**:165-75.
- CHENG, Y., SCHWARTZ, J., SPARROW, D., ARO, A., WEISS, S.T., HU, H. (2001). Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *Am. J. Epidemiol.*, **153**:164-171.
- CHENG, Y., SCHWARTZ, J., VOKONAS, P.S., WEISS, S.T., ARO, A., HU, H. (1998). Electrocardiographic conduction disturbances in association with low-level lead exposure (the Normative Aging Study). *Am. J. Cardiol.*, **82**:594-599.
- CHILVERS, D.C., JONES, M.M., SELBY, P.L (1985). Effects of oral ethinyl oestradiol and norethisterone on plasma copper and zinc complexes in post-menopausal women. *Horm. Metab. Res.*, **17**: 532-535.
- CHIPPERFIELD, B., CHIPPERFIELD, J.R. (1978). Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. *Am. Heart J.*, **95**:732-737.
- CHVAPIL, M., OWEN, J.A. (1977). Effect of zinc on acute and chronic isoproterenol induced heart injury. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **9**:151-159.
- CLARKE, R., LEWINGTON, S., LANDRAY, M. (2003). Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.*, **84**:131-133.
- CORDANO, A. (1998). Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am. J. Clin. Nutr.*, (Suppl. 5) **67**:1012-1016.
- CORDANO, A., BAERTL, J.M., GRAHAM, G.G. (1964). Copper deficiency in infancy. *Pediat.*, **34**:324-336.
- COX, D.W , MOORE, S.D. (2002) Copper transporting P-type ATPases and human disease. *J. Bioenerg. Biomembr.*, **34**: 333-338.

- CUEVAS, L.E., KOYANAGI, A. (2005). Zinc and infection: a review. *Ann. Trop. Paediatr.* **25**:149–160
- CZERWINSKI, A.W., CLARK, M., SERAFETINIDES, E.A., PERRIER, C., HUBER W. (1974). Safety and efficacy of zinc sulfate in geriatric patients. *Clin. Pharm. Ther.*, **15**:436-441.
- D'HAESE, P.C., COUTTENYE, M.M., LAMBERTS, L.V. (1999). Aluminum, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients. *Clin. Chem.*, **45**:1548–56.
- DANCIS, A., YUAN, D.S., HAILE, D., EIDE, D., MOEHLE, C. (1994). Molecular characterization of a copper transport protein in *S. cerevisiae*: an unexpected role for copper in iron transport. *Cell.*, **76**:393–402.
- DANZEISEN, R., ARAYA, M., HARRISON, B., KEEN, C., SOLIOZ, M., THIELE, D., MCARDLE, H.J. (2007). How reliable and robust are current biomarkers for copper status? *Br. J. Nutr.* **98**(4):676-683
- DAVIGNON, J., GANZ, P. (2004). Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* (23 Suppl 1) **109**: 327-332.
- DAVIS, J.M. (1990). Risk assessment of the developmental neurotoxicity of lead. *Neurotox.*, **11**:285-291.
- DEMONTIS, M.P., VARONI, M.V., VOLPE, A.R. (1998). Role of nitric oxide synthase inhibition in the acute hypertensive response to intracerebroventricular cadmium. *Br. J. Pharmacol.*, **123**:129–135.
- DI CORLETO, P.E., CHISOLM, G.M. (1986). Participation of the endothelium in the development of the atherosclerotic plaque. *Prog. Lipid Res.*, **25**:365
- DING, Y., GONICK, H.C., VAZIRI, N.D. (2000). Lead promotes hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in cultured aortic endothelial cells. *Am. J. Hypertens.*, **13**:552–555.
- DISILVESTRO, R.A., BLOSTEIN-FUJII, A. (1997). Moderate zinc deficiency in rats enhances lipoprotein oxidation in vitro. *FreeRadic. Biol. Med.*, **22**:739–742.
- DONG, W., SIMEONOVA, P.P., GALLUCCI, R. (1998). Toxic metals stimulate inflammatory cytokines in hepatocytes through oxidative stress mechanisms. *Tox. Appl. Pharm.*, **151**:359- 366.
- DRISCOLL, K.E., MAURER, J.K., POYNTER, J., HIGGINS, J., ASQUITH, T., MILLER, N.S. (1992). Stimulation of rat alveolar macrophage fibronectin release in a cadmium chloride model of lung injury and fibrosis. *Tox. Appl. Pharm.*, **116** (1):30–37.
- DUDLEY, R.E., GAMMAL, L.M., KLAASSEN, C.D. (1985). Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: likely role of hepatic cadmium–metallothionein in nephrotoxicity. *Tox. Appl. Pharm.*, **77**(3): 414–426.

- EATON-EVANS, J., MCLLRATH, E.M., JACKSON, W.E., MCCARTNEY, H., STRAIN, J.J. (1996). Copper supplementation and the maintenance of bone mineral density in middle-aged women. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **9**:87–94.
- EJNIK, J., ROBINSON J., ZHU J., FORSTERLING H., SHAW C.F., PETERING D.H. (2002). Folding pathway of apo-metallothionein induced by  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  and  $Co^{2+}$ . *J. Inorg. Biochem.*, **88**:144–152
- ELINDER, C.G., KJELLSTROM, T., LIND, B. (1983). Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased. *Environ. Res.*, **32**:220-227.
- ELINDER, C.G., LIND, B., KJELLSTROM, T. (1976). Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch. Environ. Health*, **31**:292-302.
- ENDRE, L., BECK, F.W., PRASAD, A. (1990). The role of zinc in human health. *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **3**:337-375.
- Environmental Protection Agency, (EPA), (1989). Supplement to the 2086 EPA air quality criteria for lead. Vol. 1, Addendum. U.S. *Office of Health and Environmental Assessment*, Washington, D.C. EPA/600/8-89/049A,
- ERCAL, N., GURER-ORHAN, H., AYKIN-BURNS, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.*, **1**:529-539.
- ESTERBAUER, H., GEBICK, J., PUHL, H., JÜRGENS, B. (1992) The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad. Biol. Med.*, **13**:341-390.
- EVANS, D.H., WEINGARTEN, K. (1989). The effect of cadmium and other metals on vascular smooth muscle of the dogfish shark, *Squalus acanthias*. *Tox.*, **61**:275-281.
- EVANS, J.C., HUDDLER, D.P., JIRACEK, J. (2002). Betaine-homocysteine methyltransferase: zinc in a distorted barrel. *Struct.*, **10**:1159–1171.
- FAINTUCH, J., FAINTUCH, J.J., TOLEDO, M., NAZARIO, G., MACHADO, M.C.C., RAIA, A.A. (1978). Hyperamylasemia associated with zinc overdose during parenteral nutrition. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, **2**:640-645.
- FANNING, D. (1988). A mortality study of lead workers, 1926-1985. *Arch. Environ. Health.*, **43**:247-251.
- FARMAND, F., EHDAIE, A., ROBERTS, C.K., SINDHU, R.K. (2005). Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase. *Environ. Res.*, **98**:33–39.
- FENDE, P.L., NIEWENHUIS, R.J. (1977). An electron microscopic study of the effects of cadmium chloride on cryptorchid testes of the rat. *Biol. Reprod.*, **16**(3):298–305.

- FEILLET-COUDRAY, C., COUDRAY, C., BAYLE, D., ROCK, E., RAYSSIGUIER, Y., MAZUR, A. (2000). Response of diamine oxidase and other plasma copper biomarkers to various dietary copper intakes in the rat and evaluation of copper absorption with a stable isotope. *Br. J. Nutr.*, **83**(5):561-8.
- FENECH, M. (2002). Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). *Food Chem. Toxicol.*, **40**:1113–1117.
- FIELDING, C.J. (1981). The endothelium, triglyceride-rich lipoproteins, and atherosclerosis. Insights from cell biology and lipid metabolism. *Diabet.*, **30**:19.
- FISCHER, P.W.F., L'ABBE, M.R. (1990). Giroux MR. Effects of age, smoking, drinking, exercise, and estrogen use on indices of copper status in healthy adults. *Nutr. Res.*, **10**:1081-1090.
- FLAVAHAN, N.A. (1992). Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. *Circul.*, **85**:1927
- FLORIS, G., MEDDA, R., PADIGLIA, A. (2000). The physiopathological significance of caeruloplasmin. *Biochem. Pharmacol.*, **60**:1735–1741.
- FORD, E.S. (2000). Serum copper concentration and coronary heart disease among U.S. adults. *Am. J. Epidemiol.*, **151**(12):1182-1188.
- FOULKES, E.C. (1978). Renal tubular transport of cadmium–metallothionein. *Tox. Appl. Pharm.*, **45** (2): 505–512.
- FOWLER, B.A. (1978). General subcellular effects of lead, mercury, cadmium, and arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **22**:37-41.
- FOX, P.L., MAZUMDER, B., EHRENWALD, E. (2000). Caeruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic. Biol. Med.*, **28**:1735–1744.
- FOX, PL, MUKHOPADHYAY, C., EHRENWALD, E. (1995). Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human caeruloplasmin. *Life Sci.*, **56**:1749–1758.
- FOX, S. (1988). Nutritional factors that may influence bioavailability of cadmium. *J. Environ. Qual.*, **17**:175-180.
- FRAKER, P.J., KING, LE. (2004). Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu. Rev. Nutr.*, **24**:277–298
- FRAKER, P.J.,(2005). Roles for cell death in zinc deficiency. *J Nutr*, **135**:359–362.
- FREEDMAN, J.H., CIRIOLO, M.R., PEISACH, J. (1989) The role of glutathione in copper metabolism and toxicity. *J. Biol. Chem.*, **264**:5598–605.
- FUJIWARA, Y., KAJI, T., YAMAMOTO, C., SAKAMOTO, M., KOZUKA, H. (1995). Stimulatory effect of lead on the proliferation of cultured vascular smooth-muscle cells. *Toxicol.* **98**:105–10.
- FUJIWARA, Y., WATANABE, S., KAJI, T. (1998). Promotion of cultured vascular smooth muscle cell proliferation by low levels of cadmium. *Tox. Lett.*, **94** (3): 175–180.

