

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**KADMIYUMUN SIÇANLARIN
KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİ ÜZERİNE AKUT
VE KRONİK ETKİLERİNİN TORASİK
ELEKTRİKSEL BİYOEMPEDANS YÖNTEMİYLE
İNCELENMESİ**

M. İkbal ÖZTÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI

MERSİN – 2007

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

**KADMİYUMUN SIÇANLARIN
KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİ ÜZERİNE AKUT
VE KRONİK ETKİLERİNİN TORASİK
ELEKTRİKSEL BİYOEMPEDANS YÖNTEMİYLE
İNCELENMESİ**

M. İkbal ÖZTÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE TTB (MİÖ) 2005-3 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 101

MERSİN – 2007

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Kadmiyumun sıçanların kardiyovasküler sistemi üzerine akut ve kronik etkilerinin torasik elektriksel biyoempedans yöntemiyle incelenmesi.” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 26/ 09/ 2007

Prof. Dr. Nurten ERDAL
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Burak ÇİMEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 10.10.2007 tarih ve 2007/320 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü
Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca, akademik açıdan yetişmemde büyük katkısı olan, danışmam hocam Doç. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI' ya, tezimin hazırlanması boyunca gösterdiği titizlik, özveri ve bilimsel katkıdan dolayı teşekkür ederim.

Anabilim dalımızın değerli hocaları; Prof. Dr. Nurten ERDAL'a ve Doç. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU'ya yüksek lisans eğitimim boyunca yaptıkları bilimsel ve akademik katkıdan dolayı teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında katkılarından, Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Burak ÇİMEN'e, Histoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ebru BALLI'ya, İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN ve Öğr. Gör. Semra ERDOĞAN'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitim boyunca, her türlü desteğini esirgemeyen laboratuarda birlikte çalıştığım, başta Arş. Gör. Sevgi GÜNEŞ olmak üzere, arkadaşlarımdan hepsine teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu çalışmam sırasında da yanımda olan, her türlü desteği sağlayan, sevgili babam Müslüm ÖZTÜRK'e ve sevgili annem Beyhan ÖZTÜRK'e, ablama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Saygılarımla
M. İkbal ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELERİN DİZİNİ.....	ix
ŞİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kadmiyumun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.2. Kadmiyum Kaynakları.....	3
2.3. Çevresel Kadmiyum Seviyeleri ve Kadmiyuma Maruziyet.....	4
2.4. Kadmiyum Metabolizması	5
2.5. Kadmiyumun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	7
2.6. Biyokimyasal Parametreler.....	10
2.6.1. Superoksit Dismutaz (SOD).....	10
2.6.2. Katalaz (CAT)	11
2.6.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px).....	11
2.6.4. Malondialdehit (MDA)	12
2.7. Temel Elektriksel Teoriler.....	12
2.7.1. Direnç	12
2.7.2. Empedans.....	13
2.7.3. Biyoempedans	13
2.8. Hemodinamik Parametreler	14
2.8.1. Kalp Hızı (Heart Rate, HR)	14
2.8.2. Atım Hacmi (Stroke Volume, SV)	15
2.8.3. Ventriküler Ejeksiyon (Fırlatma) Zamanı (VET).....	15
2.8.4. Kalp Debisi (Cardiac Output, CO).....	16
2.8.5. Kalp İndeksi (CI)	17
2.9. Kalp Debisi Ölçüm Yöntemleri.....	17
2.9.1. Kalp Debisinin Ölçümünde Kullanılan İnvaziv Yöntemler.....	18
2.9.1.1. Fick Yöntemi.....	18
2.9.1.2. İndikatör (Boya) Dilüsyon Yöntemi	18
2.9.1.3. Termodilüsyon Yöntemi	19
2.9.2. Kalp Debisinin Ölçümünde Kullanılan Noninvaziv Yöntemler	19
2.9.2.1. Doppler Ekokardiyografi.....	20
2.9.2.2. Torasik Elektriksel Biyoempedans (TEB).....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Protokol	25
3.2. Deney Hayvanları	25
3.3. Solüsyonun Hazırlanması ve Hayvanlara Verilme Yöntemi.....	26
3.3.1. Gavaj Yöntemi	26
3.4. Hemodinamik Parametrelerin Ölçümleri ve Hesaplanması.....	27
3.5. Biyokimyasal Parametreleri Ölçümü	31
3.5.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	31
3.5.2 Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Saptanması	31

3.5.3 Katalaz Aktivitesi (CAT) Tayini	31
3.5.4 Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Saptanması	32
3.5.5 Kan ve Dokudaki Kadmiyum Konsantrasyonu Saptanması	32
3.6. Elektron Mikroskopik Doku Takip Protokolü.....	33
Elde edilen kalp ve aort dokusu örnekleri % 2.5'lük glutraldehit ile fikse edildikten sonra % 1'lik OsO4 ile postfikse edildi. Fikse olan dokular yükselen derecelerde alkol kullanılarak dehidrate edildi. Propilen oksitle şeffaflandırma ve resine alıştırma aşamalarından geçirilen dokular resine gömüldü. 24 saatlik polimerizasyon işleminden sonra, bloklardan Leica Ultracut UCT-125 ile öncelikle 1 µm kalınlığında yarı ince, sonra da 50-70 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi, hangi alandan ince kesit alınacağı belirlendi. İnce kesitler ise uranil asetat-kurşun sitrat ile kontrastlandı. Kontrastlanan ince kesitler JEOL-JEM 1011 elektron mikroskopunda incelendi ve mikroskoba eklenmiş dijital kamera ile fotoğrafları çekildi.....	33
3.7. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Kadmiyumun Hemodinamik Parametreler Üzerine Etkileri	34
4.2. Biyokimyasal Bulgular	43
4.2.1. Kalp Dokusu Kadmiyum Düzeyleri (µg/l)	43
4.2.2. Aort Dokusu Kadmiyum Düzeyleri (µg/l).....	44
.....	45
4.2.3. Kandaki Kadmiyum Düzeyleri (µg/l).....	45
4.2.4. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki CAT Düzeyleri (IU/ml)	47
4.2.5. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki GSH-Px Düzeyleri (IU/ml)	48
4.2.6. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki SOD Düzeyleri (U/ml)	49
4.2.7. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki MDA Düzeyleri (nmol/ml)	50
4.3. Elektron Mikroskobu Bulguları.....	51
4.3.1. Kalpten Elde Edilen Bulgular	51
4.3.2. Aorttan Elde Edilen Bulgular	59
5. TARTIŞMA	63
KAYNAKLAR.....	74
83. Karabulut O, Koyutürk M, Bolkent S, Yanardag R, Tabakoglu A ; Sıçan Tiroid Bezinde Kadmiyum Hasarına Karşı C Vitamini, E Vitamini Ve Selenyumun Kombine Kullanımının Etkileri; Cerrahpaşa Tıp Dergisi Cilt (Sayı) 35 (4).....	79
ÖZGEÇMİŞ	80

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kadmiyumun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.2. Kadmiyum Kaynakları.....	3
2.3. Çevresel Kadmiyum Seviyeleri ve Kadmiyuma Maruziyet	4
2.4. Kadmiyum Metabolizması	5
2.5. Kadmiyumun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	7
2.6. Biyokimyasal Parametreler.....	10
2.6.1. Superoksit Dismutaz (SOD).....	10
2.6.2. Katalaz (CAT)	11
2.6.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	11
2.6.4. Malondialdehit (MDA)	12
2.7. Temel Elektriksel Teoriler	12
2.7.1. Direnç	12
2.7.2. Empedans	13
2.7.3. Biyoempedans	13
2.8. Hemodinamik Parametreler	14
2.8.1. Kalp Hızı (Heart Rate, HR)	14
2.8.2. Atım Hacmi (Stroke Volume, SV)	15
2.8.3. Ventriküler Ejeksiyon (Fırlatma) Zamanı (VET).....	15
2.8.4. Kalp Debisi (Cardiac Output, CO).....	16
2.8.5. Kalp İndeksi (CI)	17
2.9. Kalp Debisi Ölçüm Yöntemleri.....	17
2.9.1. Kalp Debisinin Ölçümünde Kullanılan İnvaziv Yöntemler.....	18
2.9.1.1. Fick Yöntemi.....	18
2.9.1.2. İndikatör (Boya) Dilüsyon Yöntemi	18
2.9.1.3. Termodilüsyon Yöntemi	19
2.9.2. Kalp Debisinin Ölçümünde Kullanılan Noninvaziv Yöntemler	19
2.9.2.1. Doppler Ekokardiyografi.....	20
2.9.2.2. Torasik Elektriksel Biyoempedans (TEB).....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Protokol	25
3.2. Deney Hayvanları	25
3.3. Solüsyonun Hazırlanması ve Hayvanlara Verilme Yöntemi.....	26
3.3.1. Gavaj Yöntemi	26
3.4. Hemodinamik Parametrelerin Ölçümleri ve Hesaplanması.....	27
3.5. Biyokimyasal Parametreleri Ölçümü	31
3.5.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	31
3.5.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Saptanması	31
3.5.3. Katalaz Aktivitesi (CAT) Tayini	31

3.5.4 Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Saptanması	32
3.5.5 Kan ve Dokudaki Kadmiyum Konsantrasyonu Saptanması	32
3.6. Elektron Mikroskopik Doku Takip Protokolü.....	33
Elde edilen kalp ve aort dokusu örnekleri % 2.5'lük glutraldehit ile fikse edildikten sonra % 1'lik OsO4 ile postfikse edildi. Fikse olan dokular yükselen derecelerde alkol kullanılarak dehidrate edildi. Propilen oksitle şeffaflandırma ve resine alıştırma aşamalarından geçirilen dokular resine gömüldü. 24 saatlik polimerizasyon işleminden sonra, bloklardan Leica Ultracut UCT-125 ile öncelikle 1 µm kalınlığında yarı ince, sonra da 50-70 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi, hangi alandan ince kesit alınacağı belirlendi. İnce kesitler ise uranil asetat-kurşun sitrat ile kontrastlandı. Kontrastlanan ince kesitler JEOL-JEM 1011 elektron mikroskopunda incelendi ve mikroskoba eklenmiş dijital kamera ile fotoğrafları çekildi.....	33
3.7. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Kadmiyumun Hemodinamik Parametreler Üzerine Etkileri	34
4.2. Biyokimyasal Bulgular	43
4.2.1. Kalp Dokusu Kadmiyum Düzeyleri (µg/l).....	43
4.2.2. Aort Dokusu Kadmiyum Düzeyleri (µg/l).....	44
.....	45
4.2.3. Kandaki Kadmiyum Düzeyleri (µg/l).....	45
4.2.4. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki CAT Düzeyleri (IU/ml)	47
4.2.5. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki GSH-Px Düzeyleri (IU/ml)	48
4.2.6. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki SOD Düzeyleri (U/ml)	49
4.2.7. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki MDA Düzeyleri (nmol/ml).....	50
4.3. Elektron Mikroskopu Bulguları.....	51
4.3.1. Kalpten Elde Edilen Bulgular	51
4.3.2. Aorttan Elde Edilen Bulgular	59
5. TARTIŞMA	63
KAYNAKLAR.....	74
83. Karabulut O, Koyuturk M, Bolkent S, Yanardag R, Tabakoglu A ; Sıçan Tiroid Bezinde Kadmiyum Hasarına Karşı C Vitamini, E Vitamini Ve Selenyumun Kombine Kullanımının Etkileri; Cerrahpaşa Tıp Dergisi Cilt (Sayı) 35 (4).....	79
ÖZGEÇMİŞ	80

ÖZET

Kadmiyumun Sıçanların Kardiyovasküler Sistemi Üzerine Akut Ve Kronik Etkilerinin Torasik Elektriksel Biyoempedans Yöntemiyle İncelenmesi

Bu araştırmada, noninvaziv bir yöntem olan torasik elektriksel biyoempedans (TEB) yöntemi ile elektrokardiyografi (EKG) ölçümleri korele bir biçimde kullanılarak, sıçan hemodinamik parametrelerinin saptanması ve böylece kadmiyumun (Cd^{+2}) kardiyovasküler sistemde meydana getireceği hemodinamik değişikliklerin daha güvenilir bir biçimde ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla çalışmada, wistar cinsi erkek sıçanlar (n=37), kontrol (n=15),

akut (n=9) ve kronik (n=13) olmak üzere üç gruba ayrılarak kullanıldı. Kronik gruba, 60 gün boyunca 15 mg/kg/gün kadmiyum klorür (CdCl₂) gavaj yöntemiyle verilmiş olup, aynı şekilde kontrol grubuna da 60 gün süresince, 1 ml/gün %0.9 NaCl verildi. Akut gruba ise, tek seferde 15 mg/kg/gün CdCl₂ verilmiştir. Kontrol ve kronik gruptan 60. gün sonunda, akut gruptan ise 2. gün sonunda elde edilen veriler, hemodinamik, histolojik ve biyokimyasal açıdan değerlendirildi.

Kadmiyum, akut ve kronik gruplarında canlı ağırlık kaybına neden olmuştur. Ayrıca bu çalışmada, kalp dokusundaki Cd⁺² birikiminin ortalama değerleri, akut grubunda 0.53 ± 0.31 µg; kronik grubunda ise 2.64 ± 0.78 µg; aort dokusundaki ortalama değerleri, akut grupta 0.22 ± 0.10 µg; kronik grupta ise 1.18 ± 0.43 µg ve kanda Cd⁺² ortalama değerleri, akut grupta 16.3 ± 1.6 µg; kronik grupta ise 23.7 ± 6.2 µg olarak ölçüldü.

Bu çalışmada, sıçanların normal kalp atım hacimleri (SV) 0.13-0.16 ml, kalp debileri (CO) 50-63 ml/dak ve kalp indeksi (CI) 0.14-0.18 ml/g.dak aralığında hesaplandı.

Çalışma sonucunda, kronik grubun, kontrole göre, kalp hızı (HR) parametresi değişmezken (p>0.05), SV, CO ve CI parametrelerinde bir artış olduğu gözlemlendi (p<0.05). Akut grubunda ise, HR değerinde kontrole göre anlamlı bir artış saptanırken (p<0.05) buna karşın SV'deki azalışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p>0.05) gözlemlendi. Akut grubuna ait CO ve CI parametrelerinde anlamlı farklılık bulunamadı.

Bu çalışmada kanda, lipit peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyleri ve antioksidan enzimlerden süperoksit dizmutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri saptandı. MDA ve CAT düzeyleri, akut ve kronik gruplarında kontrole göre bir artış sağlarken (p<0.05), SOD ve GSH-Px düzeyleri sadece kronik grupta kontrole göre anlamlı bir artış (p<0.05) oluşturmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada, sıçanlara 60 gün süresince Cd⁺² verilmesinin, Cd⁺² 'nin miyojenik etkisine bağlı olarak sıçan kalp kasında kasılmaları artırdığını, bunun da CO 'da bir artışa neden olduğunu ve ayrıca, Cd⁺²'nin, kalp dokusunda akut ve kronik olarak histopatolojik dejenerasyonlara neden olduğunu, aort dokusunda ise böyle bir etki oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Anahtar sözcükler: Torasik Elektriksel Biyoempedans, Kadmiyum, Kalp Debisi, Atım Hacmi, Oksidatif Stres, Sıçan

ABSTRACT

Evaluating The Acute And Chronic Effects Of Cadmium By Using Toracic Electrical Bioimpedance Methods On The Rats' Cardiovascular Systems

In this research by using correlated method, toracic electrical bioimpedance (TEB) as being noninvasive method and measures of electrocardiography (ECG), defining rat's hemodynamic parameters, our aim is to get more safety results of hemodynamic changes in the cardiovascular system by the effects of cadmium(Cd⁺²).

As a result of this study, chronic group compared with control group, Heart Rate (HR) parameters didn't change (p>0.05); but there was an increase

($p < 0.05$) in that parameters of Stroke Volume (SV), Cardiac Output (CO) and Cardiac Index (CI). In acute group when compared with control group, although we observed an increase in heart rate amount, decrease in SV wasn't observed statistically significant. In acute group we didn't find significant differences ($p > 0.05$).

Cadmium caused to alive weight loss in acute and chronic group. Also in this study the average accumulation of Cd^{+2} in the heart tissue; acute group $0.53 \pm 0.31 \mu\text{g}$, chronic group $2.64 \pm 0.78 \mu\text{g}$, in aorta tissue; acute group $0.22 \pm 0.10 \mu\text{g}$, chronic group; $1.18 \pm 0.43 \mu\text{g}$ and in blood; acute group $16.3 \pm 1.6 \mu\text{g}$, chronic group $23.7 \pm 6.2 \mu\text{g}$ measured as these. We get data from control group and chronic group on the 60 th day and from acute group on the second day and then assessed them from the view of hemodynamic, histologic and biochemical. With this aim in this research, wistar rats ($n=37$) are used and divided into three groups; control ($n=15$), acute ($n=9$), chronic ($n=13$). Chronic group during 60 days orally $15 \text{ mg/kg/day } CdCl_2$ is given. Meanwhile, with the same method control group is given $1 \text{ ml/day } \% 0.9 \text{ NaCl}$. Acute group is given $15 \text{ mg/kg/day } CdCl_2$ for once and two days later their measures are evaluated.

In this study the rats' normal SV is $0.13\text{-}0.16 \text{ ml}$, CO range $50\text{-}63 \text{ ml/min}$ and CI calculated between $0.14\text{-}0.18 \text{ ml/g.min}$.