- FUSTER, V., BADIMON, L., BADIMON, J.J. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, **326**:242-250.
- GABBIANI, G., BADONNEL, M.C., MATHEWSON, S.M., RYAN, G.B. (1974). Acute cadmium intoxication. Early selective lesions of endothelial clefts. *Labo. Invest.*, **30(6)**:686-695.
- GANSS, B., JHEON, A. (2004). Zinc finger transcription factors in skeletal development. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, **15**:282-297
- GLENN, B.S., STEWART, W.F., LINKS, J.M., TODD, A.C., SCHWARTZ, B.S. (2003). The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiol.*, **14**:30-36.
- GOFORTH, J., VIVAS, E., LIU, N., ASKARY, H.S., LO, L.S.L., LINDER, M.C., (2001). Correspondence between rat transcuprein and human alpha-2- macroglobulin in copper binding. *FASEB* , :15.
- GOLIK, A., COHEN, N., RAMOT, Y. (1993). Type II diabetes mellitus, congestive cardiac failure, and zinc metabolism. *Biol. Trace Elem. Res.*, **39**:171-175.
- GOLLAN, J.L., GOLLAN T.J. (1998) Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J. Hepatol.* **28**:28-36.
- GORELIK, O., ALMOZNINO-SARAFIAN, D., FEDER, I., WACHSMAN, O., ALON, I., LITVINJUK, V., ROSHOVSKY, M., MODAI, D., COHEN, N. (2003). Dietary intake of various nutrients in older patients with congestive heart failure. *Cardiol.*, **99**:177-181
- GOYER, R.A. (1995). Nutrition and metal toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**:646-650
- GOYER, R.A. (1997). Toxic and essential metal interactions. *Ann. Rev. Nutr.*, **17**:37-50.
- GOYER, R.A., CHERIAN, M.G. (1992). Role of metallothionein in human placenta and rats exposed to cadmium. In: Nordberg GE, Herber RF, Alessio L, Cadmium in the Human Environment. *Tox. Carcin. IARC.*,:199-210.
- GOYER, R.A., CHERIAN, M.G., JONES, M.M. (1995). Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals. *Environ. Health Perspect.*, **103**:1048-52.
- GRABOWSKA-MASLANKA, A., JANIK, A., CHLAP, Z., SZUPERSKA-OCETKIEWICZ, A., SLAWINSKI, M., GRYLEWSKI, R.J., KORBUT, R.,(1998). Influence of cadmium intoxication on thromboresistance of vascular endothelium in rabbits. *J. Physi. Pharm.*, **49 (1)**: 61-69.
- GRUENHEID, S., CELLIER, M., VIDAL, S., GROS, P. (1995). Identification and characterization of a second mouse Nramp gene. *Genomics.*, **25**:514- 525.
- GRUNGREIFF, K. (2002). Zinc in liver disease. *J. Trace Elem. Exp. Med.* **15**:67-78.
- GUNN, S.A., GOULD, T.C., ANDERSON, W.A.D. (1961). Zinc protection against cadmium injury to rat testis. *Arch. Path.*, **71**: 274-281.

- GUNSHIN, H., MACKENZIE, B., BERGER, U.V., GUNSHIN, Y., ROMERO, M.F., BORON, W.F., NUSSBERGER, S., GOLLAN, J.L., HEDIGER, M.A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Natur.*, **388**:482–488.
- HALE, W.E., MAY, F.E., THOMAS, R.G., MOORE, M.T., STEWART, R.B. (1988). Effect of zinc supplementation on the development of cardiovascular disease in the elderly. *J. Nutr. Elder.*, **8(2)**:49-57.
- HAMBIDGE, M., KREBS, N.F. (2001). Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements. *Annu. Rev. Nutr.*, **21**:429–452
- HAQ F, MAHONEY M, KOROPATNICK J. (2003). Signaling events for metallothionein induction. *Mutat Res.*, **533(1-2)**:211-26.
- HARRIS, E.D. (2004). A requirement for copper in angiogenesis. *Nutr. Rev.*, **60**:60–64.
- HARRIS, Z.L., GITLIN, J.D. (1996 ). Genetic and molecular basis for copper toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, **63(5)**:836-841.
- HARZER, G., KAUER, H. (1982). Binding of zinc to casein. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**:981-990.
- HARVEY, L.J., MAJSAK-NEWMAN, G., DAINTY, J.R., LEWIS, D.J., LANGFORD, N.J., CREWS, H.M., FAIRWEATHER-TAIT, S.J. (2003). Adaptive responses in men fed low- and high-copper diets. *Br. J. Nutr.*, **90(1)**:161-8.
- HATANO, R., EBARA, M., FUKUDA, H., YOSHIKAWA, M., SUGIURA, N., KONDO, F., YUKAWA, M., SAISHO, H. (2000). Accumulation of copper in the liver and hepatic injury in chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **15**:786–791
- HAWK, S.N., URIU-HARE, J.Y., DASTON, G.P., JANKOWSKI, M.A., KWIK- URIBE, C., RUCKER, R.B., KEEN, C.L. (1998). Rat embryos cultured under copper-deficient conditions develop abnormally and are characterized by an impaired oxidant defense system. *Teratol.*, **57**:310–320.
- HEINECKE, J.W., ROSEN., H., CHAIT, A. (1984). Iron and copper promotemodification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J. Clin. Invest.*, **74**:1890-1894.
- HELLMAN, N., GITLIN, J.D. (2002). Ceruloplasmin metabolism and function. *Ann Rev Nutr.*, **22**:439-458.
- HENKEL, G., KREBS, B. (2004). Metallothioneins: zinc, cadmium, mercury, and copper thiolates and selenolates mimicking protein active site features—structural aspects and biological implications. *Chem. Rev.*, **104**:801–824.
- HENNIG, B, WANG, Y, RAMASAMY, S. (1992)., Zinc deficiency alters barrier function of cultured porcine endothelial cells. *J Nutr.*, **122**:124.
- HENNIG, B., MCCLAIN, C.J., WANG, Y. (1990). Zinc protects against linoleic acid-induced disruption of endothelial barrier function in culture. *J. Am. Coll. Nutr.*, **9**:535

- HENNIG, B., BOISSONNEAULT G.A. (1987). Cholestan-3P,5a,diol decreases barrier function of cultured endothelial cell monolayers. *Atheroscl.*, **68**:255
- HENNIG, B., TOBOREK, M., CADER, A.A. (1994). Nutrition, endothelial cell metabolism and atherosclerosis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **34**:253
- HENNIG, B., TOBOREK, M., MCCLAIN, C.J. (1996). Antiatherogenic properties of zinc: implications in endothelial cell metabolism. *Nutrit.* **12(10)**:711-7.
- HERNANDEZ, M., MACIA, M. (1996). Free peripheral sulfhydryl groups, CD11/ CD18 integrins, and calcium are required in the cadmium and nickel enhancement of human-polymorphonuclear leukocyte adherence. *Arch. Environ. Contam. Tox.*, **30(4)**:437-443.
- HETIG, B., WANG, Y., RAMASAMY, S. (1993). Zinc protects against tumor necrosis factor-induced disruption of porcine endothelial cell monolayer integrity. *J Nutr.*, **123**: 1003.
- HING, S.A., LEI, K.Y. (1991). Copper deficiency and hyperlipoproteinemia induced by a tetramine cupruretic agent in rabbits. *Biol. Trace Elem. Res.*, **28**:195-211.
- HINKS, L.J., CLAYTON, B.E., LLOYD, R.S. (1983). Zinc and copper concentrations in leucocytes and erythrocytes in healthy adults and the effect of oral contraceptives. *J. Clin. Pathol.*, **36**:1016-1021.
- HOEY, M.J. (1966). The effects of metallic salts on the histology and functioning of the rat testis. *J. Reprod. Fert.*, **12(3)**:461-472.
- HOFFMAN, H.N., PHYLLISKY, R.L., FLEMING, C.R. (1988). Zinc induced copper deficiency. *Gastroent.*, **94**:508-512
- HOLTZMAN, D., DEVRIES, C., NGUYEN, H. (1984). Maturation of resistance to lead encephalopathy: cellular and subcellular mechanisms. *Neurotox.*, **5**:97-124.
- HOOPER, P.L., VISCONTI, L., GARRY, P.J., JOHNSON, G.E. (1980). Zinc lowers high density-lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA*, **244**:1960-1961.
- HOUTMAN, J.P. (1993). Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci. Tox. Environ.*, **138(1-3)**:31-36.
- HU, H. (2000). Exposure to metals. *Prim. Care.*, **27**:983-996.
- HU, H., ARO, A., PAYTON, M., KORRICK, S., SPARROW, D., WEISS, S.T. (1996). The relationship of bone and blood lead to hypertension. The Normative Aging Study. *JAMA.*, **275**:1171-1176.
- HUNTER, G.C., DUBICK, M.A., KEEN, C.L. (1991). Effects of hypertension on aortic antioxidant status in human abdominal aneurysmal and occlusive disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **196**:273
- ISKRA, M., PATELSKI, J., MAJEWSKI, W. (1993). Concentrations of calcium, magnesium, zinc and copper in relation to free fatty acids and cholesterol in serum of atherosclerotic men. *J. Trace Elem. Electrol. Health Dis.*, **7**:185