In this study in the blood, measured activation of malondialdehyde (MDA) level which is the latest production of lipid peroxidation and superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-Px) from antioxidant enzymes. MDA and CAT levels increase ($p < 0.05$) in acute and chronic group compared with control group, in SOD and GSH-Px levels observed significant increase ($p < 0.05$) in chronic group compared with control group.

In conclusion, during 60 days giving Cd^{+2} to rats bounding to Cd^{+2} myogenic effect causes rat's heart muscle binding to increase, so this also causes CO to increase. It can be said that while Cd^{+2} causes acute and chronic histopathologic degeneration in heart tissue, aorta tissue doesn't do the same effect.

Key words: Torasic Electrical Bioimpedance, Cadmium, Cardiac Output, Stroke Volume, Heart Rate, Oxidative Stress, Rat

1. GİRİŞ

Günümüzde, çeşitli endüstri kollarındaki gelişmeler, modern tekniklere dayalı tarımın yaygınlaşması ve kentleşme sonucu kadmiyum ve benzeri ağır metallerin su ve hava ortamındaki derişimi artış göstermiştir(1,2).

İnsan ve hayvanlar doğrudan solunum yolu ile veya besin zinciri aracılığıyla sindirim kanalından ağır metallere maruz kalarak önemli sağlık problemleri yaşayabilirler. Özellikle kadmiyum (Cd^{+2}) gibi toksik elementler, içme suları veya bu ağır metal ile kontamine besinlerin tüketilmesi sonucu hayvan ve insanlarda önemli sağlık sorunları oluşturur (1,2).

İnsan yaşamını etkileyen önemli kadmiyum kaynakları, sigara dumanı, rafine edilmiş yiyecek maddeleri, su boruları, kahve, çay, kömürün yakılması sonucu açığa çıkan ürünler, kabuklu deniz ürünleri, kullanılan gübreler ve endüstriyel üretim aşamalarında oluşan baca gazlarıdır. Endüstriyel olarak kadmiyum zehirlenmesi, kaynak yapımı sırasında kullanılan alaşım bileşimleri, elektrokimyasal kaplamalar, kadmiyum içeren boyalar ve kadmiyumlu piller ile oluşur. Kadmiyum önemli miktarda gümüş kaynaklarda ve sprey boyalarda da kullanılmaktadır (1,2).

Havadaki kadmiyum konsantrasyonunun 1 mg/l Cd^{+2} limitini aşması durumunda (3) solunumdaki akut etkilerini gözlemek mümkündür. Ayrıca kimyasal etkilenime bağlı olarak daha önceden var olan kardiyovasküler kriz kalıcı hale gelebilir. Kadmiyuma maruziyetin koroner arter hastalığından mortalite oranını artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca hipertansiyona yol açma olasılığı üzerinde durulmaktadır. Yüksek kentsel kirlenme epizodları çevre atmosferinden alınan kirletici etmenlere bağlı olarak kalp hastalığından ölüm oranını arttırmaktadır (2).

Yapılan literatür taramalarında kadmiyumun kalp üzerindeki etkilerinin torasik elektriksel biyoempedans (TEB) yöntemiyle değerlendirilmesi konusunda kesinleşmiş bir araştırma bulunmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada, torasik elektriksel biyoempedans (TEB) yöntemi ile elektrokardiyografi (EKG) ölçümlerini korale bir biçimde yapmak suretiyle, kadmiyumun kardiyovasküler sistemde meydana getirdiği hemodinamik değişikliklerin daha güvenilir bir biçimde ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Günlük yaşamda, insanlar akut ve kronik kadmiyum toksisitesine maruz kalabilir. Kadmiyum toksisitesini oluşturabilmek için bu çalışmada, sıçanlara oral yoldan tek doz (akut etki) olarak veya 60 gün süresince (kronik etki) 15 mg/kg/gün kadmiyum verildikten sonra, akut ve kronik kadmiyum toksisitesinin kardiyovasküler parametreleri etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi ve çalışma sonunda elde edilecek bulguların elektrofizyolojik, biyokimyasal ve histolojik mekanizmalar açısından tartışılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kadmiyumun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Metaller, esansiyel (gerekli) ve nonesansiyel (gerekli olmayan) metaller olmak üzere iki grupta toplanabilir. Bakır, çinko ve demir gibi gıdalardan alınan esansiyel metaller sağlıklı bir hücre için gereklidir. Aksine civa, kadmiyum ve kurşun gibi toksik (nonesansiyel) metaller besinsel değere sahip değildirler (4).

Kadmiyum, atom numarası 48 ve atom ağırlığı 112.40 olan bir metal elementtir. Kadmiyum, rölatif olarak yüksek buhar basıncına sahiptir ve atmosfere hızla kadmiyum oksit olarak oksitlenir. Kadmiyum sülfür, kadmiyum karbonat ve kadmiyum oksit gibi bazı kadmiyum bileşikleri pratik olarak suda çözünmezler. Bu suda çözünmeyen kadmiyum bileşikleri, doğada oksijen ve asitlerin etkisi altında, kadmiyum sülfat ve kadmiyum nitrat gibi suda çözünür bileşiklere dönüşebilirler (5).

2.2. Kadmiyum Kaynakları

Kadmiyum doğada saf olarak bulunmamaktadır. Ancak 1817 yılında ilk kez saflaştırılmış olup 1900'lerin başlarında ticari öneme sahip olmuştur. Kadmiyum sıklıkla, 20 yy.'ın metali olarak kabul edilmiş ve kümülatif dünya üretiminin %65'inden fazlası son 20 yılda gerçekleştirilmiştir (5).

Kadmiyum yer kabuğu üzerinde geniş bir yayılıma sahip olup, ortalama konsantrasyonu 0.1 mg/kg civarındadır. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı siyah kil depozitleri yüksek seviyede kadmiyum içermektedir ve bu sahalarda toprakta yüksek konsantrasyonlarda kadmiyum bulunmaktadır (6,7).

Atmosfere kadmiyum salınışının ana kaynağını ise volkanik aktivite oluşturmaktadır. Kesin ölçümünü yapmak olanaksız olsa da volkanik aktivitenin açığa çıkardığı kadmiyum miktarının 100-500 ton arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Derin denizlerdeki volkanik hareketler de doğal kadmiyum kaynaklarından birini oluşturmaktadır (7).

Doğal kaynakların yanı sıra hava, toprak ve suyun kadmiyum ile kirlenmesinde insan faktörü önemli rol oynamaktadır. Bu, iki temel yol ile

gerçekleşmektedir; kadmiyum üretimi ve kadmiyum içeren atıklardır. İnsan kaynaklı kadmiyumun ortalama global total emisyonununun 1983 yılında 7570 ton olduğu bildirilmiştir (8).

Kadmiyum, çinko üretiminin bir yan ürünüdür ve dolayısıyla 1920'lerden itibaren çinko üretiminin artışı ile birlikte kadmiyum oluşumu da artmıştır. Daha sonrasında kadmiyum'un elektro-kaplama sanayinde kullanıma girmesi kadmiyum üretimini arttırmıştır. 1987 yılında dünya çapında kadmiyum üretimi 18566 ton olarak bildirilmiştir. Kadmiyum endüstride başlıca; çelik üzerine kaplamada, cam ve plastik sanayi yanı sıra, poli-vinil klorid ve nikel-kadmiyum batarya sanayisinde kullanılmaktadır (5).

2.3. Çevresel Kadmiyum Seviyeleri ve Kadmiyuma Maruziyet

Sigara içmeyenlerde kadmiyum maruziyeti genellikle gıda ile alıma bağlıdır. Gıdalar ile alınan günlük kadmiyum miktarı ortalama 10-25 µg kadardır, ancak çevresel kadmiyum oranları ile değişiklik gösterebilir. Örneğin, Japonya'da gıda ile alınan kadmiyum miktarı günlük 28 µg iken, Çin'de bu oran 9.9 µg/gün, Almanya'da ise 9-10 µg/gün kadardır (9). Kontamine olan sahalarda, gıda ile kadmiyum alımı günde birkaç yüz mikrograma ulaşabilmektedir. İçme suyu, genellikle düşük miktarlarda kadmiyum içermektedir ve yaklaşık miktarı, 1 µg/l ya da daha azdır (10). Pirinç, patates, soğan, domates gibi birçok besin maddesinde de kadmiyum, doğal olarak bulunmaktadır. Et, balık ve meyvelerde de kadmiyum bulunur ve bu miktar yaklaşık yaş ağırlıklarında 5-10 µg/kg kadardır (11). Tahıllardaki kadmiyum içeriği, öğütülme işlemi ile %50 azalmaktadır. Sebzelerin yıkanmasının, doğranmasının ve pişirilmesinin de kadmiyum içeriklerinde hafif bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (12).

Oda havasında ve açık havada günlük 15 m³ hava solunmasıyla, bir erişkinin atmosferden aldığı kadmiyum miktarı 0.15 µg/gün'dür. Ancak bunun yaklaşık %25'i ya da 0.04 µg/gün kadarı emilmektedir (13). Kadmiyuma maruz kalan işçilerde ise, kadmiyum maruziyetinin temelini solunum yolu oluşturmaktadır. Havada 10-50 µg/m³ kadmiyum bulunması ve çalışma şifti boyunca 10 m³ hava solunması durumunda bir işçinin günlük kadmiyum alımı 100-500 µg olarak kabul edilmektedir (5).

Sigara içenlerde ise tütün, kadmiyumun en önemli kaynağı olarak bilinmektedir. Bir paket sigara içimi 2-4 µg kadmiyum solunmasına neden olur. Ancak bu miktar, tütünün üretildiği bölgeye ve ülkeye göre kadmiyum içeriğinde değişiklik olmasıyla farklılaşabilir. Tütünle alınan kadmiyumun %25-50'si akciğerlerden emilir ve sonuçta vücuda 1-2 µg kadmiyum alımı ile sonuçlanır (14). Günlük sigara tüketiminin artışı ile orantılı olarak kadmiyum alımının artması kaçınılmazdır (15).

Çocuklarda kadmiyum maruziyetinin başka bir yolu da; ev tozu ve bahçe toprağının yenmesidir. Bu durum çocuklarda kadmiyum alımının ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmasına neden olabilecektir (16).

Özet olarak, normal koşullarda günlük kadmiyum alımı; hava, su ve toprak gibi kaynaklardaki, yani temel olarak doğada bulunan kadmiyum konsantrasyonuna bağlıdır ve genellikle 20 µg/gün miktarını aşmamaktadır (5).

2.4. Kadmiyum Metabolizması

Kadmiyum alımının önemli yollarından biri, solunum yoludur. Yapılan çalışmalarda, solunumla alınan kadmiyumun % 5-20'sinin akciğerlerde depolandığı ileri sürülmüştür (17).

Kalsiyumdan ve proteinden fakir diyet, bağırsaklardan kadmiyum Emilimini 3 kata kadar arttırmaktadır. Kadmiyumun gastrointestinal kanaldan Emilimi oldukça düşüktür; Emilim oranı insanlarda % 3-7, deney hayvanlarında ise % 2'dir. Bu Emilim hızı diyetin kalsiyum içeriğine de bağlıdır (18). Demir eksikliği olan insanlarda kadmiyum Emiliminin arttığı gösterilmiştir (19). Kadmiyum alımı, bunların yanı sıra, bazı diğer elementlerin Emilimini de etkileyebilir. Örneğin kadmiyum, çinko Emilimini azaltmaktadır (20).

Kadmiyumun cilt yoluyla alımını sınırlıdır ve cilde solüsyon şeklinde uygulandığında 5 saatlik süreçte % 1.8'inin cildi penetre edebildiği ileri sürülmüştür (21).

Kadmiyumun trans-plasental geçişi sınırlıdır ve plasenta, kısmen de olsa, bir

bariyer görevi görmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda gebeye verilen kadmiyumun erken gebelik döneminde plasentadan geçtiği ve yolc sac ve primitif gut'a ulaştığı gösterilmiştir (22). Umbilikal kord kan kadmiyum düzeyi maternal kan düzeyi ile karşılaştırıldığında % 40-50 civarında daha azdır. İnsan plasantasında, kadmiyum konsantrasyonunun 5-20 µg/kg.yaş.ağırlık olduğu ileri sürülmüştür. Gebeliği esnasında sigara içen kadınlarda; plasental kadmiyum konsantrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu artışın, düşük bebek doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu da bulunmuştur (23).

Kronik kadmiyum toksisitesinin en önemli hedef organları; böbrekler ve akciğerlerdir. Ancak diğer ağır metal toksisitelerinde olduğu gibi kadmiyum, hemen tüm sistemler üzerinde toksik etkiye sahiptir. Günümüzde bu toksik etkilerin yelpazesi ve hangi mekanizmalar ile gerçekleştiği konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. İnsan organizmasına kadmiyum toksisitesinin başlıca etkilerinin, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Çizelge 2.1.'de gösterildiği şekilde olduğu bildirilmiştir (18).

Kadmiyumun vücuttaki dağılımı, alınış yolu, dozu ve süresi ile değişiklik göstermektedir. Toplam vücut kadmiyum miktarı ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Ancak genel olarak toplumda, her bir bireyin toplam vücut kadmiyumunun 5-20 mg arasında olduğu kabul edilmektedir (5). Vücutun farklı bölgelerinde biriken kadmiyumun her dokudaki yarı ömrü farklı olabilir. Genel olarak kadmiyumun tüm vücut dokularındaki biyolojik yarı ömrü 10 ila 30 yıl, kanda ise 2,5 aydır (5). Sigara kullanımı, kronik düşük doz kadmiyum maruziyetinin önemli bir nedenidir ve alınan kadmiyumun tahmin edilen biyolojik yarı ömrü 10 yıl kadardır (24).

Çizelge 2.1. İnsanda Kadmiyum Toksikitesinin Başlıca Etkileri (Brzoska ve Moniuszko-Jakoniuk, 1998'den alınmıştır.)

Kronik Kadmiyum Toksikitesi	Akut Kadmiyum Toksikitesi
<p><u>Endüstride solunumla maruziyetin etkileri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">*Anemi,*Renal tubuler disfonksiyon ve renal taşlar,*Kalsiyum metabolizması bozuklukları; kemik lezyonları ve ağrıları,*Solunum sisteminin hasarı (burun, farinks, larinksin kronik inflamasyonu ve anosmi),*Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar,*Sinir sistemi semptomları (baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tremor, parestezi, kramplar),*İştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk,*Prostat ve akciğer kanserleri.	<p><u>Solunumla maruziyetin etkileri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">*Akut pnömoni ve pulmoner ödeme bağlı akut solunum yetmezliği. <p><u>Oral maruziyetin etkileri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">*Akut gastroenterit: Hızla başlayan şiddetli bulantı ve kusma, karın ağrısı, ishal.
<p><u>Genel çevreden oral yolla maruziyetin etkileri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">*Anemi,*Renal tubuler disfonksiyon,*Kalsiyum metabolizması bozuklukları ve kemikte hasarlar (osteomalazi, osteoporoz),*Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar.	<p><u>Diğer Etkileri:</u></p> <ul style="list-style-type: none">*Endüstriyel ve çevresel olarak maruz kalanlarda kromozomal bozuklukların prevalansının arttığı gözlenmesine rağmen mutajenik etkisi olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır.*Plasentaya toksik etkili olup, fetusun büyümesinde gerilik ve düşük doğum ağırlığına sebep olur.

2.5. Kadmiyumun Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Böbrek ve karaciğerin yanı sıra kadmiyum kalpte de depolanmaktadır. Ancak böbrek ve karaciğerle karşılaştırıldığında, kalp dokusundaki kadmiyum konsantrasyonunun rölatif olarak düşük olduğu bildirilmiştir (25). Düşük konsantrasyonlarda da olsa kadmiyumun, kalpte metabolik ve yapısal bozukluklara neden olduğu ve hipertansiyon etiolojisinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26, 27, 28, 29). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hipertansif ve koroner kalp hastalığı olan hastaların serum, saç ve tırnaklarındaki kadmiyum içeriği sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve sonuçta hasta grubunun çeşitli dokularında kadmiyum içeriğinde artma olduğu bildirilmiştir (30). Ancak bunun aksini gösteren yayınlar da mevcuttur. Vivoli ve ark., hipertansif hasta grubunda idrar ve saç kadmiyum içeriğinin normotansif bireyler ile farklı olmadığını, ancak hipertansif hastalarda idrar kadmiyum/bakır oranının anlamlı oranda düşük olduğu bildirilmiştir (31).

Kadmiyumun kardiyotoksik etkisi tek bir mekanizmadan ziyade birbiri içine geçmiş kompleks bir proses gibi gözükmektedir. Metallotionein, hücrel mekanizmalarda kilit rol oynamaktadır ve kadmiyumu detoksifiye etmektedir. Metallotionein aynı zamanda nitrik oksit sistemini etkileyerek bir anti-oksidan gibi görev yapabilir (32, 33). Daha önce yapılan çalışmalar, endotel hücreleri ve fibroblastlar ile karşılaştırıldığında, metallotioneinin düz kas hücrelerinde iyi indüklenemediğini, dolayısıyla bu hücrelerin kadmiyum toksisitesine daha duyarlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (34, 35). Bu etkileri in vivo olarak ispatlamak mümkün değildir. Ancak abdominal aort anevrizması olan hastalarda incelenen doku örneklerinde, damarın medial tabakasında biriken kadmiyumum sigara içenlerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (36). Kadmiyum, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonun yanı sıra, vasküler endotel üzerine de toksik etki göstermektedir (37). Kadmiyum kontaminasyonu olan bölgelerde yaşayan kişilerde ateroskleroz insidansında artış olduğu bildirilmiştir (38). Bu bulgular sigara içicilerinde sık rastlanan ateroskleroz etiolojisine de ışık tutabilir.