- JAIN, V.K., MOHAN, G. (1991). Serum zinc and copper in myocardial infarction with particular reference to prognosis. *Biol. Trace Elem. Res.*, **31**:317-322.
- JARUP, L., BERGLUND, M., ELINDER, C.G., NORDBERG, G., VAHTER, M. (1998). Health effects of cadmium exposure—A review of the literature and a risk estimate. *Scand. J. Work. Environ. Health.*, (Suppl. 1), **24**:1 – 51.
- JEONG, E.M., MOON, C.H., KİM, C.S., LEE, S.H., BAIK, E.J., MOON, C.K., JUNG, Y.S. (2004). Cadmium stimulates the expression of ICAM-1 via NF-kappaB activation in cerebrovascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **320** (3): 887–892.
- JOHNSON ,M.A., FISHER, J.G., KAY, S.E. (1992). Is copper an antioxidant nutrient?. *Crit. Rev. Fuod Nurr.* **32**:1-3.
- JOHNSON, P.E., MIME, D.B., LYKKEN, G.I. (1992). Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life, and status in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **56**:917-925.
- KAJI, T., FUJIWARA, Y., KOYANAGI, E., YAMAMOTO, C., MISHIMA, A., SAKAMOTO, M., KOZUKA, H. (1992a). Protective effect of copper against cadmium cytotoxicity on cultured vascular endothelial cells. *Tox. Lett.*, **63**(1):13–20.
- KAJI, T., MISHIMA, A., KOYANAGI, E., YAMAMOTO, C., SAKAMOTO, M., KOZUKA, H. (1992b). Possible mechanism for zinc protection against cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Tox.*, **76**(3):257–270.
- KAJI, T., YAMAMOTO, C., TSUBAKI, S. (1993). Metallothionein induction by cadmium, cytokines, thrombin and endotbelin-1 in cultured vascular endothelial cells. *Life Sci.*, **53**:1185.
- KANIKOWSKA, D, GRZYMISLAWSKI, M, WIKTOROWICZ, K. (2005). Seasonal rhythms of "acute phase proteins" in humans. *Chronobiol. Int.*, **22**(3):591-6.
- KANT, A.K., MOSER-VEÏLLON, P.B., REYNOLDS, R.D. (1989). Dietary intakes and plasma concentrations of zinc, copper, iron, magnesium, and selenium of young, middle aged and older men. *Nutr. Res.*, **9**:717-724.
- KASPERCZYK, S., PRZYWARA-CHOWANIEC, B., KASPERCZYK, A., RYKACZEWSKA-CZERWINSKA, M., WODNIECKI, J., BIRKNER, E. (2005). Function of heart muscle in people chronically exposed to lead. *Ann. Agric. Environ. Med.*, **12**:207–210.
- KEEN, C.L., HANNA, L.A., LANOUE, L., URIU-ADAMS, J.Y., RUCKER, R.B., CLEGG, M.S. (2003). Developmental consequences of trace mineral deficiencies in rodents: acute and long-term effects. *J. Nutr.*, Suppl. 1, **133**:1477–1480.
- KESSLER, H., PAJONK, F.G., MEISSER, P. (2006). Cerebrospinal fluid diagnostic markers correlate with lower plasma copper and ceruloplasmin in patients with Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm.*, **113**: 1763–1769.
- KIM, R., ROTNITSKY, A., SPARROW D. (1996). A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *JAMA*, **275**:1177-1181.

- KING, J.C. (2001). Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, **74**:116–124.
- KING, J.C., SHAMES, D.M., WOODHOUSE, L.R. (2000). Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.*, **130**:1360–1366.
- KINSMAN, G.D., HOWARD, A.N., STONE, D.L. (1990). Studies in copper status and atherosclerosis. *Biochem. Sec. Trans.*, **18**:1186-1188.
- KISIMOTO, T., FUKUZAWA, Y., ABE, M., ISOBE, M., HASHIMOTO, M., TADA, M. (1991). Cadmium injury of cultured human vascular endothelial cells. *Hum. Cell.*, **4(4)**:329–334.
- KLAASSEN, C.D., CAGEN, S.Z. (1981). Metallothionein as a trap for reactive organic intermediates. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **136**:633-646.
- KLAASSEN, C.D., LIU, J., CHOUDHURI, S. (1999). Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **39**:267-294.
- KLEIN, M., BARBE, R., PASCAL, V. (1998). Lead poisoning secondary to hyperthyroidism: report of two cases. *Eur. J. Endocrinol.*, **138**:185-188.
- KLEVAY, L.M. (1989). Ischemic heart disease as copper deficiency. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **258**:197-208.
- KLEVAY, L.M. (1990). Ischemic heart disease as copper deficiency. *Biol. Med.*, **190**:111.-124.
- KOCH, A.W., MANZUR, K.L., SHAN,W. (2004). Structure-based models of cadherin-mediated cell adhesion: the evolution continues. *Cell. Molec. Life Sci.*, **61(15)**:1884–1895.
- KOK, F.J., VAN DUIJN, C.M., HOFNRAN, A. (1988). Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *Am. J. Epidemiol.*, **128**:352-359.
- KOPP, S.J., FISCHER, V.W., ERLANGER, M., PERRY, E.F., PERRY JR., H.M. (1978). Electrocardiographical, biochemical and morphological effects of chronic low level cadmium feeding on the rat heart. *Proceed. Soc. Exp. Bio. Med.*, **159 (3)**: 339–345.
- KOREN-MICHOWITZ, M., DISHY, V., ZAIDENSTEIN, R., YONA, O., BERMAN, S., WEISSGARTEN, J., GOLIK, A. (2005). The effect of losartan and losartan/hydrochlorothiazide fixed-combination on magnesium, zinc, and nitric oxide metabolism in hypertensive patients: a prospective open-label study. *Am. J. Hypertens.*, **18**:358–363.
- KOŞAR, F., ŞAHİN,I, TASKAPAN, Ç., KÜÇÜKBAY, Z., GÜLLÜ, H., TAŞKAPAN, H., ÇEHRELI, S., (2006). Trace element status (Se, Zn, Cu) in heart failure. *Anad. Kardiyol. Derg.*, **6**:216-220
- KOTSONIS, F.N., KLAASSEN, C.D. (1978). The relationship of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged oral administration to rats. *Tox. Appl. Pharm.*, **46(1)**:39–54

- KREBS, N.E., HAMBIDGEK, M. (2001). Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. *Biometals*, **14**:397–412.
- KRIGMAN, M.R. (1978). Neuropathology of heavy metal intoxication. *Environ. Health. Perspect.*, **26**:117-
- KROMHOUT, D., WIBOWO, A.A.E., HERBER, R.F.M. (1985). Trace metals and coronary heart disease risk indicators in 152 elderly men (the Zutphen Study). *Am. J. Epidemiol.*, **122**:378-385.
- KU, G., DOHERTY, N.S., WOLOS, J.A (1988). Inhibition by probucol of interleukin- 1 secretion and its implication in atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.*, **62**:77B
- KUO, Y.M., ZHOU, B., COSCO, D., GITSCHIER, J. (2001) The copper transporter CTR1 provides an essential function in mammalian embryonic development. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **98**:6836-6841.
- LABBE, S., THIELE, D.J. (1999) Pipes and wiring: the regulation of copper uptake and distribution in yeast. *Trends Microbiol.*, **7**:500–505.
- LAI, C.C., HUANG, W.W., ASKARI, A., KLEVAY, L.M., CHIU, T.H. (1995). Expression of glutathione peroxidase and catalase in copper deficient rat liver and heart. *J. Nutr. Biochem.*, **6**:256-262 .
- LAMPUGNANI, M.G., RESNATI, M., RAITERÌ, M., PIGOTT, R., PISACANE, A., HOUEN, G., RUCO, L.P., DEJANA, E. (1992). A novel endothelial-specific membrane protein is a marker of cell–cell contacts. *J. Cell Bio.*, **118**(6):1511–1522.
- LANCEREAUX, E. (1881). Nephrite et arthrite saturnine; coïncidences de ces affections; parallèle ave la néphrite et l'arthrite goutteuses. *Transact. Int. Med. Cong.*, **2**:193–202.
- LEE, B.K., AHN, K.D., LEE S.S. (2000). A comparison of different lead biomarkers in their associations with lead-related symptoms. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **73**:298-304.
- LEE, B.K., SCHWARTZ, B.S., STEWART, W., AHN, K.D. (1995). Provocative chelation with DMSA and EDTA: evidence for differential access to lead storage sites. *Occup. Environ. Med.*, **52**:13-19.
- LEE, J., PROHASKA, J.R., THIELE, D.J. (2001) Essential role of mammalian copper transporter Ctr1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **98**:6842-6847.
- LESKINEN, Y., LEHTIMAKI, T., LOIMAALA, A. (2004). Homocysteine and carotid atherosclerosis in chronic renal failure—the confounding effect of renal function. *Atheroscl.*, **175**:315–323.
- LEVIN, S.M, GOLDBERG M. (2000). Clinical evaluation and management of lead-exposed construction workers. *Am. J. Ind. Med.*, **37**:23-43.