Kadmiyumun, idiopatik dilate kardiyomyopatinin etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Yapılan bir araştırmada; sol ventrikülden alınan endomyokardiyal biyopsi örneklerinde kadmiyum birikimi tespit edilmiştir. Bu anomali iskelet

kaslarında görülmeyip, miyokarda spesifiktir. Ancak, henüz kadmiyum birikiminin mekanizması ve bunun myositlerin yapısına ve fonksiyonuna etkileri tam olarak açıklanamamıştır (39).

Uzun süre kadmiyuma maruz bırakılan farelerde yapılan biyokimyasal ve histolojik incelemelerde, kadmiyumun, atrial ve ventriküler duvarın 3-Hidroksi-üridin ve 3-Hidroksi-alanin alımını düşürdüğü ve böylece spesifik RNA ve prekürsör protein sentezini bozduğu ileri sürülmüştür. Kadmiyum, kardiyomyositlerde mitokondri hasarı (hasarlı mitokondrial krestler ve matriksin vakuolizasyonu gibi) oluşturarak hücre solunumu ve enerji metabolizmasında bozulmaya neden olmaktadır. Kadmiyum toksisitesinde, atrial kardiyomyositlerde atrial natriüretik peptid (ANP) granüllerinin sayısının azaldığı saptanmıştır (40).

Kadmiyumun iskelet kasındaki arteriollerin kasılmasına neden olduğu, bu etkisinin α -adrenerjik reseptörlerden bağımsız, selektif olarak büyük arteriollere bağlı olduğu ve hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu ile etkilendiği bildirilmiştir. İskelet kasında arterial konstrüksiyonun, kadmiyumun hipertansif etkisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (41).

Son yıllarda toksik metallerin hedef hücreler içine, moleküler benzerlik ya da iyonik benzerlik yoluyla girdiği ortaya konmuştur (4). Moleküler benzerlikte, metaller belirgin biyolojik moleküllerin, örneğin taşıyıcı proteinlerin, kanalların, yapısal proteinlerin, enzimlerin, kopyalayıcı faktörlerin aktif bölgelerine, nükleofilik alanlarına bağlandıkları zaman, yapısal ve fonksiyonel olarak bu endojen yapılara benzer davranışlar göstermesi söz konusudur. Taşıyıcı proteinlerin birçoğu, bazı toksik metallerin taşınmasında rol oynarlar, örneğin amino ait yapıları taşıyıcılar civanın inorganik veya organik formlarının renal epiteliyal hücrelerden, endotelial hücrelerden ve glial hücrelerden içeri taşınmasını sağlamaktadırlar. İyonik benzerlik ise moleküler benzerliğe çok yakın bir tanımlamadır. İyonik taklitçilikte metallerin katyonik türleri, taşıyıcı proteinler, iyon kanalları, enzimler, yapısal proteinler, taşıyıcı faktörler ve metal bağlayan proteinler gibi davranabilme ya da yapısal ve fonksiyonel olarak onların verdiği hizmeti verebilme özelliğine sahip olurlar. Örneğin, toksik metallerin katyonik özelliğine sahip olan maddelerden biri olan Cd^{+2} , memeli organizmasındaki hedef hücrelerin içine geçebilmek için iyon kanallarını (özellikle Ca^{+2} kanalı) kullanabilirler (4).

Günümüzde Cd^{+2} 'nin hücre içine giriş yoluyla ilgili birçok hipotez bulunmaktadır.

1. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki kadmiyum; kalsiyum, demir ve çinko gibi esansiyel elementlerin taşınmasında rol alan membran proteinleriyle etkileşerek hücre içine girmektedir. Bu geri alınımın iyonik benzerlik mekanizmasıyla olduğu öne sürülmüştür.

2. Kadmiyum, glutatyon ve sistein gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyollerle S-konjugat yapmaktadır. Bu konjugatlar aminoasitler, oligopeptidler, organik kanyonlar ve diğer önemli homeostatik moleküllerin taşınmasında rol alan tam olarak anlaşılammış spesifik taşıyıcı proteinlere benzemekte veya moleküler homologları gibi davranmaktadırlar.

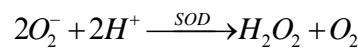
3. Kadmiyum, Cd^{+2} içeren proteinlerin endositozuyla hücre içine girmektedir. Örneğin Cd^{+2} iyonu metalotiyonin, albümin veya diğer proteinlere bağlanmaktadır. Bu konjugatlar absorpsiyon veya reseptör aracılı endositozda rol alan substrat gibi davranmaktadırlar.

4. Kadmiyumun iki değerlikli formu spesifik membran proteinleriyle taşınan diğer iki değerlikli kanyonlara benzer fonksiyon gösterir, yani iyonik taklitçilik, benzerlik ortaya koyar. Örneğin Cd^{+2} , Ca^{+2} 'dan daha küçük bir çapa sahiptir. Cd^{+2} , Ca^{+2} 'ya iyonik benzerliği dolayısıyla, uyarılabilir hücrelerde Ca^{+2} kanalları aracılığıyla Ca^{+2} 'nin hareketlerini inhibe etmektedir ve bu özellikleri nedeniyle Ca^{+2} kanallarının bazı tiplerine antagonist olarak etkili olabileceği düşünülmektedir (4).

2.6. Biyokimyasal Parametreler

2.6.1. Superoksit Dismutaz (SOD)

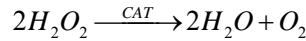
Süperoksit dismutaz, hücre içi kuvvetli antioksidan bir enzimdir. Bu enzim, süperoksiti, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene çeviren reaksiyonu katalizleyen bir metalloenzimdir (42).



Superoksit anyonunun üretimi ile serbest radikal reaksiyonları tetiklenir. SOD hücrel kompartmanlardaki O_2^- düzeylerini kontrol altında tutar. Bu enzimin aktif merkezinde bulunan aminoasitlerin çeşitliliğine, kofaktörüne ve diğer bazı özelliklerine göre farklı izoformları bulunmaktadır. İnsanda üç farklı izoformu vardır (43). Bunlar, sitoplazmik SOD (Cu-Zn SOD): kofaktörleri çinko ve bakırdır. Bu enzimin aktivitesinden bakır, stabilitesinden ise çinko sorumludur. Mitokondriyal SOD (Mn-SOD): kofaktörü mangandır. Ekstrasellüler SOD (EC-SOD) tetramerik yapıdadır. Heparin ve heparin sülfat gibi glikozaminoglikanlara eğilim gösterir. Bu enzim de aktivitesi için bakıra, stabilitesi için çinkoya ihtiyaç duyar (44). Ancak yapılan araştırmalarda genellikle tümünü kapsayan enzim (total SOD) aktivitesi ölçülür.

2.6.2. Katalaz (CAT)

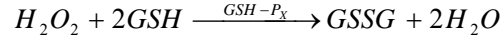
Katalaz, bitki, hayvan ve aerobik bakterilerde bulunan, H_2O_2 , su (H_2O) ve moleküler oksijene parçalayan bir enzimdir. Başlıca peroksizomlarda lokalize olup, yapısında 4 adet hem molekülü bulunan bir hemoproteindir. Karaciğer ve eritrositlerde en yüksek aktiviteye sahiptir. Hücreyi respiratuvar patlamalara karşı koruyucu olarak da hizmet eder. Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksinin yanı sıra metil-, etil-hidroksiperoksitler gibi küçük molekülü lipit hidroksiperoksitleri de içine alır (44).



2.6.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidazın, selenyum (Se)-bağımlı (GSH-Px) ve Se bağımsız (Glutasyon-S-transferaz, GST) olmak üzere iki izoformu vardır (44). Bu iki enzimin alt ünite sayıları ve katalitik mekanizmaları farklıdır. Glutasyon mekanizması çok önemli antioksidatif savunma mekanizmalarından biridir. GSH-Px karaciğerde en yüksek; kalp, akciğer ve beyinde orta; kasta ise düşük düzeyde aktivite gösterir. Aşırı düzeylerde H_2O_2 varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG,

glutasyon disülfid) dönüşümünü katalize eder. Bu arada H₂O₂ de suya dönüştürülerek detoksifiye olur (44).



2.6.4. Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidasyonu, membranda bulunan fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan poliansatüre yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehytler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur. Lipid hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehydler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiyobarbitürik asitle ölçülebilen malondialdehid (MDA) meydana gelir. Bu yöntem, lipid peroksid seviyelerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir. Fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir (44).

Lipid peroksidasyonu, biyolojik zarların özelliklerinde ciddi hasarlara yol açan değişiklikler yaparak hastalık patogenezinde önemli bir rol oynar (45).

2.7. Temel Elektriksel Teoriler

2.7.1. Direnç

Tüm maddeler doğru akıma (DC) karşı bir direnç gösterirler. Maddelerin özelliklerine bağlı olarak gösterdikleri direnç değerleri de farklılık gösterir. Direnç değerleri, iletken olarak tanımlanan (örneğin bakır) maddelerde düşük değerlidir (milyonlar mertebesine kadar). Yalıtkanlarda ise çok çok yüksektir (örneğin 10¹²). Ohm kanununa göre tüm cisimlerin direnci, gerilim değişiminin dirençli cisim üzerinden akan akıma oranı olarak tarif edilir.

$$R = \frac{E}{I} \quad (1)$$

Burada;

R: Direnç (ohm)

E: Uygulanan gerilim değişimi (volt)

I: Akım (amper)

Vücuttaki ince dokular yüksek iletkenlik, yağlı dokular ve kemikliler zayıf iletkenlik gösterirler. Vücut sıvısıyla birlikte bu dokular akıma karşı bir direnç oluştururlar (45, 46).

2.7.2. Empedans

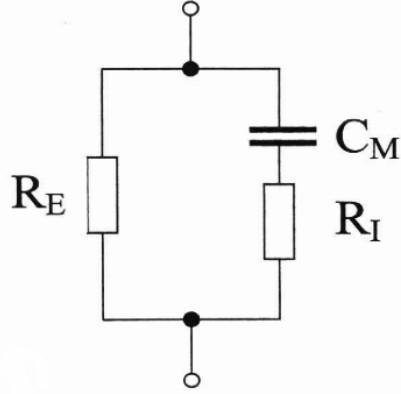
Alternatif akım veya alternatif gerilimin aktığı maddelerde direnç, frekansa bağlı kompleks bir parametredir ve empedans (Z) olarak isimlendirilir. Empedansın birimi de ohm'dur.

$$Z = \frac{E(t)}{I(t)} \quad (2)$$

Empedans; direnç, kapasitif ve endüktif (bobin) elemanlar içeren iletken bir ortamın f frekanslı bir elektrik akımına (I) gösterdiği toplam dirençtir (45, 47).

2.7.3. Biyoempedans

Biyolojik dokular iki ana bölümden oluşur. Hücre içi yüzey ve hücre dışı yüzey. Her iki bölüm de elektrolit solüsyonla doludur ve hücre zarıyla birbirinden ayrılırlar. Dokular üzerindeki elektriksel iletkenlik, bir elektrik devresine benzer (şekil 2.1). R_E direnci hücre dışı yolu temsil eder ve R_E direnci, biribiri ile seri bağlı olan C_M ve R_I 'e paraleldir. C_M hücre zarlarının kapasitesini ve R_I ise hücre içi sıvı bileşenlerinin direncini temsil etmektedir.



Şekil 2.1. Biyolojik Dokuların Elektriksel Eşdeğer Devresi. R_E direnci hücre dışı yolu, C_M hücre zarlarının kapasitesini ve R_I ise hücre içi bileşenlerinin direncini göstermektedir.

Uygun AC frekansı uygulandığında, doğru biyoempedans ölçülür. Dokunun iyonik bileşenini araştıran biyoempedans uygulamalarında çok yüksek AC frekanslar kullanılmalıdır (>1 MHz).

Alternatif gerilim veya akım, bir biyolojik dokuya uygulandığında, biyoempedans terimi, empedans terimi yerine kullanılır. Elektriksel biyoempedans ise, basit bir ifadeyle, doku ve sıvı hacminin karakteristik empedansıdır. Empedans değişiklikleri ölçülerek bir biyolojik ortamın özellikleri hakkında bilgi edinilebilir.

Biyolojik Dokuların Empedansı:

- Doku kompozisyonuna,
- Dokuya gelen kan akımına,
- Dokudaki kan hacmine,
- Dokudaki endokrin aktivitesine,
- Dokuyu innerve eden otonom sinir sistemi aktivitesine bağlıdır.

Elektriksel Biyoempedans Ölçüm Yönteminin Kullanım Alanları:

- Vücut kompozisyonunun (su ve yağ miktarının) saptanması,
- İncelenen dokunun elektriksel modelinin geliştirilmesi,
- Arteryel akış hızının ölçülmesi,
- Venöz trombozun saptanması,
- Doku direncinin ölçülmesi,

- Kalp debisinin saptanması (45,46,47,48,49,50).

2.8. Hemodinamik Parametreler

2.8.1. Kalp Hızı (Heart Rate, HR)

Kalp hızı, dakikadaki atım sayısıdır. Kalp hızının belirlenmesinde en basit yol nabzın palpe edilmesidir. Böylece kalp hızı, ritmi ve karakteri belirlenebilir. Steteskop veya doppler aygıtı ile sürekli takip olanağı vardır. Ayrıca EKG dalgaları, direkt arteriyel basınç dalgaları ve nabız monitörleri ile kaydedilmesiyle de kalp hızı izlenebilir (50). İnsanlarda normal kalp hızı 60-100 atım/dak (50), sıçanlarda ise 250 – 500 atım/dak. aralığındadır (51).

2.8.2. Atım Hacmi (Stroke Volume, SV)

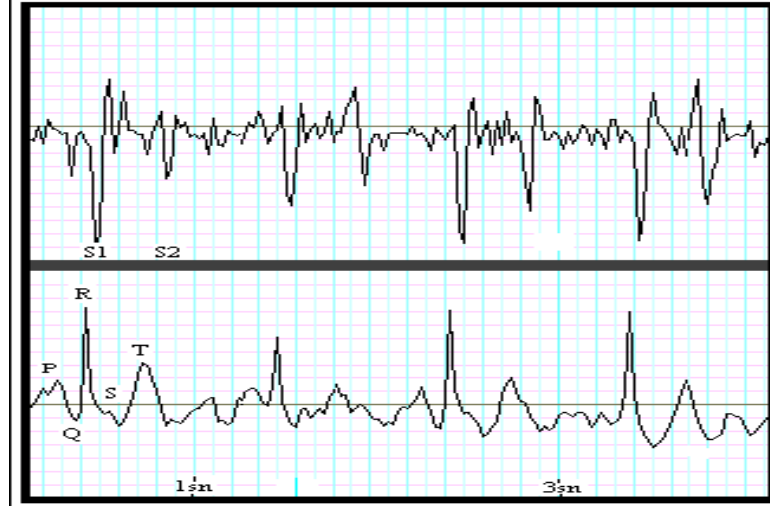
Her sistolde her bir ventrikülün pompaladığı kan miktarıdır. Atım hacmi, diastol sonu ventrikül hacmi ile sistol sonu ventrikül hacmi arasındaki farktır. Yani,

$$\text{Atım Hacmi} = \text{diastol sonu ventrikül hacmi} - \text{sistol sonu ventrikül hacmi}$$

Atım hacmi ve/veya kalp hızının artışı kalbin dakikada pompalayacağı kan miktarını artırır. Atım hacmine etki eden faktörler; kalbe dönen kan miktarı (venöz dönüş) ve kalbin kasılma gücüdür. Kalbe dönen kan miktarı ve kalbin kasılma gücü artınca SV artar (49,52).

2.8.3. Ventriküler Ejeksiyon (Fırlatma) Zamanı (VET)

Kalp seslerinin oluşumu, sağlıklı bir insandan kaydedilmiş EKG eğrilerini ve kalp seslerini birlikte gösteren Şekil 2.2. üzerinde açıklanmaktadır. Sinüs düğümünün kendi kendini uyarması ve uyarının atriyumlarda yayılması (atrium depolarizasyonu-P dalgası) esnasında sol atriyum basıncı, sol ventrikül basıncından fazladır. Daha sonra uyarının bütün ventriküllerde yayılması EKG’de QRS dalgası olarak gösterilir. Bu an ventrikülün depolarizasyona başladığı andır.



Şekil 2.2. Kalp sesleri ile eşzamanlı EKG işaretleri. S1 birinci kalp sesini, S2 ikinci kalpsesini, QRS kompleksi (ventrikül depolarizasyon dalgası), T dalgası (ventrikül repolarizasyonu dalgası), P dalgası ((atriyum depolarizasyon dalgası))

Ventrikülde yayılan uyarı ventrikül kaslarını uyarır ve ventrikül kasılmasını sağlar, sol ventriküldeki basınç yükselmeye başlar ve sol atriyum basıncına ulaştığında atriyum-ventrikül kapakçıkları (mitral ve triküspid) kapanır. Bu anda birinci kalp sesi (S1) ortaya çıkar. Normalde mitral kapak triküspit kapağından önce kapanır. Bundan dolayı birinci kalp sesinin mitral ve triküspit olmak üzere iki elemanı vardır. Ventrikül basıncı artmaya devam ederek aort basıncının üstüne çıktığı anda aort kapakçığı ve hemen ardından pulmoner kapakçık (akciğer atardamar kapakçığı) açılır ve kanın ventriküle atılması başlar. Ventrikül kaslarının kasılmaya devam etmesiyle aort basıncı sol ventrikül basıncını takip eder. Ventrikül kaslarının kasılması, EKG de QRS kompleksi (ventrikül depolarizasyon dalgası) ile gösterilmektedir. Ventrikül kaslarının gevşemesi ise T dalgası (ventrikül repolarizasyonu dalgası) ile gösterilir. Ventrikül kasları gevşerken ventrikül basıncı da düşmeye başlar. Ventrikül iç basıncı aort basıncının altına indiği anda aort kapakçığı kapanır. Bunu pulmoner kapakçığın kapanması izler. Bu iki kapakçığın arka arkaya kapanmaları ikinci kalp sesini (S2) oluşturur (53) . VET birinci kalp sesi (S1) ile ikinci kalp sesi (S2) arasındaki zaman farkıdır.

2.8.4. Kalp Debisi (Cardiac Output, CO)

Kalbin bir dakikada aortaya pompaladığı litre olarak kan miktarıdır

(litre/dakika). Bu, aynı zamanda dolaşımda akan kan miktarı olup, maddelerin dokulara ve dokulardan kana taşınmasından sorumludur.

Bundan dolayı kalp debisi, dolaşımla ilgili en önemli faktördür (54, 55). Kalp debisi:

$$\text{Kalp debisi} = \text{Atım hacmi} \times \text{Kalp hızı}$$

'dır. Dakikada 70 atıma sahip olan bir insanın kalbi bu süre içinde yaklaşık beş litre kan pompalamaktadır ($70 \text{ ml} \times 70 \text{ atım/dak} = 4900 \text{ ml/dak}$) (49,50, 52). Sıçanlarda ise kalp debisi dakikada 44- 72 ml /dak aralığındadır (55,56).

Kalp debisi, gereksinim halinde önemli ölçüde arttırılabilir. Bu değer, günlük yaşam içinde sıklıkla bir kaç katına çıkar. İyi antrene olmuş, elit atletlerde kalp debisi yedi kat kadar artıp, yaklaşık 35 litreye çıkabilir. Kalp debisi atım hacmi veya atım sayısı, ya da her ikisi birden arttırılarak değiştirilebilir (49).

Kalp debisi, öncelikle çevresel faktörlerden etkilenmekle birlikte kardiyak bozukluklarla önemli ölçüde sınırlanır. Kalp debisini etkileyen faktörlerin başında kalbe venöz dönüş, periferik vasküler direnç, kalp atım hızı ve miyokardiyal kontraktilite gelir. Periferik dokuların O_2 gereksinimi, kan hacmi, vücut pozisyonu ve solunum şekli de CO 'u etkiler (49,50).

2.8.5. Kalp İndeksi (CI)

Kalp debisinin ağırlığa bölünmesiyle elde edilir. Böylece kalp debisinin yeterliliği daha iyi saptanabilir (50).

Kalp indeksi (CI) :

$$CI = \frac{CO}{A^*} \quad (3)$$

denklemleriyle hesaplanır.

$$A^* = \text{Ağırlık}$$

2.9. Kalp Debisi Ölçüm Yöntemleri

- İnvaziv yöntemler [Fick yöntemi, indikatör dilüsyon yöntemi, termodilüsyon yöntemi]

- Noninvaziv yöntemler [Doppler ekokardiyografi, torasik elektriksel biyoempedans (TEB)]

2.9.1. Kalp Debisinin Ölçümünde Kullanılan İnvaziv Yöntemler

2.9.1.1. Fick Yöntemi

Fick ilkesi, birim zamanda bir organ (ya da tüm vücut) tarafından tutulan madde miktarının, bu maddenin arter ve ven kanı arasındaki derişim farkının (A-V farkı) kan akımı ile çarpımına eşit olacaktır. Bu ilke, kuşkusuz, sadece, tutulan maddenin tek kaynağının arter kanı olduğu durumlara uygulanabilir. Kalbin dakika atım hacmi tayininde Fick ilkesinin uygulaması, belirli bir süre içerisinde vücut tarafından kullanılan O₂ miktarını ölçmek ve bu değeri akciğerdeki A-V farkına bölmektir. Sistemik arter kanı, vücudun her tarafında aynı içeriğe sahip olduğu için, arteriyel O₂ içeriği, uygun olan herhangi bir arterden alınmış kan örneğinde ölçülebilir. Venöz kan örneği, bir kalp katateri ile pulmoner arterden alınır. Bu amaçla, önceleri sağ atriyum kanı kullanılmış ise de bu kanın karışması tam olmayabilir ve bu nedenle, alınan örnek bütün vücudu temsil edemez.

Bu yöntem, akciğerlerin oksijen alımı, dokuların oksijen tüketimine eşit olduğunda geçerli olur. Oksijen tüketimi ve arteriovenöz oksijen farkı sabit ise ölçüm yapılmalıdır. Bu yöntemin doğruluğunun yüksek olduğu hem hayvan hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu yöntemin sınırlı kalmasında en büyük neden, sabit bir hemodinamik ve respiratuar durum sağlanmasına gereksinim duyulmasıdır (57,58,59).

2.9.1.2. İndikatör (Boya) Dilüsyon Yöntemi

Termodilüsyon yönteminin keşfinden önce CO ölçümünde en popüler teknik, indosiyanin yeşilinin kullanılması ile uygulanan indikatör dilüsyon yöntemidir. İndosiyanin yeşili, nontoksik ve karaciğer tarafından hızla sirkülasyondan uzaklaştırılan bir boyadır. Klinikte bir santral ven içine 5 mg indosiyanin yeşili enjekte edilir ve bir arteriyel kateterden sürekli kan örneği alınır. Kan, bir densitometre bulunan küvetten

geçirilir ve indikatör konsantrasyonunda zamanla oluşan değişiklik ölçülür. Bir bilgisayar, boya konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanı ölçer ve CO değerini hesaplar. CO tayini bittikten sonra kan yeniden hastaya verilebilir (57, 58, 59).

Sağ kalp kateterizasyonu yanında spirometrik ölçüm gerektirmesi, indikatör dilüsyon yönteminde verilen indikatör maddenin yeniden dağılımı nedeniyle oluşan eğri değişikliklerinin ancak ek bilgisayar yöntemleri ile ekarte edilebilmesi Fick ve indikatör (boya) dilüsyon yöntemlerini sınırlayan başlıca faktörlerdir (51, 59).

2.9.1.3. Termodilüsyon Yöntemi

Klinikte CO ölçümünde seçkin bir yöntemdir. Bu teknikte bir inert indikatör kullanarak kan örneği almadan sık aralıklar ile CO ölçümü mümkündür. Termodilüsyon, kan akımını indikatör dilüsyonu aracılığıyla ölçen bir yöntemdir. Dolaşıma verilen herhangi bir indikatörün dolaşım sistemindeki belli zamandaki konsantrasyonunun kan akımı hızı ile ters olduğu prensibine dayanır. Kullanılan indikatör, boyar madde (dye-dilüsyon) veya kandan farklı sıcaklığa sahip bir sıvı (termodilüsyon) olabilir. Sağ atriuma soğuk dekstroz veya tuzlu su solüsyonu enjekte edilir, termistör tarafından bu indikatörün sıcaklığındaki değişiklik saptanır. Termistörün pulmoner arter duvarına yaslanması, intradücerin yan lümeninden hızlı sıvı infüzyonu, aritmi, solunum değişiklikleri, termal sıvının yavaş verilmesi yetersiz volüm verilmesi, intrakardiyak şant, triküspüt regürjitasyon varlığı, hesaplama kat sayısının bilgisayara yanlış girilmesi gibi faktörler hatalı ölçümlere neden olan faktörlerdir. Ayrıca termüdülyasyon yöntemiyle ölçülen kalp debisi kalbin sağ tarafına ait kalp debisidir. Normalde sağ taraf debisi sol taraf debisine eşitse de; interakardiyak şant varlığında bu eşitlik bozulur. Bunun düzeltilmesi için şant fraksiyonunun hesaplanması gerekir (57, 58, 59).

2.9.2. Kalp Debinin Ölçümünde Kullanılan Noninvaziv Yöntemler

Kalp debisi ölçümünde “Altın Standart” kabul edilen termodilüsyon tekniğinin ölçüm hataları yanında pahalı oluşu, pulmoner arter kateterizasyonunun potansiyel tehlikelerini içermesi ve ölçümlerin aralıklı oluşu yöntemi sınırlamaktadır (49,50). Bu yüzden termodilüsyon yöntemine alternatif noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir. Bu

yöntemler:

- Geniş hasta gruplarında kullanılabilir olmalıdır.
- Yüksek hassaslıkta ölçüm yapabilmelidir.
- İnvaziv değerlerle uyumlu olmalıdır.
- Veriler çoğaltılabilir olmalıdır.
- Ölçümler aletin içindeki bilgisayar tarafından gerçek zamanında hesaplanmalı ve sürekli olarak izlenebilir olmalıdır.
- Ölçümler hastaya minimal rahatsızlık vermelidir.
- Noninvaziv olmalıdır.
- Veriler klinikte tanı ve tedavide kullanılabilir olmalıdır.
- Yalnızca “iyi veriler” gösterilmeli ve hasta hareketi, solunum veya diğer nedenlerle oluşan “kötü veriler” ekarte edilmelidir.
- Maliyeti uygun olmalıdır.

Yukarıda sözü edilen bu özellikler kalp debisinin ölçümünde kullanılacak ideal özellikler olup, doppler ekokardiyografi ve torasik elektriksel biyoempedans (TEB), bu amaca uygun tekniklerdir.

Noninvaziv iki yöntem, diğer debi ölçüm yöntemlerinden farklı olarak atım hacmi (SV) parametresini kullanarak kalp debisini bulurlar (49).

2.9.2.1. Doppler Ekokardiyografi

Kalp duvarlarının hareketi ve kalp işlevinin diğer yönleri ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Ekokardiyografi noninvaziv bir yöntem olup hastaya kateter takılması ya da ilaç zerkleri yapılmasını gerektirmez. Ekokardiyografide, genelde, 2.25 MHz sıklıkta yüksek frekanslı-ses (ultrasonik) dalga atımları bir çevireçten yayılır ve yine aynı çevireç, kalbin değişik bölümlerinden yansıyan dalgaları alan bir alıcı olarak da görev yapar. Akustik empedans değişimleri olan her yerde seste yansımalar oluşur ve yankı (eko) kayıtlarının, zamana karşı bir osiloskopta

sergilenmesi kalp döngüsü sırasında kapaklar, septum ve ventrikül duvarı hareketlerinin izlenip kaydedilmesini sağlar.

Kan akımı bir kan damarı kanüle edilerek ölçülebilir, fakat bunun belirgin sınırlamaları vardır. Bir damarı açmadan içindeki kan akımını ölçmek için çeşitli aygıtlar geliştirilmiştir. Elektromanyetik akımölçerler, bir manyetik alanda hareket eden bir iletkenin içinde voltajın oluşması ve bu voltajın büyüklüğünün hareket hızı ile orantılı olması ilkesine dayanır. Kan iletken olduğuna göre, damarın çevresine bir mıknatıs yerleştirilir ve hacim akımıyla orantılı olan voltaj, damarın üzerine uygun bir şekilde yerleştirilmiş elektrotlarla kaydedilir. Kan akım hızı Doppler akımölçerlerle ölçülebilir. Ultrasonik dalgalar, bir kristalden çapraz olarak damara gönderilir, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinden yansıyan dalgalar akım yönündeki ikinci bir kristal tarafından algılanır. Yansıyan dalgaların sıklığı, Doppler etkisi nedeniyle, ikinci kristale doğru olan akımın hızıyla orantılı olarak yüksektir.

Ekokardiyografi, Doppler yöntemleri ile birlikte kullanıldığında, kapaklardan geçen akımın hacmi ve hızı da saptanabilir.

Bu yöntem nispeten öğrenme zorluğunun olması, ufak hataların (örneğin yerleşim açısının akıma paralel olmaması, aort kesit alanının farklı nomogramlarla farklı olması gibi) büyük farklara neden olması, sistemin pahalı olması gibi nedenlerle sınırlanmakla birlikte giderek daha fazla kullanım alanı bulmaktadır (57,58,59).

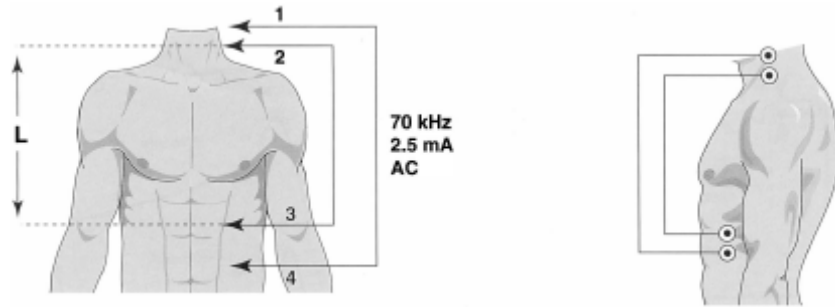
2.9.2.2. Torasik Elektriksel Biyoempedans (TEB)

Torasik Elektriksel Biyoempedans, kalp siklusu boyunca torasik boşluğun direncinin değişken akıma (AC) karşı karşı değişikliklerini saptayarak kalp debisinin noninvaziv yöntemle ölçülmesini sağlayan bir tekniktir (50,51). Empedans değişikliklerini ölçmek için ortamın iki noktası arasına frekansı f , genliği V olan bir gerilim uygulanarak ortamdaki geçen akım ölçülmektedir. Kalp çıktısı ölçümlerinde ilgili doku, kalbi ve hemen onu çevreleyen toraks'ın hacmini içermektedir. Konuyla ilgili sıvı ise kandır. Toraksın elektriksel biyoempedansı (TEB) iki tip empedans'dan oluşmaktadır:

- Kas, kemik ve yağ dokusu gibi zamanla değişmeyen dokulara ilişkin temel empedans (Z_0). Z_0 pulsatil hacim minimum olduğu zaman ölçülmektedir.

- Zamanla değişen sıvı hacmine (kan) ilişkin empedans (dZ/dt).

Biyoeimpedans ölçümleri genellikle yüzeysel olarak yerleştirilen dört tane (tetrapolar) elektrot ile yapılır. Bu yöntemde iki elektrot dokuya akım vermek için (iletici elektrotlar), diğer iki elektrot da (alıcı elektrotlar) dokudan geçen akımın neden olduğu potansiyel farkını ölçmek için kullanılır (Şekil 2.3.). İletici elektrotlardan sürekli, güvenli ve hastanın hissetmeyeceği bir şekilde düşük AC verilir. Uygulamalarda $20 \mu\text{A}$ - 20mA aralığında akım veren ve 50kHz - 1MHz aralığında frekansı olan gerilimler kullanılmaktadır. TEB yönteminde, uygulanan akım sabit olduğu için, ölçülen voltaj doku hacminin biyolojik empedansı ile orantılı olarak değişir. Bu yöntemde toraks matematik olarak tanımlanabilen bir transdusere dönüşür. Akıma karşı oluşan direnç (taban biyoeimpedans); iletken olan kan ve interstisyel sıvı, daha az iletken olan dokular ve iletken olmayan havanın elektriksel dengesi tarafından belirlenir (49,50,51,52).



Şekil 2.3. Torasik elektriksel biyoeimpedans ölçüm yönteminde elektrot dizilimleri. 1 ve 4 uygulanan akımları, 2 ve 3 torakstaki voltaj değişimlerini göstermektedir.

TEB'deki dalgalar ventilasyon, vücut hareketleri ve kan akımına ait dalgalardır. Ventilasyon, venöz dönüş değişiklikleri ve kardiyovasküler olayların süresinin $1/4$ 'ünde torasik kesit alanında değişikliklere yol açar. Benzer şekilde elektriksel alan değişikliğine yol açan vücut hareketleri de TEB dalgalarında artefakta neden olurlar. Ancak bunlar modülün içinde bulunan akım mikro işlemcileri tarafından elenerek kalp debisi ölçümlerinde işleme dahil edilmezler (49,50).

Bu yöntemde, VEPT, VET, dZ_{max}/dt ve Z_o eğrilerden ölçülerek ve 4 nolu denklemden SV hesaplandı.

$$SV = VEPT \times VET \times \frac{dZ_{\max} / dt}{Z_o} \quad (4)$$

VET= Sol ventrikül ejeksiyon süresi (s),

dZ_{\max}/dt = Sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü (ohm/s)

Z_o = Bazal empedans (ohm)

VEPT=Biyoempedans ölçümü yapılan bölümün hacmidir (ml).

Biyoempedans ölçümü yapılan (49,50) bölümün (Şekil 2.5) hacmi (VEPT),

$$VEPT = \frac{\text{Rho} \times L^2}{Z_o} \quad (5)$$

denklemleriyle hesaplanır.