- LIN, C.M., KOSMAN, D.J. (1990). Copper uptake in wild type and copper metallothionein-deficient *Saccharomyces cerevisiae*. Kinetics and mechanism. *J. Biol. Chem.*, **265**:9194–200.
- LIN, J.L., LIN-TAN, D.T., HSU, K.H. (2003). Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N. Engl. J. Med.*, **348**:277–86.
- LINDER, M.C., HAZEGH-AZAM, M. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**:797-811.
- LINDER, M.C., WOOTEN, L., CERVEZA, P., COTTON, S., SHULZE, R., LOMELI, N. (1998) Copper transport. *Am. J. Clin. Nutr.*, **67**:965–971.
- LIU, C.F., MEDEIROS, D.M. (1986). Excess diet copper increases systolic blood pressure in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, **9**:15-24.
- LIU, J., LIU, Y., MICHALSKA, A.E. (1996). Metallothionein plays less of a protective role in cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity than in cadmium chloride-induced hepatotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **276**:1216- 1223.
- LONNERDAL, B.(1996). Bioavailability of copper. *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**:821-829
- LÓPEZ-ARTIGUEZ, M., CAMEÁN, A., GONZÁLEZ, G., REPETTO, M. (1995 ). Metal accumulation in human kidney cortex: mutual interrelations and effect of human factors. *Hum. Exp. Toxicol.*, **14**(4):335-340.
- LORIMER, G. (1886). Saturnine gout, and its distinguishing marks. *BMJ* **2**:163.
- LIUZZO, G., BIASUCCI, L.M., GALLIMORE, J.R. (1994). The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.*, **331**:417-24.
- LUDWIG, J.C., CHVAPIL, M. (1980). Reversible stabilization of liver lysosomes by zinc ions. *J. Nutr.*, **11**:945
- LUSTBERG, M., SILBERGELD, E. (2002). Blood lead levels and mortality. *Arch. Intern. Med.* **162**:2443-2449.
- LYKKEN, G.I., MAHALKO, J., JOHNSON, P.E., MILNE, D., SANDSTEAD, H.H., GARCIA, W.J, DINTZES, F.R., INGLETT, G.E. (1986). Effect of browned and unbrowned corn products intrinsically labeled with zinc on absorption of zinc in humans. *J. Nutr.*, **116**:795-801.
- MAAS R.P., PATCH S.C., PARKER A.F. (2002). An assessment of lead exposure potential from residential cutoff valves. *J. Environ. Health.*, **65**:9-14,28.
- MACDONALD, R.S. (2000). The role of zinc in growth and cell proliferation. *J. Nutr.*, **130**:1500–1508
- MANDEL, J.S., MCLAUGHLIN, J.K., SCHLEHOFER, B. (1995).International renal-cell cancer study. IV: Occupation. *Int J. Canc.*, **61**:601-605.

- MARECEK, Z., NEVSIMALOVA, S. (1984). Biochemical and clinical changes in Wilson's disease heterozygotes. *J. Inherit. Metab. Dis.*, **7**:41–45.
- MARET, W. (2003). Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. *J. Nutr.*, **133**:1460–1462.
- MARET, W. (2005) Zinc coordination environments in proteins determine zinc functions. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **19**:7–12
- MARKOWITZ, M. (2000). Lead poisoning. *Pediatr. Rev.*, **21**:327-335.
- MARSDEN, P.A. (2003). Increased body lead burden – cause or consequence of chronic renal insufficiency? *N. Engl. J. Med.*, **348**:345-347.
- MASUOKA, J., HEGENAUER, J., VAN DYKE, B.R., SALTMAN, P. (1993) Intrinsic stoichiometric equilibrium constants for the binding of zinc(II) and copper(II) to the high affinity site of serum albumin. *J. Biol. Chem.*, **268**: 21533–21537.
- MASUOKA, J., SALTMAN, P. (1994) Zinc(II) and copper (II) binding to serum albumin. A comparative study of dog, bovine, and human albumin. *J. Biol. Chem.*, **269**:25557–25561.
- MCGOWAN, C. (1989). Influence of vitamin B6 status on aspects of lead poisoning in rats. *Toxicol. Lett.*, **47**:87–93.
- MÉNDEZ, M.A., ARAYA, M., OLIVARES, M., PIZARRO, F., GONZÁLEZ, M. (2004 ). Sex and ceruloplasmin modulate the response to copper exposure in healthy individuals. *Environ. Health Perspect.* **112**(17):1654-7
- MENDIS, S. (1989). Magnesium, zinc, and manganese in atherosclerosis of the aorta. *Biol. Trace Elem. Res.*, **22**:251
- MENKE, A., MUNTNER, P., BATUMAN, V., SILBERGELD, E.K., GUALLAR, E. (2006). Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circul.*, **114**:1388–1394.
- MIEDEN, G.D., KEEN, C.L., HURLEY, L.S., KLEIN, N.W. (1986). Effects of whole rat embryos cultured on serum from zinc- and copperdeficient rats. *J. Nutr.*, **116**: 2424–2431.
- MIKSOVSKY, A., TRAXLER, H., KOCHER, A., AHARINEJAD, S. (2000). Selective downregulation of VEGF A(165), VEGF-R(1), and decreased capillary density in patients with dilative but not ischemic cardiomyopathy. *Circ. Res.*, **87**(8):644–647.
- MILLS, C.F. (1985).Dietary interactions involving trace elements. *Ann. Rev. Nutr.*, **5**:173-193.
- MILNE, D.B. (1998). Copper intake and assessment of copper status. *Am. J. Clin. Nutr.*, **67**:1041-1045.
- MILNE, D.B., JOHNSON, P.E. (1993). Assessment of copper status: effect of age and gender on reference ranges in healthy adults. *Clin. Chem.*, **39**:883-887.

- MINAII, B., TOWFIGHI, Z., SOLTANINEJAD, K., ABDOLLAHI, M. (2002). Toxicity of lead acetate on rabbit arteries: a histological evaluation. *Biomed. Res.*, **13**:125–128.
- MISHIMA, A., KAJI, T., YAMAMOTO, C. (1995). Zinc-induced tolerance to cadmium cytotoxicity without metallothionein induction in cultured bovine aortic endothelial cells. *Tox. Lett.*, **01**: 75:85.
- MOCCHEGIANI, E., BERTONI-FREDDARI, C., MARCELLINI, F., MALAVOLTA, M. (2005). Brain, aging and neurodegeneration: role of zinc ion availability. *Prog. Neurobiol.*, **75**:367–390
- MOHAN, S.B., PARKER, M., WEHBI, M., DOUGLASS, P. (2002). Idiopathic dilated cardiomyopathy: a common but mystifying cause of heart failure. *Clev. Clin. J. Med.*, **69(6)**:481–487.
- MOLLER, L., KRISTENSEN, T.S. (1992). Blood lead as a cardiovascular risk factor. *Am. J. Epidemiol.*, **136**:1091–1100.
- MONTAGNA, O., GROSSO, R., SANTORO, A., MAUTONE, A. (1994). Plasma levels of the serum antioxidants (uric acid, ceruloplasmin, transferrin) in term and preterm neonates in the first week of life. *Minerva Pediatr.*, **46(6)**:255-60.
- MULDER, T.P., VAN DER SLUYS VEER, A., VERSPAGET, H.W. (1994). Effect of oral zinc supplementation on metallothionein and superoxide dismutase concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **9**:472
- MULLER, K.D. (1989). Role of cadmium and magnesium in pathogenesis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Magnes. Res.*, **2(3)**:232–233.
- MULROW, P.J. (1998). Detection and control of hypertension in the population: the United States experience. *Am. J. Hypertens.*, **11**:744-746.
- MUNTNER P., HE J., VUPPUTURI S. (2003). Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int.*, **63**:1044-1050.
- NAKAGAWA, H., NISHIJO, M. (1996). Environmental cadmium exposure, hypertension and cardiovascular risk. *J. Cardio. Risk*, **3(1)**:11–17.
- NASH, D., MAGDER, L., LUSTBERG, M. (2003). Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA*, **289**:1523-1532.
- National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2004. (<http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes99-00.htm>).
- National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2002. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2004. (<http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes01-02.htm>).
- NAVAS-ACIEN, A., SELVIN, E., SHARRETT, A.R., CALDERON-ARANDA, E., SILBERGELD, E., GUALLAR, E. (2004). Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circul.*, **109**:3196–3201.

- NAVAS-ACIEN, A., SILBERGELD, E.K., SHARRETT, R., CALDERON-ARANDA, E., SELVIN, E., GUALLAR, E. (2005). Metals in urine and peripheral arterial disease. *Environ. Heal. Persp* ,**113(2)**:164–169.
- NAWROT, T.S., TIJJS, L., DEN HOND, E.M. (2002). An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a metaanalysis. *J. Hum. Hypertens.*, **16**:123-131.
- NEEDLEMAN, H. (2004). Lead poisoning. *Annu. Rev. Med.*, **55**:209-222.
- NIEWENHUIS, R.J., DIMITRIU, C., PROZIALECK, W.C. (1997). Ultrastructural characterization of the early changes in intercellular junctions in response to cadmium ( $Cd^{2+}$ ) exposure in LLC-PK1 cells. *Tox. Appl. Pharm.*, **142(1)**:1–12.
- NISKANEN, J., MAMIEMI, J., PIIRONEN, O. (1986). Trace element levels in serum and urine of subjects who died of coronary heart disease. *Acta. Pharmacol. Toxicol.*, **59**:340-343.
- NOGAWA, K., TSURITANI, I., KIDO, T. (1987). Mechanism for bone disease found in inhabitants environmentally exposed to cadmium:decreased serum 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D level. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **59**:21-30.
- NOLAN, C.V., SHAIKH, Z.A. (1986). The vascular endothelium as a target tissue in acute cadmium toxicity. *Life Sci.*, **39(16)**:1403–1409.
- NOLLET, F., KOOLS, P., VAN ROY, F. (2000). Phylogenetic analysis of the cadherin superfamily allows identification of six major subfamilies besides several solitary members. *J. Molec. Bio.*, **299(3)**:551–572.
- NORDBERG, G.F., KJELLSTROM, T., NORBERG, M. (1985). Kinetics and metabolism. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, , eds. *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol 1: Exposure Dose and Metabolism*. Boca Raton: CRC Pres, **103-178**.
- NORDBERG, G.F., KJELLSTROM, T., NORDBERG, G. (1986). Kinetics and metabolism. Friberg, L., Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Nordberg, G.F. (Eds.), *Cadmium and Health: Toxicological and Epidemiological Appraisal*. CRC Press, Boca Raton, FL, **pp.** 103–178.
- NORMAN, E.H., HERTZ-PICCIOTTO I., SALMEN, DA., WARD, TH. (1997). Childhood lead poisoning and vinyl miniblind exposure. *Arch. Pediat. Adolesc. Med.*, **151**:1033-1037.
- NUNEZ, D., KUMAR, R., HANAHAN, D.J. (1989). Inhibition of [3H] platelet activating factor (PAF) binding by  $Zn^{2+}$  : a possible explanation for its specific PAF antiaggregating effects in human platelets. *Arch. Biochem. Biophys.*, **272**:466-475.
- OBERLEAS, D., MUHRER, M.E., O'DELL, B.L. (1962). Effects of phytic acid on zinc availability and parakeratosis in swine. *J. Anim. Sci.*, **21**:57-61.
- O'DELL, B.L., SAVAGE, J.E. (1960). Effect of phytic acid on zinc availability. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **103**:304-306.

- OLIVARES, M., UAUY, R. (1996) Copper as an essential nutrient. *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**:846-852.
- OLSSON, I.M., BENSRYD, I., LUNDH, T. (2002). Cadmium in blood and urine: impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking: association of renal effects. *Environ. Health Perspect.*, **110**:1185–1190.
- OLSSON, M., GERHARDSSON, L., JENSEN, A. (2000). Lead accumulation in highly exposed smelter workers. *Ann. N Y Acad. Sci.*, **904**:280–283.
- OSAKI, S., JOHNSON, D.A. (1969). Mobilization of liver iron by ferroxidase (ceruloplasmin). *J. Biol. Chem.*, **244**:5757–5761.
- OSTER, O. (1993). Trace element concentrations (Cu, Zn, Fe) in sera from patients with dilated cardiomyopathy. *Clinica. Chimica. Acta.*, **214**: 209-218.
- OSTER, O., DAHM, M., OELERT, H. (1993). Element concentrations (selenium, copper, zinc, iron, magnesium, potassium, phosphorous) in heart tissue of patients with coronary heart disease correlated with physiological parameters of the heart. *Eur. Heart J.*, **14**: 770-774.
- OSTER, O., DAHM, M., OELERT, H., PRELLWITZ, W. (1989). Concentrations of some trace elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K) in blood and heart tissue of patients with coronary heart disease. *Clin. Chem.*, **35**:851-856.
- OTEIZA, P.I., MACKENZIE, G.G. (2005). Zinc, oxidant-triggered cell signaling, and human health. *Mol. Aspects. Med.*, **26**:245–255.
- OTEIZA, P.I., OLIN, K.L., FRAGA, C.G. (1995). Zinc deficiency causes oxidative damage to proteins, lipids and DNA in rat testes. *J. Nutr.*, **125**:823
- PAGLIA, D.E., VALENTINE, W.N., FINK, K. (1977). Lead poisoning. Further observations on erythrocyte pyrimidinenucleotidase deficiency and intracellular accumulation of pyrimidine nucleotides. *J. Clin. Invest.*, **60**:1362-1366
- PAJONK, F.G., KESSLER, H., SUPPRIAN, T. (2005). Cognitive decline correlates with low plasma concentrations of copper in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, **8**:23–27.
- PAL, S., HE, K., AIZENMAN, E. (2004). Nitrosative stress and potassium channel-mediated neuronal apoptosis: is zinc the link? *Pflugers. Arch.*, **448**:296–303.
- PAPANIKOLAOU, N.C., HATZIDAK, E.G., BELIVANIS, S. (2005). Lead toxicity update. A brief review. *Med. Sci. Monit.*, **11**:RA329-RA336.
- PARIZEK, J., ZAHOR, K. (1956). Effect of cadmium salts on testicular tissue. *Nature.*, **177** **4518**: 1036.
- PARSONS, S.E., DISILVESTRO, R.A. (1994). Effects of mild zinc deficiency, plus or minus an acute-phase response, on galactosamine-induced hepatitis in rats. *Br. J. Nutr.*, **72**:611–618.

- PATRICK, L. (2003). Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Altern. Med. Rev.*, **8(2)**:106-28.
- PAYTON, M., HU, H., SPARROW, D., WEISS, S.T. (1994). Low-level lead exposure and renal function in the Normative Aging Study. *Am. J. Epidemiol.*, **140**:821-829.
- PEARSON, C.A., PROZIALECK, W.C. (2001). E-cadherin, beta-catenin and cadmium carcinogenesis. *Med. Hypot.*, **56(5)**:573-581.
- PEEREBOOM-STEGEMAN, J.H., JONGSTRA-SPAAPEN, E.J. (1979). The effect of a single sublethal administration of cadmium chloride on the microcirculation in the uterus of the rat. *Tox.*, **13(3)**:199-213.
- PERRY, N. (2005). Some fountains still can't pass school lead test. *Seattle Times*; August 19.
- PETRIS, M.J., STRAUSAK, D., MERCER, J.F. (2000). The Menkes copper transporter is required for the activation of tyrosinase. *Hum. Mol. Genet.*, **9**:2845-2851.
- PHILCOX, J.C., COYLE, P., MICHALSKA, A. (1995). Endotoxin-induced inflammation does not cause hepatic zinc accumulation in mice lacking metallothionein gene expression. *Biochem. J.* **308**:543
- PHILLIP, A.T., GERSON, B. (1994a). Lead poisoning – Part I. Incidence, etiology, and toxicokinetics. *Clin. Lab. Med.*, **14**:423-444.
- PHILLIP, A.T., GERSON B. (1994b). Lead poisoning – Part II. Effects and assay. *Clin. Lab. Med.* **14**:651-670.
- PINTO, S.S., MCGILL, C.M. (1953). Arsenic trioxide exposure in industry. *Ind. Med. Surg.* **22**: 281-287.
- PISCATOR, M., LIND B. (1972). Cadmium, zinc, copper and lead in human renal cortex. *Arch. Environ. Health.*, **24**:426-431.
- PIZARRO, F., OLIVARES, M., GIDI, V., ARAYA, M. (1999). The gastrointestinal tract and acute effects of copper in drinking water and beverages. *Rev. Environ. Health.*, **14(4)**:231-8.
- POBER, J.S., COTRAN, R.S. (1990). Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol. Rev.*, **70**:427
- POLLOCK, C.A., IBELS, L.S. (1988). Lead nephropathy – a preventable cause of renal failure. *Int. J. Artif. Organs*, **1**:75-78.
- PONTEVA, M., ELOMAA, I., BACKMAN, H. (1979). Blood cadmium and plasma zinc measurements in acute myocardial infarction. *Eur J. Cardiol.*, **9**:379-391.
- POPE, A., RALL, D.P. (1995). *Environmental Medicine. Integrating a Missing Element into Medical Education*. Washington, DC: National Academy Press; 230-231.