Rho= Kanın öz direnci (ohm.s)

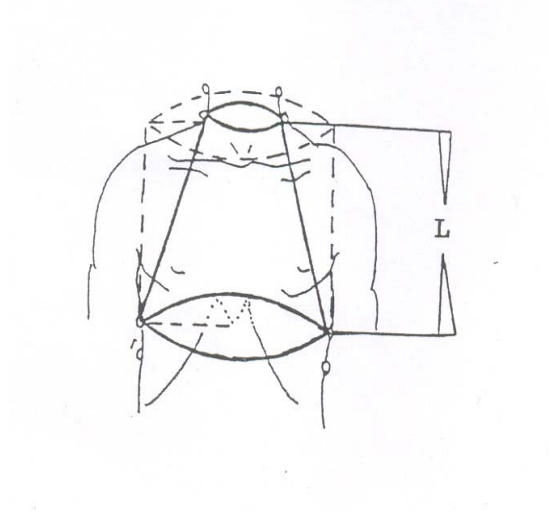
L= Kaydedici elektrotlar arasındaki uzaklık (cm)

Kalp debisi, SV ve EKG kayıtlarından ölçülen HR değerleri kullanılarak herbir sıçanın CO değeri, 6 nolu denklem kullanılarak hesaplandı.

$$CO = SV \times HR \quad (6)$$

Kubicek ve ark. (60,61), yukarıda verilen 4, 5 ve 6 nolu denklemleri kullanarak, uzay programlarındaki astronotların egzersiz ve dinlenimleri sırasında TEB ölçüm yöntemiyle yaptıkları CO ölçümlerinde oldukça iyi sonuçlar almışlardır.

Quail ve ark., insandaki hematokrit değerinin % 26-66 arasında olması durumunda VEPT 'in hesaplanmasında kullanılan Rho'nin sabit olduğunu gösterdiler (60,61). Daha sonra Kubicek, hematokrit (Hct) bağımlı değişken Rho'yu elimine ederek, VEPT denklemini sadeleştirmiştir. Kubicek (60,61), biyoempedans ölçümü yapılan bölümün hacmini silindir olarak düşünmüştü, ancak daha sonra Sramek (49,50,60,61) en iyi modelin silindirin 1/3 alanına sahip olan kesik koni olduğunu gösterdi (Şekil 2.5). Buna göre VEPT,



Şekil 2.4. Biyoempedans ölçümü yapılan trokal bölgenin kesik koni modelinin hacminin ile temsil edilmesi, L iç elektrotlar arası mesafeyi gösteriyor.

$$VEPT = \frac{L^3}{4.25} \quad (7)$$

olarak tanımlanmıştır.

Böylece Sramek (62) atım hacmi denkleminin son halini,

$$SV = \frac{L^3}{4.25} \times \frac{VET}{Z_o} \times \frac{dZ_{\max}}{dt} \quad (8)$$

olarak tanımlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Protokol

Tez projesi olarak planlanan ve yürütülen bu araştırma bir randomize kontrollü deneysel çalışmadır. Deneyle, Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun onayından sonra başlatıldı.

Araştırmada Mersin Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi 'nden sağlanan 37 adet wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar başlangıçta 90 günlük ve ortalama 350 g ağırlığında idi. Sıçanlar, deney süresince 12 saat karanlık 12 saat ışık, ortalama oda sıcaklığı 21 derece olacak şekilde Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında normal sıçan yemi ile beslenerek yaşatıldı.

Deney 60 gün sürmüş, sıçanların canlı ağırlık tartımları haftalık olarak yapılmıştır. Bu araştırmada kullanılan $CdCl_2$ dozu gavaj yöntemi ile ağız yoluyla verilmiştir. Kontrol grubuna serum fizyolojik yine aynı yolla verildi.

Uygulama süresinin sonunda, hemodinamik parametreler ölçüldükten, biyokimyasal analizler için kan alındıktan sonra hayvanlar yüksek ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi, İstanbul) dozu kullanılarak öldürüldü ve elektron mikroskopik incelemeler için doku alınma işlemi gerçekleştirildi.

3.2. Deney Hayvanları

Bu çalışmada, 3 grupta toplam 37 adet olmak üzere wistar türü albino erkek sıçan (çizelge 3.1) kullanıldı.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan gruplar ve her bir gruba ağız yoluyla uygulanan günlük kadmiyum miktarları.

*Gruplar	Sıçan Sayısı (n)	Kadmiyum Klorür (CdCl ₂) Günlük Doz	% 0.9 NaCl Günlük Doz
Kontrol	15	–	1 ml /oral
Akut	9	15 mg/kg/oral	–
Kronik	13	15 mg/kg/oral	–

***Gruplar:**

Kontrol grubu : Bu gruptaki her bir sıçana 60 gün boyunca % 0.9'luk NaCl, günde bir kez olmak üzere oral yolla 1 ml dozunda verildi.

Akut grubu : Akut etkiyi gözlemlemek ve değerlendirmek için gruptaki her bir sıçana tek seferde 15 mg/kg CdCl₂ oral yolla verildi.

Kronik grubu : Kronik etkiyi gözlemlemek ve değerlendirmek için bu gruba 60 gün boyunca günde bir kez olmak üzere oral yolla 15 mg/kg CdCl₂ verildi.

3.3. Solüsyonun Hazırlanması ve Hayvanlara Verilme Yöntemi

Hayvanların ağırlıkları tartıldıktan sonra kilogram başına 15 mg olacak şekilde CdCl₂ hassas terazi ile tartıldı. Daha sonra distile su ile 1 ml'ye tamamlanarak, CdCl₂ 'ün çözünmesi sağlandı. Solüsyon, kronik gruba, günlük 1 ml olacak şekilde 60 gün boyunca gavaj yöntemiyle verildi. Akut gruba ise tek seferde kilogram başına 15 mg olacak şekilde CdCl₂ tartıldıktan sonra distile su ile 1 ml'ye tamamlanarak aynı yolla verildi. Yapılan haftalık kilo tartımlarına göre yeni solüsyonlar hazırlandı. Solüsyonlar +4 °C'de buzdolabında muhafaza edildi. Solüsyonlar buzdolabından çıkarıldıktan sonra bir süre bekletilerek oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Sonra gavaj yöntemiyle hayvanlara verildi.

3.3.1. Gavaj Yöntemi

Ağızdan ilaç verilmesi gerektiğinde veya özel bir besinle beslemede oral enjeksiyon yapılır. Bu amaçla 19-20 G' lik iğnenin boyu 3-5 cm'ye düşürülür ve ucu körleştirilir. Çeşitli firmalardan da temin edilebilir (feeding needle). Yuvarlak uçlu bu besleme iğneleri trakeaya iğnenin girişini önler ve aynı zamanda ağız boşluğunu travmadan korur. Hayvana anestezi verilmez. Sıçan ense ve sırtından yakalanır; baş ekstansiyon durumuna getirilerek sıkıştırılır. Diğer elle, dişlerinin arasına iğne sokulur. İğne özafagustan aşağı yavaşça geçtikten sonra sıvı enjekte edilir. İğnenin trakeaya girmemesine dikkat edilmelidir. Genellikle ağzın arkasına doğru iğnenin girmesi yutma refleksini başlatır ve iğne özafagusa kolaylıkla girer. Öksürme ve siyanoz iğnenin larinkse veya trakeaya girdiğini gösterir.

3.4. Hemodinamik Parametrelerin Ölçümleri ve Hesaplanması

Bu çalışmada her bir hayvana ait VET, Z_0 , dZ_{\max}/dt ve HR parametreleri ölçüldü (Şekil 3.1). Z_0 ve dZ_{\max}/dt parametreleri, Fakültemiz Biyofizik Laboratuvarında mevcut olan BIOPAC MP100 elektrofizyolojik kayıt istasyonunda EBI100C biyoempedans ölçüm modülü ile yapıldı. Aynı kayıt istasyonunun TSD108 modülü ile kalp sesleri kayıtlanarak, sol ventrikül ejeksiyon (VET) zamanı, genel bilgilerde de verildiği gibi (bölüm 2.8.3) birinci kalp sesi ile ikinci kalp sesi arasındaki zaman olarak ölçüldü (Şekil 3.1). BIOPAC MP100 elektrofizyolojik kayıt sisteminin EKG modülü ile EKG eğrileri kayıtlandı ve bu eğrilerden HR ölçüldü (şekil 3.1). Hemodinamik parametrelerin ölçüm sistemi ve elektrotların sıçandaki yerleşim düzeni sırasıyla Şekil 3.2. ve Şekil 3.3. de gösterilmektedir. Bu parametreler, giriş bölümünde de verilen (3, 6 ve 8 nolu denklemler) aşağıdaki denklemlerde yerine konularak, SV, CO ve CI değerlerinin hesaplanmasında kullanıldı. Buna göre;

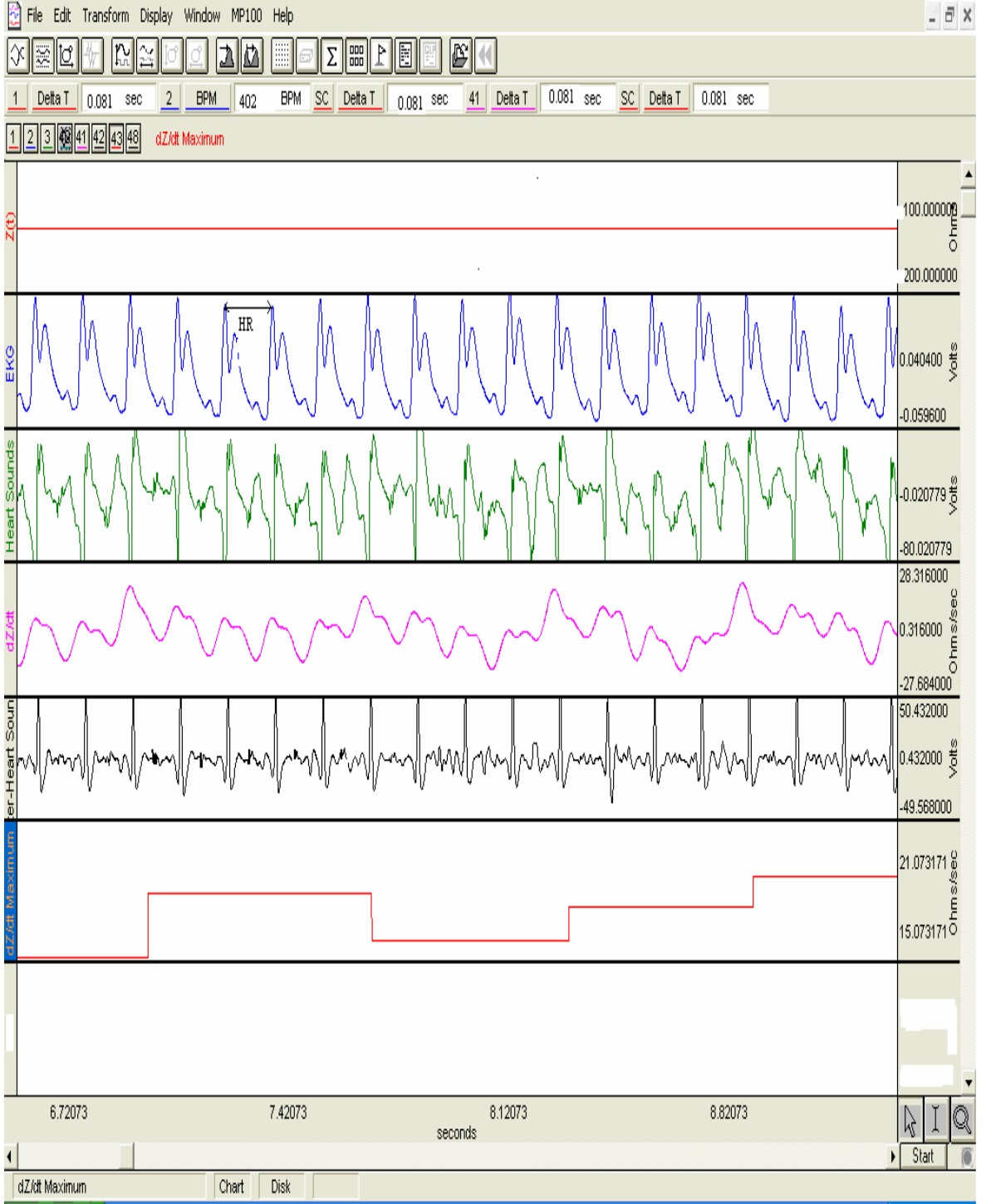
$$SV = \frac{L^3}{4.25} \times \frac{VET}{Z_0} \times \frac{dZ_{\max}}{dt}$$

$$CO = SV \times HR$$

$$CI = \frac{CO}{A}$$

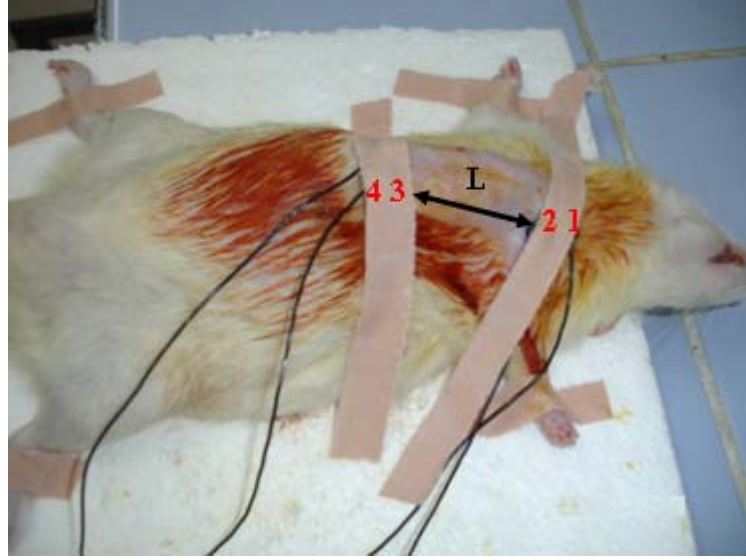
Hayvanlara hiç bir işlem uygulanmadan önce, kronik ve kontrol grubundaki

her bir hayvana ait hemodinamik parametreler ölçüldü (birinci ölçüm). Kronik grupta, birinci ölçümlerden sonra sıçanlara, günlük 15 mg/kg CdCl₂ gavaj yöntemiyle verilmiş olup, bu grubun hemodinamik parametreleri 60. günde (ikinci ölçüm) yeniden kayıtları. Aynı şekilde kontrol grubuna günlük 1 ml %0.9 NaCl verildi. Bu grubun hemodinamik parametreleri 60. günde (ikinci ölçüm) yeniden kayıtları. Akut grubun hemodinamik parametreleri de, kadmiyum uygulanmasından önce (birinci ölçüm) ve iki gün sonra (ikinci ölçüm) olmak üzere iki kez ölçüldü. Sıçanların birinci ve ikinci hemodinamik ölçümleri ile birlikte her bir sıçana ait canlı ağırlık tartımları da alındı.



Şekil 3.1 Sıçandan eş zamanlı olarak alınan kayıttan, en üstten alta doğru, ilk grafik Z_0 (Bazal empedans), ikincisi EKG, üçüncü grafik filtrelenmemiş kalp sesleri grafiği, dördüncü grafik dZ/dt , beşinci grafik dZ_{\max}/dt (Sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü) gösterilmektedir. İkinci grafikte HR ile gösterilen aralık, kalp hızı değerinin belirlendiği aralığa karşılık gelmektedir.

Şekil 3.2. Hemodinamik parametrelerin ölçülmesinde kullanılan, torasik elektriksel biyoempedans sisteminin genel gösterimi



Şekil 3.3. Şekil hemodinamik parametrelerin kaydı sırasında sıçandaki elektrot dizilimini göstermektedir. 1 ve 4 uygulanan düşük akımı, 2 ve 3 torakstaki voltaj değişimini göstermektedir.

3.5. Biyokimyasal Parametreleri Ölçümü

3.5.1. Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Belirlenmesi

Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın tiyobarbütirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesi prensibine dayanmaktadır (62).

Serum MDA konsantrasyonu (nmol/ml), sözü edilen yöntemle çalışılarak değişik konsantrasyonlarda hazırlanan standart eğri yardımı ile hesaplandı.

3.5.2 Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Saptanması

Süperoksit dismutaz aktivitesi, Durak ve ark. tarafından modifiye (63) edilmiş yönteme göre yapılmıştır. Deneyin prensibi ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitro blue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri ortamdaki NBT'yi indirgeyerek renkli formazonları oluşturur. Bu kompleks spektrofotometrede 560 nm'de maksimum absorbanans verir. Enzimin bulunmadığı veya aktivitenin düşük olduğu ortamda bu indirgeme meydana gelir ve mavi-mor renk oluşur. Enzim bulunmayan (kör) tüp değeri ile örneklerin absorbanans değerleri spektrofotometrede ölçüldü. NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi bir SOD ünitesi kabul edildiğinden % 50 inhibisyon hesabı yapıldı. Sonuçlar U/ml olarak hesaplandı.

3.5.3 Katalaz Aktivitesi (CAT) Tayini

Serum katalaz aktivitesi Aebi'ye (64) göre yapıldı. Bu yönteme göre H₂O₂, ışık spektrumunun UV alanında absorbsiyon verir. Uygun bir tampon içinde bulunan H₂O₂ 'nin numunede bulunan katalaz enziminin etkisi ile parçalanması sonucu, bu molekülün 240 nm'de verdiği absorbansta azalma meydana gelir. Absorbansta gözlenen azalma hızı katalaz aktivitesi ile orantılıdır. Deneyde pH 7.0 PBS (fosfat buffer salin) ve H₂O₂ kullanıldı. PBS içinde H₂O₂ bulunan çözeltiye belirtilen miktarlarda numune konularak köre karşı 240 nm dalga boyunda spektrofotometrede 1 dakika aralıklarla 2 kez ölçüldü. Okunan değerlerden yapılan hesaplama sonucu elde edilen veriler U/ml olarak bulundu.