- POWELL, S., SALTMAN, P., URETZKY, G., CHEVION, M. (1990). The effect of zinc on reperfusion arrhythmias in the isolated perfused rat heart. *Free Radic. Biol. Med.*, **8**:33-46.
- POWELL, S.R. (2000). The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.*, **130**:1447-1454.
- PRASAD, A.S. (1991). Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**:403-412.
- PRASAD, A.S., BAO, B., BECK, F.W., KUCUK, O., SARKAR, F.H. (2004). Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, **37**:1182-1190.
- PRASAD, A.S., BAO, B., BECK, F.W., SARKAR, F.H. (2001). Zinc activates NF-kappa B in HUT-78 cells. *J. Lab. Clin. Med.*, **138**:250-256.
- PRASAD, A.S., BECK, F.W.J., NOWAK, J. (1993). Comparison of absorption of five zinc preparations in humans using oral zinc tolerance test. *J. Trace Elem. Exp. Med.* **6**:109
- PRASAD, A.S., BREWER, G.J., SCHOOMAKER, E., RABBANI, P. (1978). Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*, **240**:2166-2168.
- PROZIALECK, W.C. (2000). Evidence that E-cadherin may be a target for cadmium toxicity in epithelial cells. *Tox. Appl. Pharm* **164**(3):231-249.
- PROZIALECK, W.C., EDWARDS, J.R., WOODS, J.M. (2006). The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sci. Sep.*, **79**(16):1493-506.
- PROZIALECK, W.C., NIEWENHUIS, R.J. (1991a). Cadmium (Cd<sup>2+</sup>) disrupts Ca<sup>2+</sup>-dependent cell-cell junctions and alters the pattern of E-cadherin immunofluorescence in LLC-PK1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **181**(3):1118-1124.
- RABINOWITZ, M.B., WETHERILL, G.W., KOPPLE, J.D. (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J. Clin. Invest.*, **58**:260-270.
- RAGAN, H.A., NACHT, S., LEE, G.R., BISHOP, C.R., CARTWRIGHT, G.E. (1969). Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper deficient swine. *Am. J. Physiol.*, **217**:1320-1323.
- RAMAKRISHNAN, U., FRITH-TERHUNE, A., COGSWELL, M., KETTLE KHAN, L. (2002). Dietary intake does not account for differences in low iron stores among Mexican American and non-Hispanic white women: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J. Nutr.*, **132**:996-1001.
- RAYSSIGUIER, Y., GUEUX, E., BUSSIÈRE, L., MAZUR, A. (1993). Copper deficiency increases the susceptibility of lipoproteins and tissues to peroxidation in rats. *J. Nutr.*, **123**:1343-1348.
- REINHOLD, J.G., NASR, K., LAHIMGARZADEH A, NASR, K., HEDAYATI, H. (1973). Effects of purified phytate and phytate-rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus, and nitrogen in man. *Lancet*, **(1)**:283-88.
- REUNANEN, A., KNEKT, P., AARANK, K. (1992) Serum ceruloplasmin levels and risk of myocardial infarction and stroke. *Am. J. Epidemiol.* **136**:1082-1090.

- REVIS, N.W., ZINSMEISTER, A.R., BULL, R. (1981). Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **78**:6494–6498.
- RIKANS, L.E., YAMANO, T. (2000). Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J. Biochem. Molec. Tox.*, **14(2)**:110–117.
- RIPA, S., RIPA, R., GIUSTINIANI, S. (1998). Are failed cardiomyopathies a zinc-deficit related disease? A study on Zn and Cu in patients with chronic failed dilated and hypertrophic cardiomyopathies. *Minerva. Med.*, **89**:397–403.
- RODRIGUEZ-ITURBE, B., SINDHU, R.K., QUIROZ, Y., VAZIRI, N.D. (2005). Chronic exposure to low doses of lead results in renal infiltration of immune cells, NF-kappaB activation, and overexpression of tubulointerstitial angiotensin II. *Antioxid. Red. Sig.*, **7**:1269–1274.
- ROGAN, W.J., DIETRICH, K.N., WARE, J.H. (2001). The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N. Engl. J. Med.*, **344**:1421- 1426.
- ROJAS-LOPEZ, M., SANTOS-BURGOA, C., RIOS, C. (1994). Use of lead-glazed ceramics is the main factor associated to high lead in blood levels in two Mexican rural communities. *J Tox. Environ. Health.*, **42**:45-52.
- ROSS, R., (1986). The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J. Med.*, **314**:488.
- ROSS, R., HARKER, L. (1976). Hyperlipidemia and atherosclerosis. Chronic hyperlipidemia initiates and maintains lesions by endothelial cell desquamation and lipid accumulation. *Sci.*, **193**:1094
- RUS, H.G., NICULESCU, F., VLAICU, R. (1991). Tumor necrosis factor-alpha in human arterial wall with atherosclerosis. *Atheroscl.*, **89**:247
- RUSSELL, JONES R. (1989). The continuing hazard of lead in drinking water. *Lancet*; **2**:669-670.
- SALONEN, J.T., SALONEN, R., KORPELA, H. (1991). Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland. *Am. J. Epidemiol.*, **134**: 268-276.
- SANCAK, B., CUMHUR, M., (1999). Fonksiyonel Anatomi..METU Pres.Ankara.
- SANDSTRAM, B., ALMGREN, A., KIVISTO, B., CEDERBLAD, A. (1987). Zinc absorption in humans from meals based on rye, barley, oatmeal, triticale, and whole wheat. *J. Nutr.*, **117**:1898-1902.
- SAPER, R.B., KALES, S.N., PAQUÍN, J., BURNS, M.J., EISENBERG, D.M., DAVIS, R.B., PHILLIPS, R.S. (2004). Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA*. **292(23)**:2868-73.
- SATARUG, S., BAKER, J.R., URBENJAPOL, S., HASWELL-ELKINS, M., REILLY, P.E., WILLIAMS, D.J., MOORE, M.R. (2003). A global perspective on cadmium

- pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol. Lett.* **137**:65–83.
- SATARUG, S., MOORE, M.R. (2004). Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Heal. Persp.*, **112**(10):1099–1103.
- SCHAFER, R., ABRAHAM, D., PAULUS, P., BLUMER, R., GRIMM, M., WOJTA, J., AHARINEJAD, S. (2003). Impaired VE-cadherin/beta-catenin expression mediates endothelial cell degeneration in dilated cardiomyopathy. *Circ.*, **108**(13):1585–1591.
- SHELL, L.M., DENHAM, M., STARK, A.D., GOMEZ, M., RAVENSCROFT, J., PARSONS, P.J., AYDERMIR, A., SAMELSON, R. (2003). Maternal blood lead concentration, diet during pregnancy, and anthropometry predict neonatal blood lead in a socio-economically disadvantaged population. *Environ. Health Perspect.*, **111**:195–200.
- SCHOBER, S.E., MIREL, L.B., GRAUBARD, B.I., BRODY, D.J., FLEGAL, K.M. (2006). Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III Mortality Study. *Environ. Health. Perspect.*, **114**:1538–41.
- SCHROEDER, H.A., BALASSA, J.J., VINTON, WH Jr. (1965). Chromium, cadmium and lead in rats: Effects o life span, tumors and tissue levels. *J. Nutr.* **86**: 51-66.
- SCHUHMACHER M, PATERNAIN J.L., DOMINGO J.L. (1997). An assessment of some biomarkers indicative of occupational exposure to lead. *Trace. Elem. Electrolytes*, **14**:145-149.
- SCHWARTZ, J. (1995).Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men. *Arch. Environ. Health*, **50**:31-37.
- SENRA-VARELA, A., LOPEZ, SAEZ, J.J., QUINTELA, SENRA, D. (1997). Serum ceruloplasmin as a diagnostic marker of cancer. *Cancer Lett.* **121**(2):139-45.
- SHAIKH, Z.A., VU, T.T., ZAMAN, K. (1999). Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Tox. Appl. Pharm.*, **154**(3):256–263.
- SHARRETT, A.R. (1979). The role of chemical constituents of drinking water in cardiovascular diseases. *Am. J. Epidemiol.*, **110**:401-419.
- SHIM, H., LEAH HARRIS, Z. (2003). Genetic defects in copper metabolism. *J. Nutr.*, **133**:1527–1531.
- SHUKLA, A., SHUKLA, G.S., SRIMAL, R.C. (1996). Cadmium-induced alterations in blood–brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. *Hum. Exper. Tox.*, **15**(5):400–405.
- SILBERGELD, E.K. (1991). Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ. Health Perspect.*, **91**:63-70.
- SILBERGELD, E.K., SCHWARTZ, J., MAHAFFEY K. (1988). Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ. Res.*, **47**:79- 94.

- SIMON, S.R., BRANDE, R.F., TINDLE, B.H., BURNS, S.L. (1988). Copper deficiency and sideroblastic anemia associated with zinc ingestion. *Am. J. Hematol.*, **28**:181-183.
- SINGAL, P.K., DHILLON, K.S., BEAMISH, R.E., DHALLA, N.S. (1981). Protective effect of zinc against catecholamine-induced myocardial changes. *Lab. Invest.*, **44**:426-433.
- SINGH, R.B., GUPTA, U.C., MITTAL, N. (1997). Epidemiologic study of trace elements and magnesium on risk of coronary artery disease in rural and urban Indian populations. *J. Am. Coll. Nutr.*, **16**:62-67
- SIX, K.M., GOYER, R.A., (1972). The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* **79**:128– 136.
- SKOCZYNSKA, A., MARTYNOWICZ, H. (2005 ). The impact of subchronic cadmium poisoning on the vascular effect of nitric oxide in rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, **24**(7):353-61.
- SMETANA, R.H., GLOGAR, D.H. (1986). Role of cadmium and magnesium in pathogenesis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, **58**(3):364-6.
- SOKAS R.K., SIMMENS S., SOPHAR K. (1997). Lead levels in Maryland construction workers. *Am. J. Ind. Med.*, **31**:188-194.
- SOLOMONS, N.W. (1986). Trace elements in nutrition of the elderly. 2. SADDIs for copper, manganese, selenium, chromium, molybdenum, and fluoride. *Postgrad. Med.*, **79**:251-254.
- SOMASHEKARAI AH, B.V., VENKAI AH B., PRASAD, A.R. (1990). Biochemical diagnosis of occupational exposure to lead toxicity. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **44**:268-275.
- SQUIBB, K.S., PRITCHARD, J.B., FOWLER, B.A. (1984). Cadmium–metallothionein nephropathy: relationships between ultrastructural/biochemical alterations and intracellular cadmium binding. *J. Pharm. Exper. Therap.*, **229**(1):311–321.
- STAESSEN, J.A., BULPITT, C.J., FAGARD, R. (1994). Hypertension caused by low-level lead exposure: myth or fact? *J. Cardiovasc. Risk*, **1**:87-97.
- STAESSEN, J.A., CELIS, H., FAGARD, R. (1998). The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J. Hum. Hypertens.*, **12**:587-592.
- STAESSEN, J.A., LAUWERYS R.R., BUCHET J.P. (1992a). Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group. *N. Engl. J. Med.*, **327**:151-156.
- STAESSEN, J., BERNARD, A., BUCHET, J.P. (1992). Effects of cadmium exposure on the cardiovascular system and on calcium metabolism: results of a cross-sectional population study. *IARC Sci. Publ.*, **118**:263-269.
- STAESSEN, J.A., BUCHET, J.P., GINUCCHIO, G. (1996). Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead: an overview of epidemiological studies in Belgium: working groups. *J. Cardiovasc. Risk.*, **3**:26–41.

- STAMOULIS, I., KOURAKLIS, G., THEOCHARIS, S. (2007). Zinc and the liver: an active interaction. *Dig. Dis. Sci.*, **52(7)**:1595-612
- STASSAR, M.J., DEVITT, G., BROSIUS, M., RINNAB, L., PRANG, J., SCHRADIN, T., SIMON, J., PETERSEN, S., KOPP-SCHNEIDER, A., ZOLLER, M. (2001). Identification of human renal cell carcinoma associated genes by suppression subtractive hybridization. *Br. J. Cancer.*, **85(9)**:1372-82.
- STEBBENS, W. (2003). Oxidative stress, toxic hepatitis, and antioxidants with particular emphasis on zinc. *Exp. Mol. Pathol.*, **75**:265–276.
- STEINBERG, D., PARTHASARATHY, S., CAREW, T.E. (1989). Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.*, **320**:915-924.
- STEINEBACH, O.M., WOLTERBEEK, H.T. (1994) Role of cytosolic copper, metallothionein and glutathione in copper toxicity in rat hepatoma tissue culture cells. *Tox.*, **92**:75–90.
- STOHS, S.J., BAGCHI, D. (1995). Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic. Biol. Med.*, **18**:321–336.
- STOHS, S.J., BAGCHI, D., HASSOUN, E., BAGCHI, M. (2001). Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J. Environ. Path. Tox. Onco.*, **20(2)**:77–88.
- STRASSBURGER, M., BLOCH, W., SULYOK, S., SCHULLER, J., KEIST, A.F., SCHMIDT, A., WENK, J., PETERS, T., WLASCHEK, M., LENART, J., KRIEG, T., HAFNER M, KUMIN, A., WERNER, S., MULLER, W., SCHARFFETTER-KOCHANEK K. (2005). Heterozygous deficiency of manganese superoxide dismutase results in severe lipid peroxidation and spontaneous apoptosis in murine myocardium in vivo. *Free Radic. Biol. Med.*, **38(11)**:1458-70
- SUZUKI, K.T., KARASAWA, A., SUNAGA, H., KODAMA, H., YAMANAKA, K. (1989). Uptake of copper from the blood-stream and its relation to induction of metallothionein synthesis in the rat. *Compar. Biochem. Physiol.*, **94**:93–97.
- SZUSTER-CIESIELSKA, A., LOKAJ, I., KANDEFER-SZERSZEN, M. (2000). The influence of cadmium and zinc ions on the interferon and tumor necrosis factor production in bovine aorta endothelial cells. *Tox.*, **145(2–3)**:135–145.
- TAYLOR, L.M. JR. (2003). Elevated plasma homocysteine as risk factor for peripheral arterial disease—what is the evidence? *Semin. Vasc. Surg.*, **16**:215–22.
- TEPPER, A., MUELLER, C., SINGAL, M., SAGAR, K. (2001). Blood pressure, left ventricular mass, and lead exposure in battery manufacturing workers. *Am. J. Ind. Med.*, **40**:63–72.
- THEOCHARIS, S.E., MARGELI, A.P., KLIJANIENKO, J.T., KOURAKLIS, G.P. (2004). Metallothionein expression in human neoplasia. *Histopath.*, **45**:103–118.
- THEOCHARIS, S.E., MARGELI, A.P., KOUTSELINIS, A. (2003). Metallothionein: a multifunctional protein from toxicity to cancer. *Int. J. Biol. Markers.*, **18**:162–169.

- THIELE, D.J. (2003). Integrating trace element metabolism from cell to the whole organism. *J. Nutr.*, **133**:1579–1580.
- THOMAS, A.J., BUNKER, V.W., HINKS, U., SODHA, N., MULLEE, M.A., CLAYTON, B.E. (1988). Energy, protein zinc and copper status of twenty-one elderly in patients: analyzed dietary intake and biochemical indices. *Brit. J. Nutr.*, **59**:181-194.
- THORNALLEY, P.J., VASAK, M. (1985). Possible role for metallothionein in protection against radiation induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals. *Biochim. Biophys. Acta.*, **827**:36-44.
- TIBER, A.M., SAKHAI, M., JOFFE, C.D., RATNAPARKHI, M.V. (1986). Relative values of plasma copper, zinc, lipids and lipoproteins as markers for coronary artery disease. *Atheroscl.* **62**:105–110.
- TOMERA, J.F., LILFORD, K., KUKULKA, S.P., FRIEND, K.D., HARAKAL, C. (1994). Divalent cations in hypertension with implications to heart disease: calcium, cadmium interactions. *Meth. Find. Exper. Clin. Pharm.*, **16(2)**:97–107.
- TOMITA, Y., KONDO, Y., ITO, S., HARA, M., YOSHIMURA, T., IGARASHI, H., TAGAMI, H. (1992). Menkes' disease: report of a case and determination of eumelanin and pheomelanin in hypopigmented hair. *Dermatol.*, **185**: 66–68.
- TRISAK, S.T., DOUMGDEE, P., RODE, B.M. (1990). Binding of zinc and cadmium to human serum albumin. *Int. J. Biochem.*, **22(9)**:977–981.
- TRUONG-TRAN, A.Q., CARTER, J., RUFFIN, R.E., ZALEWSKI, P.D. (2001). The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. *Biomet.*, **14**:315–330.
- TRUONG-TRAN, A.Q., GROSSER, D., RUFFIN, R.E., MURGIA, C., ZALEWSKI, P.D. (2003). Apoptosis in the normal and inflamed airway epithelium: role of zinc in epithelial protection and procaspase-3 regulation. *Biochem. Pharmacol.*, **66**:1459–1468.
- TSAIH, S.W., KORRICK, S., SCHWARTZ, J. (2004). Lead, diabetes, hypertension, and renal function: the Normative Aging Study. *Environ. Health. Perspect.*, **112**:1178-1182.
- TSIARA, S., ELISAF, M., MIKHAILIDIS, D.P. (2003). Influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiol.* **54(5)**:507-530.
- TUDOR, R., ZALEWSKI, P.D., RATNAIKE, R.N. (2005) Zinc in health and chronic disease. *J. Nutr. Health Aging*, **9**:45–51
- TURNLUND, J.R. (1998). Human whole-body copper metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, **67**:960-964.
- TURNLUND, J., DURKIN, N., COSTA, F., MARGIN, S. (1986). Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men. *J. Nutr.*, **116**:1239-1247.
- TURNLUND, J.R., KEYES, W.R., ERSON, H.L., ACORD, L.L. (1989). Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper using the stable isotope <sup>65</sup>Cu. *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**:870–8.

- U.S. Environmental Protection Agency (1989). *Integrated Risk Information System on Cadmium*. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC. 1999.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). (1999). Lead exposure associated with renovation and remodeling activities: *Phase III. Wisconsin Childhood Blood Lead Study*. Washington, DC: EPA; EPA 747-R-99-002.
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2006. Air Quality Criteria for Lead (Final). Available: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=158823>.
- URIU-ADAMS, J.Y., KEEN, C.L. (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Mol. Aspects Med.*, **26**:268–298.
- UZA G, VLAICU R. (1989). Serum zinc and copper in patients with atherosclerosis and thromboangitis obliterans. *Biol. Trace Elem. Res.*, **20**:197
- VALBERG, L.S., FLANAGAN, P.R., BRENNAN, J., CHAMBERLAIN, M.J. (1985). Does the oral zinc tolerance test measure zinc absorption? *Am. J. Clin. Nutr.*, **41**(1):37-42.
- VALLEE, B.L., FALCHUK, K.H. (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol.Rev.*, **73**:79
- VALLEE, B.L., GALDES, A. (1984). The metallochemistry of zinc enzymes. *Adv. Enzymol.*, **56**: 283-290
- VAZIRI, N.D., DING, Y., NI, Z. (2001). Compensatory up-regulation of nitric-oxide synthase isoforms in lead-induced hypertension: reversal by a superoxide dismutase-mimetic drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **298**:679–685.
- VINCENT, P.A., XIAO, K., BUCKLEY, K.M., KOWALCZYK, A.P. (2004). VE-cadherin: adhesion at arm's length. *American Journal of Physiology: Cell Phys.*, **286**(5):987–997.
- VIR, S.C., LOVE, A.H. (1981). Zinc and copper nutrition of women taking oral contraceptive agents. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**:1479-1483.
- VIRTAMO, J., HUTTUNEN, J.K. (1988). Minerals, trace elements and cardiovascular disease. An overview. *Ann. Clin. Res.*, **20**:102-113
- VLAD, M., BORDAS, E., TOMUS, R. (1993). Effect of copper sulfate on experimental atherosclerosis. *Biol. Trace Elem. Res.*, **38**:47
- VULPE, C.D., ATTIEH, Z.K., ALLAEDDINE, R.M., SU, T. (2001). Identification of a ferroxidase activity for hephaestin. *FASEB J.*, **15**:A800
- VULPE, C.D., KUO, Y.M., MURPHY, T.L., COWLEY, L., ASKWITH, C., LIBINA, N. (1999). Hephastin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat. Genet.*, **21**:195–199.
- VUPPUTURI, S., HE J., MUNTNER, P. (2003). Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. *Hypertens.*, **41**:463-468.