3.5.4 Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) Aktivitesi Saptanması

Serum GSH-Px aktivitesi Paglia ve Valentine'nin (65) belirlediği metoda göre yapıldı. Metodun temeli, GSH-Px aktivitesi ile ortamda bulunan NADPH'ın uzaklaştırılmasınının 340 nm'de absorbansta oluşan azalmanın ölçümüne dayanmaktadır. Deney ortamında redükte glutatyon, NaN₃ (sodyum azit), glutatyon redüktaz, NADPH ve en son substrat olarak H₂O₂ vardır. Enzim tarafından ortamdan uzaklaştırılan H₂O₂ başına NADPH → NADP döngüsü gerçekleşmektedir. Sonuçta

bire bir etkileşim söz konusudur. O halde enzim aktivitesi ile birim zamanda yaklaşık NADP oluşumu absorbans azalması ile doğru orantılıdır. Bu çalışmada enzim aktivitesi U/ml olarak hesaplandı.

3.5.5 Kan ve Dokudaki Kadmiyum Konsantrasyonu Saptanması

Kan ve doku (kalp ve aort) kadmiyum konsantrasyonları, grafit fırın atomik absorpsiyon spektrofotometrisi (GFAAS) (Varian) cihazı kullanılarak tayin edildi. Bu yöntemde; numune sıcaklığı basamaklı olarak elektrik enerjisiyle artırılarak kurutma işlemi yapılır, ardından külleme işlemiyle numunedeki matriks uzaklaştırılır ve atomizasyonla element serbest atomlarına ayrılır. Metodun prensibi; yüksek sıcaklıkta gaz halinde bulunan element atomlarının elektromanyetik ışınları (genellikle görünür alan ve UV ışınları) absorblaması temeline dayanır (66).

Numunelerin Hazırlanması: Kadmiyum konsantrasyonu saptanmasında kullanılan tüm cam malzemeler kontaminasyonu önlemek üzere asitten (% 65 HNO₃) geçirilerek, deiyonize suyla asitten arındırılıncaya kadar en az üç kez yıkandı.

50 mg doku, 6 ml ultrapür konsantre nitrik asit, 1 ml % 30'luk ultrapür hidrojen peroksit konularak rotora yerleştirilerek ağızları kapatıldı. Ayrıca; örneği konulmaksızın aynı ölçülerde nitrik asit ve hidrojen peroksit konularak aynı çözme yöntemi uygulanarak kör hazırlandı. Sonra örnekler mikrodalga fırında 1200 W 30 dakikada dokular çözüldü.

Kan örnekleri 1/10 % 0.5'lik triton-X 100 ile dilue edilerek GFAAS çalışıldı. Elde edilen sonuçlar 10 ile çarpılarak hesaplandı.

Kan ve doku kadmiyum ölçümü için GFAAS'nin dalga boyu 228.8 nm, ve slit aralığı 1 nm'ye ayarlandı. Belirtilen fırın programı yapılarak serum ve doku kadmiyum analizi yapıldı. Öncelikle çalışma standart solüsyonlarının absorbans ölçümü yapılarak kalibrasyon eğrisi elde edildi ve daha sonra numunelerin absorbansları, kalibrasyon eğrisi kullanılarak ve konsantrasyonu bilinmeyen numunelerin absorbans değerlerinden yola çıkılarak, numunenin CdCl₂ konsantrasyonu µg/l olarak hesaplandı.

3.6. Elektron Mikroskopik Doku Takip Protokolü

Elde edilen kalp ve aort dokusu örnekleri % 2.5'luk gluteraldehit ile fikse edildikten sonra % 1'lik OsO₄ ile postfikse edildi. Fikse olan dokular yükselen derecelerde alkol kullanılarak dehidrate edildi. Propilen oksitle şeffaflandırma ve resine alıştırma aşamalarından geçirilen dokular resine gömüldü. 24 saatlik polimerizasyon işleminden sonra, bloklardan Leica Ultracut UCT-125 ile öncelikle 1 µm kalınlığında yarı ince, sonra da 50-70 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi, hangi alandan ince kesit alınacağı belirlendi. İnce kesitler ise uranil asetat-kurşun sitrat ile kontrastlandı. Kontrastlanan ince kesitler JEOL-JEM 1011 elektron mikroskobunda incelendi ve mikroskoba eklenmiş dijital kamera ile fotoğrafları çekildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Elektrofizyolojik ve biyokimyasal değişkenlerin verileri, SPSS 11.5 istatistik paket programına girilerek analizler yapıldı. Elektrofizyolojik değişkenlerin analizinde, her bir değişken için iki ölçüm arasındaki farklılıklar eş yapma T Testi ile, birinci ve ikinci ölçümlere ait gruplar arasındaki farklılıklar ise tek yönlü ANOVA Test istatistikleri kullanılarak analiz edildi. Grafikler STATISTICA paket programında hazırlandı.

Biyokimyasal değişkenler normal dağılım göstermektedir. Normal dağılım gösteren bütün değişkenler için tek yönlü ANOVA test istatistiği kullanıldı ve varyanslar heterojen olduğundan Welch testi yapıldı ve çoklu karşılaştırma testi olarak da Games-Howell testi kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kadmiyumun Hemodinamik Parametreler Üzerine Etkileri

4.1.1. Grupların Birinci Ölçümlerinin Karşılaştırılması

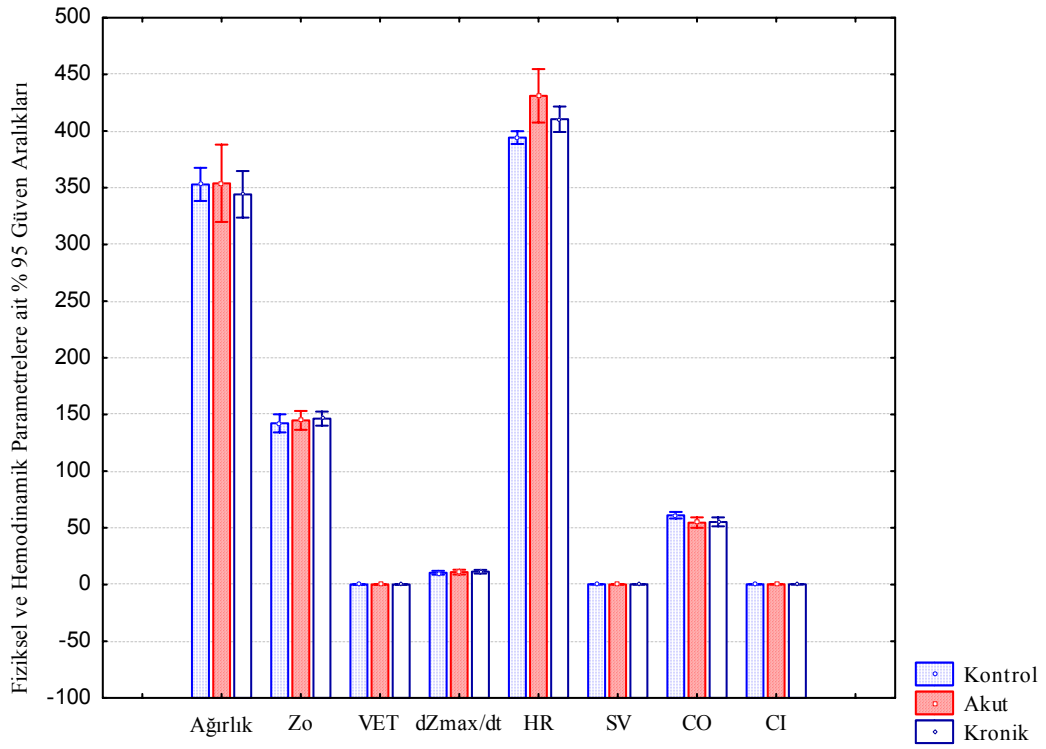
Çizelge 4.1 'de, grupların TEB yöntemiyle kaydedilmiş, gereç ve yöntemde anlatıldığı gibi hesaplanmış olan hemodinamik parametrelerinin birinci ölçümlerine

ait ortalama \pm standart sapma ve % 95 güven aralıkları verilmektedir.Şekil 4.1 de ise, her bir parametrenin birinci ölçüm sonuçlarına ait %95 güven aralıklarının gruplara göre değişimi grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.2 de, her bir parametre için birinci ölçüm sonucu elde edilen değerlerin gruplar arası karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Çizelge 4.2 incelendiğinde, sadece, akut grubun kontrol grubuna göre HR parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p=0.0001$) gösterdiği görülmektedir.

Çizelge 4.1. Grupların fiziksel ve hemodinamik parametrelerinin birinci ölçümlerine ait tanıtıcı istatistikleri. Z_o (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi, ml); CO (kalp debisi, ml/dak); CI (kalp indeksi, ml/g.dak). Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

			% 95 Güven Aralıkları	
Değişkenler	Gruplar	Ortalama \pm Standart Sapma	Düşük	Yüksek

Z₀ (ohm)	Kontrol	142.20 ±14.37	134.24	150.16
	Akut	144.78±10.87	136.42	153.13
	Kronik	146.36±10.83	140.10	152.61
VET (s)	Kontrol	0.085±.005	0.082	0.088
	Akut	0.083±.004	0.080	0.086
	Kronik	0.085±.005	0.082	0.088
dZ_{max}/dt (ohm/s)	Kontrol	10.37±3.10	10.37	20.00
	Akut	11.00±2.78	11.00	14.00
	Kronik	11.29±2.81	11.29	16.00
Ağırlık (g)	Kontrol	352.93±26.40	338.31	367.55
	Akut	353.89±44.42	319.74	388.03
	Kronik	344.21±35.66	323.62	364.80
HR (atım/dak)	Kontrol	394.27±10.21	388.61	399.92
	Akut	431.11±30.70	407.51	454.71
	Kronik	410.43±19.45	399.20	421.66
SV (ml)	Kontrol	0.155± 0.013	0.148	0.162
	Akut	0.127±0.016	0.115	0.139
	Kronik	0.135±0.019	0.126	0.144
CO (ml/dak)	Kontrol	61.14±5.13	58.304	63.981
	Akut	54.67±6.04	50.031	59.312
	Kronik	55.25±6.77	51.339	59.158
CI (ml/g.dak)	Kontrol	0.174±0.019	0.163	0.185
	Akut	0.156±0.023	0.138	0.174
	Kronik	0.162±0.024	0.148	0.176



Şekil 4.1. Grupların fiziksel ve hemodinamik parametrelerinin birinci ölçümlerine ait grafik. Z_o (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi, ml); CO (kalp debisi, ml/dak); CI (kalp indeksi, ml/g.dak).

Çizelge 4.2. Fiziksel ve hemodinamik parametrelerinin birinci ölçümlerine ait çoklu karşılaştırma sonuçları. Z_o (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi, ml); CO (kalp debisi, ml/dak); CI (kalp indeksi, ml/g.dak).

Grupların karşılaştırılması	Ağrlık (g)	Z_o (ohm)	VET (s)	dZ_{max}/dt (ohm/s)	HR (atım/dak)	SV (ml)	CO (ml/dak)	CI (ml/g.dak)
Kontrol-Akut	*	*	*	*	0,0001	*	*	*
Kontrol-kronik	*	*	*	*	*	*	*	*

Kronik-Akut	*	*	*	*	*	*	*	*
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---

*Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmayan ($p>0.05$) gruplar.

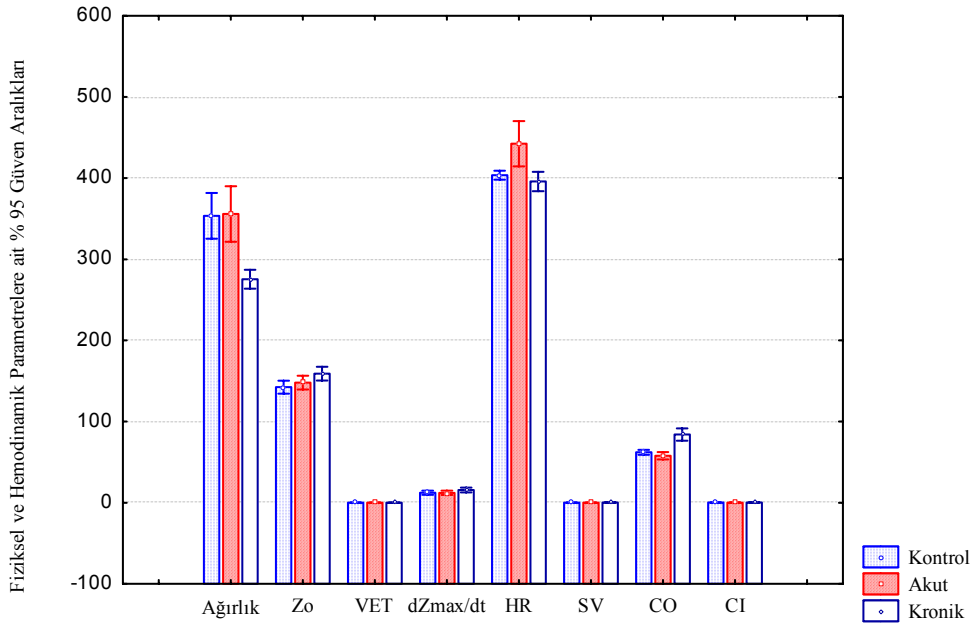
4.1.2. Grupların İkinci Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.3 'de, grupların TEB yöntemiyle kaydedilmiş, gereç ve yöntemde anlatıldığı gibi hesaplanmış olan hemodinamik parametrelerinin ikinci ölçümlerine ait ortalama±standart sapma ve % 95 güven aralıkları verilmektedir. Şekil 4.2 de ise, her bir parametrenin ikinci ölçüm sonuçlarına ait %95 güven aralıklarının gruplara göre değişimi grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.4 de, her bir parametre için ikinci ölçüm sonucu elde edilen değerlerin gruplar arası karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Çizelge 4.4 incelendiğinde, ağırlık parametresi için kronik grupta, akut ve kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalış (sırasıyla; $p=0.0001$ ve $p=0.0001$); Z_0 parametresi için kronik grupta, kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p=0.007$); VET parametresi için kronik grupta, akut ve kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış (sırasıyla; $p=0.037$ ve $p=0.003$); HR parametresi için akut grupta, kronik ve kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış (sırasıyla; $p=0.001$ ve $p=0.0001$); SV parametresi için kronik grupta, akut ve kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış (sırasıyla; $p=0.0001$ ve $p=0.0001$); CO parametresi için kronik grupta, akut ve kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış (sırasıyla; $p=0.0001$ ve $p=0.0001$); CI parametresi için kronik grupta, akut ve kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış (sırasıyla; $p=0.0001$ ve $p=0.0001$) olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.3. Grupların fiziksel ve hemodinamik parametrelerinin ikinci ölçümlerine ait tanıtıcı istatistikleri. Z_0 (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s), HR (kalp hızı, atım/dak); SV(atım hacmi; ml), CO (kalp debisi;ml/dak); CI (kalp indeksi,ml/g.dak). Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

			% 95 Güven Aralıkları	
Değişkenler	Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	Düşük	Yüksek
Z_0	Kontrol	142.40 ± 14.49	134.38	150.42

	Akut	148.00 ± 10.91	139.61	156.39
	Kronik	159.07 ± 14.59	150.65	167.49
VET (s)	Kontrol	0.086 ± 0.005	0.083	0.088
	Akut	0.082 ± 0.004	0.078	0.085
	Kronik	0.092 ± 0.008	0.087	0.096
dZ_{max}/dt (ohm/s)	Kontrol	12.33 ± 4.48	9.85	14.82
	Akut	12.22 ± 3.45	9.57	14.88
	Kronik	15.71 ± 5.11	12.77	18.66
Ağırlık (g)	Kontrol	353.47 ± 51.02	325.21	381.72
	Akut	355.78 ± 44.59	321.50	390.05
	Kronik	275.40 ± 20.08	263.83	287.02
HR (atım/dak)	Kontrol	403.60 ± 9.99	398.06	409.14
	Akut	442.33 ± 36.26	414.46	470.21
	Kronik	395.86 ± 20.69	383.91	407.80
SV (ml)	Kontrol	0,154 ± 0.016	0.146	0.163
	Akut	0.132 ± 0.016	0.120	0.144
	Kronik	0.213 ± 0.036	0.192	0.234
CO (ml/dak)	Kontrol	62.238 ± 5.432	59.229	65.246
	Akut	57.915 ± 5.970	53.326	62.505
	Kronik	84.023 ± 13.159	76.425	91.621
CI (ml/g.dak)	Kontrol	0.179 ± 0.029	0.163	0.196
	Akut	0.165 ± 0.028	0.144	0.187
	Kronik	0.307 ± 0.052	0.277	0.337



Şekil 4.2. Grupların fiziksel ve hemodinamik parametrelerinin ikinci ölçümlerine ait grafik. Z_o (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi, ml); CO (kalp debisi, ml/dak); CI (kalp indeksi, ml/g.dak).

Çizelge 4.4. Fiziksel ve hemodinamik parametrelerinin ikinci ölçümlerine ait çoklu karşılaştırma sonuçları. Z_o (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi, ml); CO (kalp debisi, ml/dak); CI (kalp indeksi, ml/g.dak).

Grupların karşılaştırılması	Ağrlık (g)	Z_o (ohm)	VET (s)	dZ_{max}/dt (ohm/s)	HR (atım/dak)	SV (ml)	CO (ml/dak)	CI (ml/g.dak)
Kontrol-Akut	*	*	*	*	0.001	*	*	*
Kontrol-Kronik	0.0001	0.007	0.037	*	*	0.0001	0.0001	0.0001
Kronik-Akut	0.0001	*	0.003	*	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

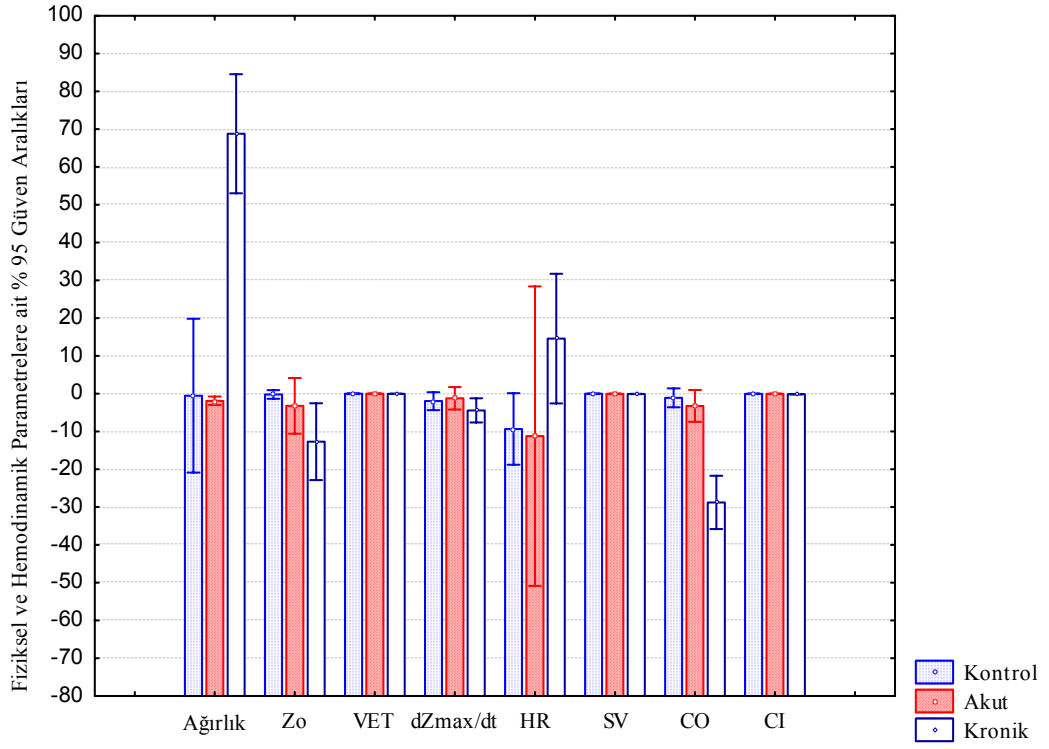
* Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmayan ($p > 0.05$) gruplar.

4.1.3. Her Sıçana Ait Birinci ve İkinci Ölçümler Arasındaki Farkın Analizi

Çizelge 4.5’de, her sıçana ait ağırlık ve hemodinamik parametrelerin birinci ve ikinci ölçümleri arasındaki farkları alınıp bu farklar ortalama±standart sapma ve %95 güven aralıkları cinsinden verilmiştir. Şekil 4.3 de, her bir parametre için birinci ve ikinci ölçümler arasındaki farkın %95 güven aralıklarının gruplara göre değişimi grafiksel olarak gösterilmiştir. Bu farkların ortalamasının sıfırdan farklı olup olmadığı yani, birinci ölçüm ile ikinci ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olup olmadığı her bir parametre (ağırlık, Z_0 , VET, dZ_{max}/dt , HR, SV, CO, CI) için eş yapma t testi ile kontrol edilmiştir. Çizelge 4.6 da ise, her bir parametrenin birinci ve ikinci ölçümleri arasındaki farkları alınıp bu farklar sonucu elde edilen her bir değer için gruplar arası karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Çizelge 4.6 incelendiğinde, ağırlık parametresi için kronik ve akut gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalış (sırasıyla; $p=0.005$ ve $p=0.0001$), Z_0 , VET ve dZ_{max}/dt parametreleri için kronik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış (sırasıyla; $p=0.018$, $p=0.002$ ve $p=0.001$) ve SV, CO ve CI parametreleri için ise kronik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.001$) olduğu görülmektedir

Çizelge 4.5. Fiziksel ve hemodinamik parametrelerin iki ölçüm arasındaki farklılıklarına ait tanıttıcı istatistikleri. Z_0 (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi; ml); CO (kalp debisi; ml/dak); CI (kalp indeksi,ml/g.dak). Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi.

			% 95 Güven Aralıkları	
Gruplar	Değişkenler	Ortalama \pm Standart Sapma	Düşük	Yüksek
Kontrol	Z_0 (ohm)	-0.200 \pm 2.04	-1.33	0.93
	VET (s)	-3.222 \pm 0.001	-0.001	0.001
	Ağırlık (g)	-0.533 \pm 36.726	-20.87	19.81
	dZ_{max}/dt (ohm/s)	-1.967 \pm 4.278	-4.336	0.403
	HR (atım/dak)	-9.33 \pm 17.08	-18.79	0.13
	SV (ml)	0.001 \pm 0.012	-0.006	0.007
	CO (ml/dak)	0.012 \pm 4.496	-3.59	1.39
Akut	CI (ml/g.dak)	-0.005 \pm 0.022	-0.0174	0.0065
	Z_0 (ohm)	-3.222 \pm 9.589	-10.59	4.15
	VET (s)	0.001 \pm 0.004	-0.002	0.0034
	Ağırlık (g)	-1.89 \pm 1.45	-3.01	-0.77
	dZ_{max}/dt (ohm/s)	-1.222 \pm 3.865	4.335	0.4025
	HR (atım/dak)	-11.22 \pm 51.35	-50.84	28.39
	SV (ml)	-0.004 \pm 0.0126	-0.014	0.0054
Kronik	CO (ml/dak)	-3.244 \pm 5.492	-7.466	0.977
	CI (ml/g.dak)	-0.009 \pm 0.017	-0.022	0.003
	Z_0 (ohm)	-12.71 \pm 17.59	-22.86	-2.57
	VET (s)	-0.006 \pm 0.006	-0.010	-0.003
	Ağırlık (g)	68.785 \pm 27.322	53.01	84.56
	dZ_{max}/dt (ohm/s)	-4.429 \pm 5.515	-7.6130	-1.2442
	HR (atım/dak)	14.57 \pm 17.09	-2.58	31.73
SV (ml)	-0.078 \pm 0.012	-0.098	-0.059	
CO (ml/dak)	-28.774 \pm 12.198	-35.82	-21.73	
CI (ml/g.dak)	-0.145 \pm 0.039	-0.168	-0.122	



Şekil 4.3. Fiziksel ve hemodinamik parametrelerin iki ölçüm arasındaki farklılıklarına ait grafik. Z_o (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi, s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi, ml); CO (kalp debisi, ml/dak); CI (kalp indeksi, ml/g.dak).

Çizelge4.6. Her bir sıçanın iki ölçümleri arasındaki farklara ait çoklu karşılaştırma sonuçları. Z_0 (bazal empedans, ohm); VET (sol ventrikül ejeksiyon süresi ,s); dZ_{max}/dt (sistol sırasında en büyük empedans değişikliğinin büyüklüğü, ohm/s); HR (kalp hızı, atım/dak); SV (atım hacmi, ml); CO (kalp debisi,ml/dak); CI (kalp indeksi,ml/g.dak).

Ölçümlerin karşılaştırılması	Ağırlık (g)	Z_0 (ohm)	VET (s)	dZ_{max}/dt (ohm/s)	HR (atım/dak)	SV (ml)	CO (ml/dak)	CI (ml/g.dak)
Kontrol	*	*	*	*	*	*	*	*
Akut	0.005	*	*	*	*	*	*	*
Kronik	0.0001	0.018	0.002	0.001	*	0.001	0.001	0.001

* Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmayan ($p>0.05$) gruplar.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

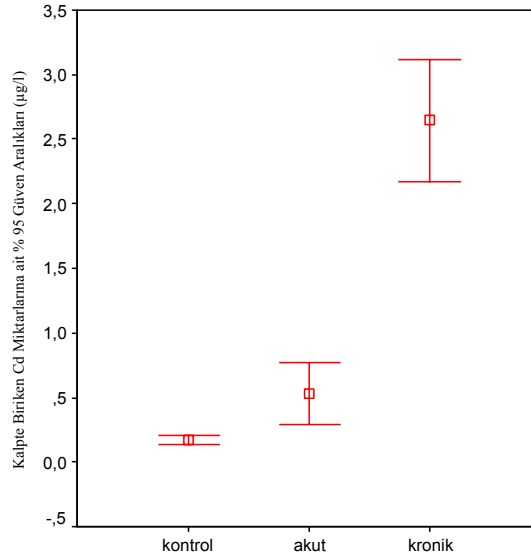
Bu çalışmada, kadmiyumun kardiyovasküler sistem üzerine yaptığı toksik etkiler biyokimyasal açıdan da incelendi. Bu amaçla, öncelikle, sıçanların kalp, aort ve kandaki Cd^{+2} düzeyleri araştırıldı (çizelge 4.7, 4.8, 4.9 ve şekil 4.4, 4.5, 4.6). Ayrıca serbest radikalleri ortadan kaldıran enzimatik antioksidanlardan SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri ve dokularda oksidatif stres oluşturarak lipitlerde peroksidasyona neden olan MDA düzeyleri incelendi (Çizelge 4.10, 4.11, 4.12, 4.13 ve şekil 4.7, 4.8, 4.9, 4.10).

4.2.1. Kalp Dokusu Kadmiyum Düzeyleri ($\mu g/l$)

Çizelge 4.7, sıçanların kalp dokusunda biriken Cd^{+2} düzeylerini göstermektedir. Şekil 4.4'de ise kalp dokusunda biriken Cd^{+2} değerlerine ait %95 güven aralıkları, gruplara göre değerleri grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.7 ve Şekil 4.4 incelendiğinde, hem akut ve hem de kronik grupların kalp dokusundan ölçülen Cd^{+2} değerlerinde kontrole göre anlamlı bir artış ($p<0.05$) gözlenmektedir. Ayrıca, çalışmamızda, kronik gruptan elde edilen kalp dokusunda akut grubundakine göre daha fazla Cd^{+2} ($p<0.05$) birikimi olduğu saptanmıştır.

Çizelge 4.7. Kalp dokusunda biriken kadmiyum düzeyleri.

Grup	Sıçan sayısı (n)	Min-max	Ortalama ±Standart sapma (µg/l)	% 95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	15	0.09 – 0.23	0.17 ± 0.04	0.13	0.20
Akut	9	0.32 - 1.33	0.53 ± 0.31	0.29	0.77
Kronik	13	1.62 - 4.10	2.64 ± 0.78	2.17	3.12



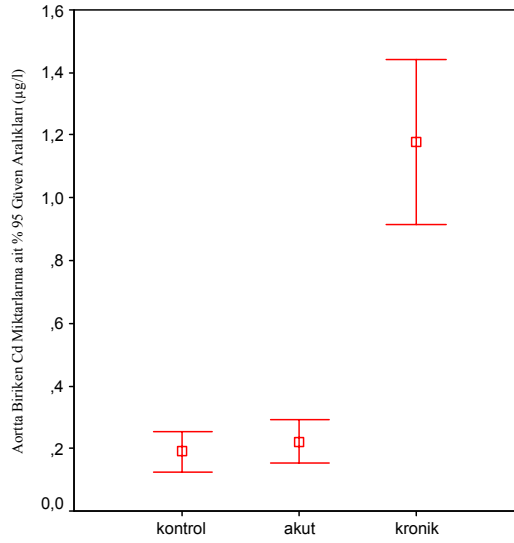
Şekil 4.4. Kalp dokusunda biriken kadmiyum düzeylerine ait grafik.

4.2.2. Aort Dokusu Kadmiyum Düzeyleri (µg/l)

Çizelge 4.7, sıçanların kalp dokusunda biriken Cd^{+2} düzeylerini göstermektedir. Şekil 4.5’de ise aort dokusunda biriken Cd^{+2} değerlerine ait %95 güven aralıkları, gruplara göre değerleri grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.8 ve Şekil 4.5 incelendiğinde, kronik grupta aort dokusundan ölçülen Cd^{+2} değerlerinde kontrol ve akut gruplarına göre anlamlı bir artış ($p<0.05$) gözlenmektedir.

Çizelge 4. 8. Sıçan aort dokusunda biriken kadmiyum düzeyleri

Grup	Sıçan sayısı (n)	Min-max	Ortalama±Standart sapma (µg/l)	% 95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	15	0.83 - 0.31	0.19 ± 0.08	0.13	0.26
Akut	9	0.10 - 0.38	0.22 ± 0.10	0.15	0.29
Kronik	13	0.58 – 2.10	1.18 ± 0.43	0.92	1.44



Şekil 4. 5. Aort dokusunda biriken kadmiyum düzeylerine ait grafik.

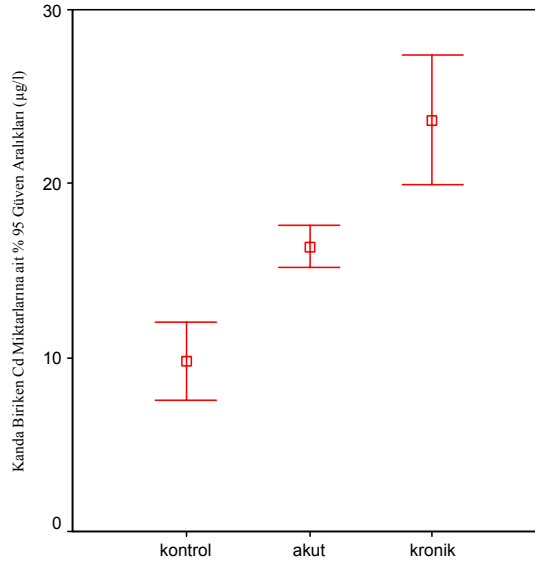
4.2.3. Kandaki Kadmiyum Düzeyleri (µg/l)

Çizelge 4.9, herbir grubun ait serum Cd^{+2} düzeylerini göstermektedir. Şekil 4.6'de ise serumda biriken Cd^{+2} düzeylerine ait %95 güven aralıkları, gruplara göre değerleri grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.9 ve Şekil 4.6 incelendiğinde, hem akut ve hem de kronik grupların serumdan ölçülen Cd^{+2} değerlerinde kontrole göre anlamlı bir artış ($p<0.05$) gözlenmektedir. Ayrıca, çalışmamızda, kronik gruptan

ölçülen serum Cd⁺² değerleri akut grubundakine göre daha fazla Cd⁺² (p<0.05) birikimi olduğu saptanmıştır.

Çizelge 4.9. Sıçanların her bir grubunda, kanda biriken kadmiyum miktarları

Grup	Sıçan sayısı (n)	Min-max	Ortalama±Standart sapma (µg/l)	% 95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	15	7.2- 15.0	9.8 ± 2.7	7.6	11.9
Akut	9	15.1- 20.4	16.3 ± 1.6	15.2	17.6
Kronik	13	18.3- 42.0	23.7 ± 6.2	19.9	27.4



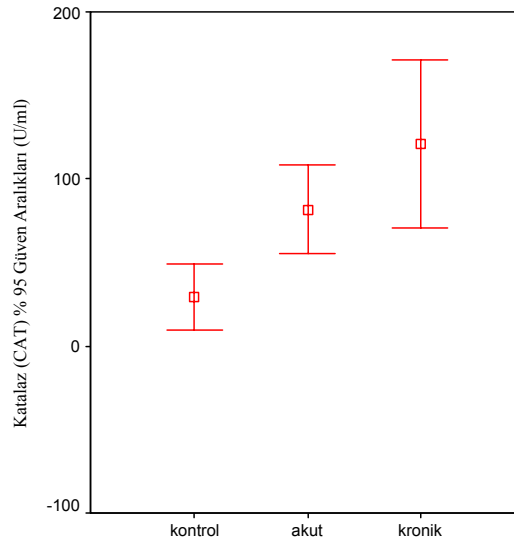
Şekil 4.6. Kanda biriken kadmiyum düzeylerine ait grafik.

4.2.4.Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki CAT Düzeyleri (IU/ml)

Çizelge 4.10, herbir grubun ait CAT düzeylerini göstermektedir. Şekil 4.7’de ise CAT düzeylerine ait %95 güven aralıkları, gruplara göre değerleri grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.10 ve Şekil 4.7 incelendiğinde, hem akut ve hem de kronik grupların serumdan ölçülen CAT değerlerinde kontrole göre anlamlı bir artış ($p<0.05$) gözlenmektedir.

Çizelge 4.10. Sıçanda her bir grup için saptanan serum katalaz değerleri.