- WASOWICZ, W., GROMADZINSKA, J., RYDZYNSKI, K. (2001). Blood concentration of essential trace elements and heavy metals in workers exposed to lead and cadmium. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, **14**:223-229.
- WEAVER, V.M., JAAR, B.G., SCHWARTZ, B.S. (2005). Associations among lead dose biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers. *Environ. Health Perspect.*, **113**:36-42.
- WEDEEN, R.P. (1992). Removing lead from bone: clinical implications of bone lead stores. *Neurotox.*, **13**:843-852.
- WILKINS, G.M., LEAKE, D.S. (1994). The oxidation of low density lipoprotein by cells or iron is inhibited by zinc. *FEBS Lett.*, **341**:259
- WITTMAN, R., HU, H. (2002). Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environ. Health Perspect.*, **110**:1261-1266.
- WITTMERS, L.E. JR., AUFDERHEIDE, A.C., WALLGREN, J. (1988). Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Arch. Environ. Health.*, **43**:381-391.
- YAMAMOTO, C., KAJI, T., SAKAMOTO, M., KOZUKA, H. (1993). Cadmium stimulation of plasminogen activator inhibitor-1 release from human vascular endothelial cells in culture. *Tox.*, **83(1-3)**: 215-223.
- YIIN, S.J., CHERN, C.L., SHEU, J.Y. (1999). Cadmium-induced renal lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *J. Toxicol. Environ. Health A.*, **57**:403-413.
- ZALEWSKI, P.D., TRUONG-TRAN, A.Q., GROSSER, D., JAYARAM, L., MURGIA, C., RUFFIN, R.E. (2005). Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: basic mechanisms and clinical targets. A review. *Pharm. Ther.*, **105**:127-149
- ZALUPS, R.K., AHMAD, S. (2003). Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Tox. Appl. Pharm.*, **186 (3)**: 163-188.
- ZHOU, B., GITSCHIER, J. (1997) hCTR1: a human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **94**:7481-7486.
- ZIEGLER, E.E., EDWARDS, B.B., JENSEN, R.L., MAHAFFEY, K.R., FORMON, S.J. (1978). Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr. Res.*, **12**: 29- 34.
- ZILVERSMIT, D.B. (1973). A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. *Circ. Res.*, **33**:633.
- ZOU, H.J., DING, Y., HUANG, K.L., XU, M.L., TANG, G.F., WU, M.H. (1995). Effects of lead on systolic and diastolic cardiac functions. *Biomed. Environ. Sci.*, **8**:281-288.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU  
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY  
ANKARA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	Toksik metaller ve iz elementlerin kanserli hastaların tümör dokuları ile kanser tanısı olmayan bireylerin otopside alınan dokularında belirlenmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof.Dr.Tülin Söylemezoğlu
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU
---------------	---------------------------------

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:104-2716	Tarih: 18 Aralık 2006
	Araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere klinik araştırmanın yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaçoğlu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Büyükmün KARATAŞOĞLU  
A.Ü. Tıp Fakültesi  
Personel İşleri  
Akademik Büro

Prof. Dr. Işık Sayıl Üye	Psikiyatri	Ankara Tıp Fakültesi	K	Derste
Prof. Dr. Sevim D.Cengiz Üye	Kadın Doğum	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof.Dr. Nermin Mutluer Üye	Nöroloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Derste
Prof.Dr. Sumru Beder Üye	Göğüs Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	Raporlu
Prof. Dr. Nurten Girgin Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	Derste
Prof. Dr. Ragıp Çam Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	Derste
Prof. Dr. Ali Rıza Uysal Üye	Endokrinoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Birsnel Erdem Üye	Mikrobiyoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Ahmet Demirkazık Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Günhan Gürman Üye	Hematoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	Yurtdışında
Prof. Dr. Işinsu Kuzu Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özer Kendi Üye	Adli Tıp	Ankara Tıp Fakültesi	E	Rahatsız
Prof.Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	
Prof.Dr.Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr.Serenay Elgün Ülkar Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	Raporlu
Ecz. Funda Aytun Üye	Eczacılık	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Büyümlen KARATAŞOĞLU  
A.Ü. Tıp Fakültesi  
Personel İşleri  
Akademik Büro Soru  
Büyümlen

ASLI

29 Aralık 2011

---

**T. C.**  
**ADALET BAKANLIĞI**  
**Adli Tıp Kurumu Başkanlığı**

Sayı : B.03.1.ATK.0.01.00.08/ 242  
Konu: Bilimsel Kural hk.

İST.15.05.2007

**Sayın, Aybike DİP**

“Otopsi Sonucu Alınacak Kalp Örneklerinde İz Element ve Toksik Metal Düzeyleri” isimli çalışma öneriniz; 15.05.2007 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş ve kabul edilmiştir.

Bilginize rica ederim.

**Uz. Dr. Keramettin KURT**  
**BAŞKAN**

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı** : Aybike  
**Soyadı** : DİP  
**Doğum Tarihi** : 27/05/1976  
**Doğum Yeri** : Ankara  
**İletişim Adresi** : A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü  
Dikimevi/ANKARA  
Tel: 0312 319 27 34

### II- Eğitimi

**2001-1998** A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü- Disiplinlerarası Adli Tıp Adli Kimya ve Adli Toksikoloji (Yüksek Lisans: Arsenik Toksisitesinde Serbest Radikallerin Rolü ve Antidot Araştırmaları)-ANKARA  
**1998-1993** Orta Doğu Teknik Üniversitesi- Fen Edebiyat Fakültesi- Kimya Bölümü -Endüstriyel Kimya Opsiyonu (Lisans)-ANKARA  
**1993-1987** Bahçelievler Deneme Lisesi-(Fen)- ANKARA  
**1987-1982** Ulubatlı Hasan İlkokulu-ANKARA

**Yabancı Dil:** İngilizce

### III- Mesleki Deneyimi

**2001-** A.Ü. Adli Tıp Enstitüsü- Disiplinlerarası Adli Tıp Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Bölümü- Araştırma Görevlisi

#### IV- Bilimsel İlgi Alanları

##### Uluslararası ve Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiri ve Yayınlar:

- **Aybike Dip**, Şahan Saygı, Şebnem Ş. Çeçen, T Söylemezoğlu: The effects of sodium arsenite on glutathione and malondialdehyde levels in mice tissues. Acta Pharmaceutica Turcica. 45:187-195 (2003)
- **A Dip**, A. Demircan, A. Keleş, B. Demirel, A.F. Işık, T Söylemezoğlu: Fatal methanol poisoning. Poster Presentation, Eurotox 2003, Florence, Italy.
- S. Yakistiran, **A. Dip**, O. Guven , M.Kurt , T. Soylemezoğlu : Determination of acidic and basic drugs in human serum by solid-phase extraction using gas chromatography-(tandem) mass spectrometry. Poster presentation, IUTOX 2004, Tampere, Finland.
- Görkem Mergen, **Aybike Dip**, Tülin Söylemezoğlu: Qualitative and quantitative analysis of diazepam in biological materials by HPLC. 1.Ulusal Alkol ve Madde Bağımlılığı Kongresi 2004, Antalya.
- Elife Çopur, Tülin Söylemezoğlu, Ayşe Eken, **Aybike Dip**, Ahmet Sayal, Ahmet Aydın, İzzet Duyar: Determination of magnesium content by atomic absorption spectroscopy and the origin evaluation of poppy capsules. Poster Presentation, 5th Congress of BAFS (Balkan Academy Of Forensic Sciences) 2007- Ohrid, Macedonia.
- Servet B. İritaş, Görkem Mergen, **Aybike Dip**, B. Melih Ünal, A. Hakan Dinç, Mevlüt Ertan, Tülin Söylemezoğlu : Preliminary results of a survey of cadmium levels in human liver tissue in Ankara District: An autopsy study. Poster Presentation, 5th Congress of BAFS (Balkan Academy of Forensic Sciences) 2007- Ohrid, Macedonia.
- Servet B. İritaş, Görkem Mergen, **Aybike Dip**, A. Hakan Dinç, Mevlüt Ertan, Tülin Söylemezoğlu: Determination of lead levels in autopsy liver tissues. Poster Presentation (Second Award). 14th Congress of Forensic Medicine 2007- Antalya, Turkey.

**V- Aldığı Kurslar ve Katıldığı Programlar**

**Temmuz-1998** Tübitak Enstrümental Laboratuvarı- Analitik Kimya Stajı-  
ANKARA

**Mayıs -2003** HPLC ve Separasyon Teknikleri. Gülhane Askeri Tıp  
Akademisi-ANKARA

**Haziran-2003** Yiyecek ve Çevresel Analizlerde HPLC ve Kütle  
Spektroskopisi –ANKARA

**Şubat -2004** ICP-MS Eğitimi- Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi-  
ANKARA

**VI- Aldığı Derece ve Ödüller**

**Aldığı Ödüller:** 14. Adli Tıp Günleri- Poster Sunumu ikincilik ödülü.  
2007-ANTALYA