Grup	Sıçan sayısı (n)	Min-max	Ortalama±Standart Sapma (IU/ml)	% 95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	15	3.66- 75.40	29.65±23.73	9.81	49.48
Akut	9	43.191- 33.96	81.83±34.44	55.36	108.30
Kronik	13	30.74 - 269.38	120.95±83.05	70.76	171.13



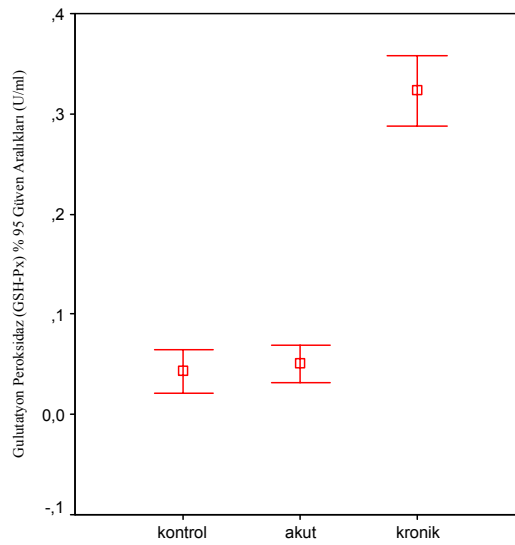
Şekil 4.7. Serum katalaz düzeylerine ait grafik.

4.2.5. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki GSH-Px Düzeyleri (IU/ml)

Çizelge 4.11’de grupların GSH-Px düzeylerini göstermektedir. Şekil 4.8’de ise bu sonuçlara ait grafik verilmektedir. Çizelge 4.11 ve şekil 4.8 incelendiğinde kronik grupta kan kontrasyonundan ölçülen GSH-Px düzeyleri, hem kontrol hemde akut gruplarına göre, anlamlı bir artış gözlenmektedir.

Çizelge 4.11. Her bir deney grubunda saptanan serum glutatyon peroksidaz değerleri.

Grup	Sıçan sayısı (n)	Min-max	Ortalama±Standart sapma (IU/ml)	% 95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	15	0.01-0.09	0.043±0.027	0.0210	0.0654
Akut	9	0.02-0.90	0.050±0.024	0.0324	0.0692
Kronik	13	0.20-0.40	0.323±0.0578	0.2884	0.3582



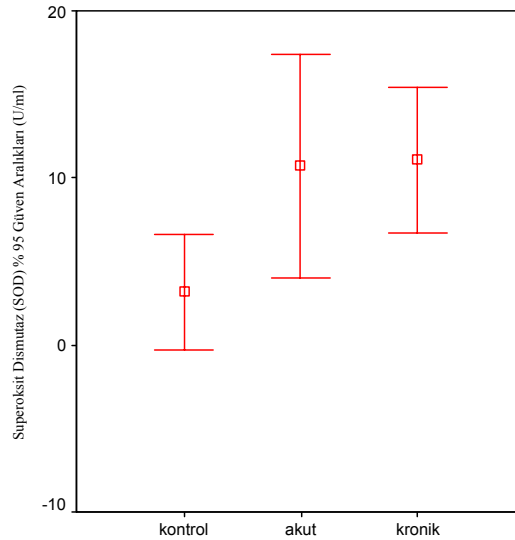
Şekil 4.8. Serum glutatyon peroksidaz düzeylerine ait grafik.

4.2.6. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki SOD Düzeyleri (U/ml)

Çizelge 4.12, herbir grubun ait serum SOD düzeylerini göstermektedir. Şekil 4.9'de ise serum SOD düzeylerine ait %95 güven aralıkları, gruplara göre değerleri grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.12 ve Şekil 4.9 incelendiğinde, kronik grubun serumdan ölçülen SOD değerlerinde kontrole göre anlamlı bir artış ($p<0.05$) gözlenmektedir. Ayrıca çalışmamızda, akut grubunda da kontrole göre bir artış saptanırken bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0.05$).

Çizelge 4.12. Her bir deney grubunda saptanan serum süperoksit dismutaz değerleri.

Grup	Sıçan sayısı (n)	Min-max	Ortalama±Standart sapma (U/ml)	% 95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	15	0.08-12.94	3.16 ± 4.17	-0.33	6.65
Akut	9	1.54-28.49	10.71 ± 8.66	4.05	17.37
Kronik	13	1.20-20.43	11.09 ± 7.19	6.74	15.44



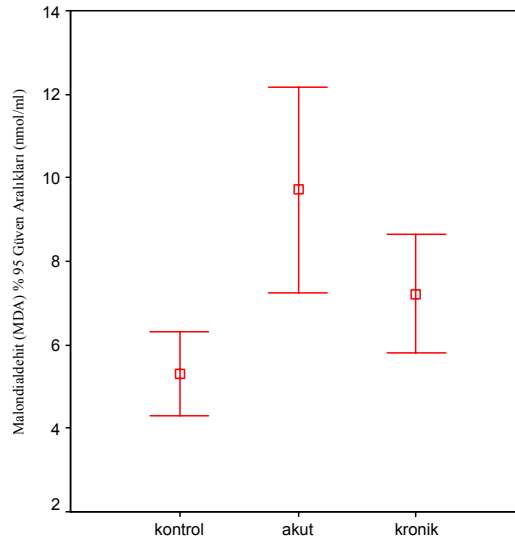
Şekil 4.9. Serum süperoksit dismutaz düzeylerine ait grafik.

4.2.7. Kadmiyum Toksikasyonu Oluşturulan Sıçanlarda Gruplara Göre Serumdaki MDA Düzeyleri (nmol/ml)

Çizelge 4.13, herbir grubun ait serum MDA düzeylerini göstermektedir. Şekil 4.10'de ise serum MDA düzeylerine ait %95 güven aralıkları, gruplara göre değerleri grafiksel olarak gösterilmektedir. Çizelge 4.13 ve Şekil 4.10 incelendiğinde, akut ve hem de kronik grupların serumdan ölçülen MDA düzeyleri kontrole göre anlamlı bir artış gözlenmektedir ($p < 0.05$).

Çizelge 4.13. Her bir deney grubunda saptanan serum malondialdehit değerleri.

Grup	Sıçan sayısı (n)	Min-max	Ortalama±Standart sapma (nmol/ml)	% 95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Kontrol	15	3.63 - 7.18	5.31 ± 1.20	6.32	6.32
Akut	9	5.89- 13.55	9.71 ±3.21	7.25	12.18
Kronik	13	2.82 -11.61	7.22 ± 2.34	5.81	8.64

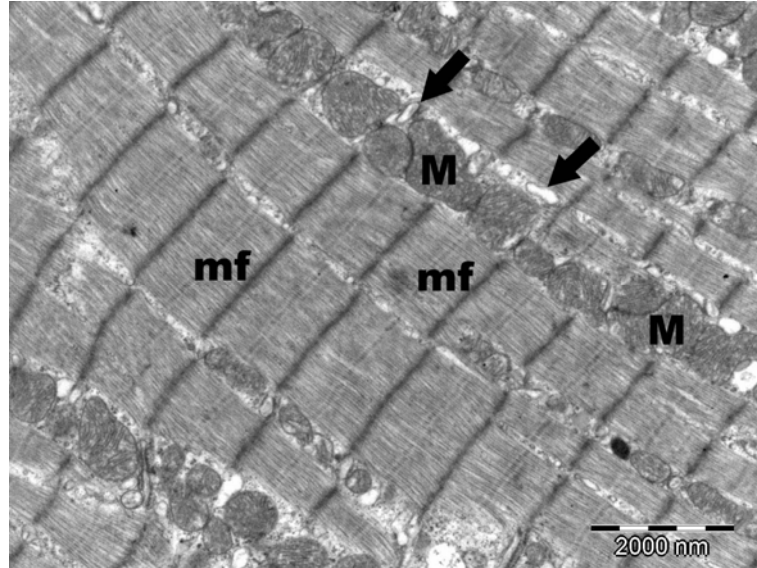


Şekil 4.10. Serum malondialdehit düzeylerine ait grafik

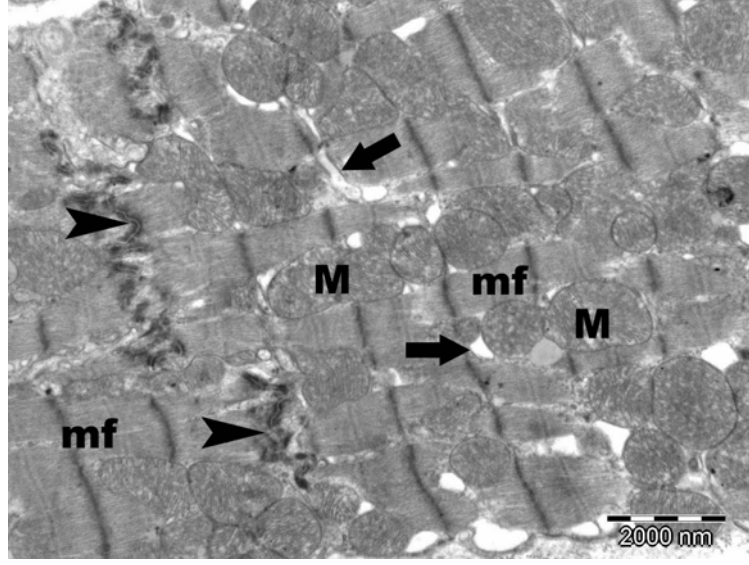
4.3. Elektron Mikroskobu Bulguları

4.3.1. Kalpten Elde Edilen Bulgular

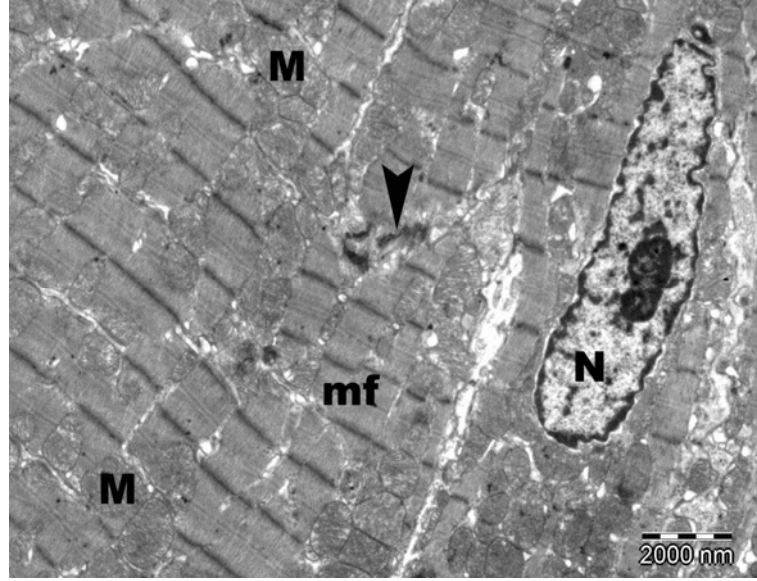
Kontrol grubu: Kontrol grubuna ait kalp kası hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu saptandı (Şekil 4.11, 4.12, 4.13, 4.14). Sarkoplazmada bulunan miyofibrillerin düzenli bir dizilim gösterdiği, sarkomer yapısının korunduğu, miyofibriller arasında bulunan mitokondriyonların ve diğer organellerin normal yapıda oldukları izlendi. Hücre nükleuslarının sınırları düzenli ve kromatin dağılımları normaldi (Şekil 4.13). Kalp kası hücreleri arasındaki bağ dokusu içerisinde yerleşen kan damarlarının normal morfolojik yapıya sahip oldukları gözlemlendi (Şekil 4.14).



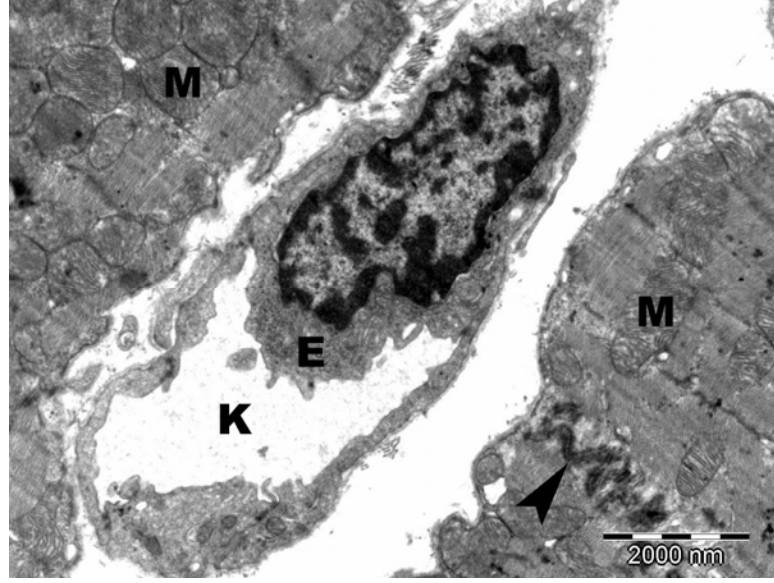
Şekil 4.11: Kontrol grup. Kalp kası hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu, miyofibrillerin (mf) düzenli bir dizilim gösterdiği gözlenmektedir. Mitokondriyonlar (M), sarkoplazmik retikulum sisternaları (ok).



Şekil 4.12:Kontrol grup. Kalp kası hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu, miyofibrillerin (mf) düzenli bir dizilim gösterdiği gözlenmektedir. Mitokondriyonlar (M), sarkoplazmik retikulum sisternaları (ok), hücreler arası bağlantı kompleksi (diskus interkalaris) (ok başı).

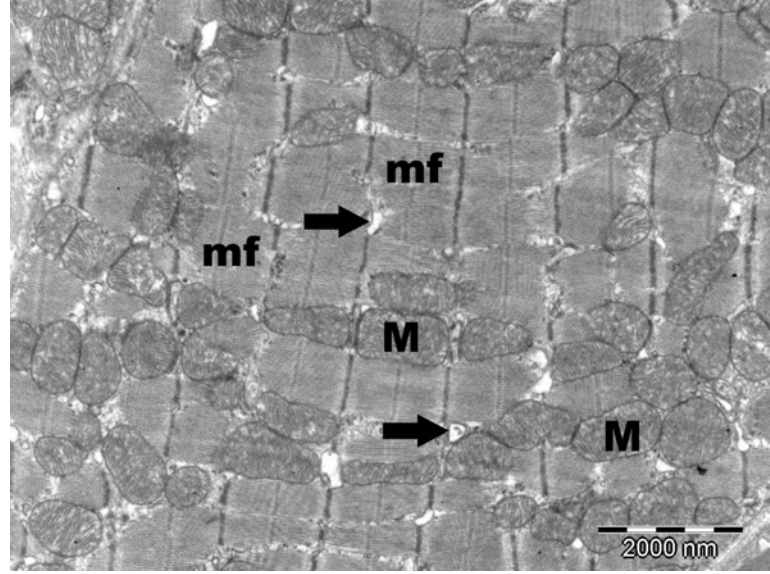


Şekil 4.13: Kontrol grup. Normal morfolojik özelliklere sahip kalp kası hücresi izlenmektedir. Mitokondriyonlar (M), miyofibril (mf), hücreler arası bağlantı kompleksi (ok başı), nükleus (N).

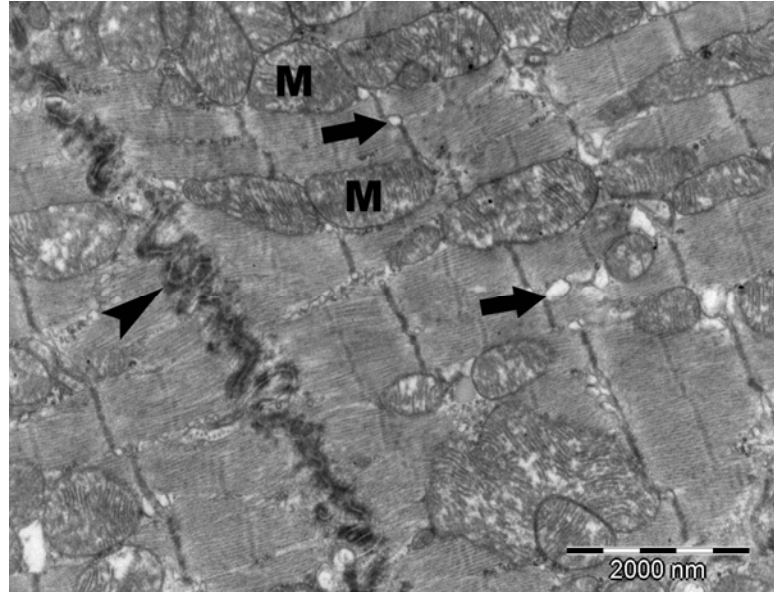


Şekil 4.14: Kontrol grup. Kalp kası hücreleri arasındaki bağ dokusu içerisinde yerleşen normal morfolojik yapıya sahip bir kan damarı (K) gözlenmektedir. Endotel hücre (E), mitokondriyon (M), hücreler arası bağlantı kompleksi (ok başı).

Akut grubu: Bazı kalp kası hücreleri normal morfolojik özelliklere sahipken (Şekil 4.15, 4.16, 4.17) bazı hücrelerde dejeneratif değişikliklerin olduğu saptandı (Şekil 4.18). Bazı hücrelerde sarkoplazmada bulunan miyofibrillerde yer yer incelmeler ve kopmalar bulunmaktayken, sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişlemelerin olduğu saptandı (Şekil 4.18, 4.19). Ayrıca bazı hücrelerde perinükleer sisternalarda genişlemelere rastlandı (Şekil 4.19). Hücre nükleusları normal morfolojik özelliklere sahipti (Şekil 4.17, 4.18). Miyofibrillerin arasındaki mitokondriyonların normal yapıda oldukları gözlemlendi (Şekil 4.15, 4.16, 4.17, 4.18, 4.19, 4.20). Kalp kası hücreleri arasındaki bağ dokusu içerisinde yerleşen kan damarlarının normal morfolojik yapıya sahip oldukları gözlemlendi (Şekil 4.20).

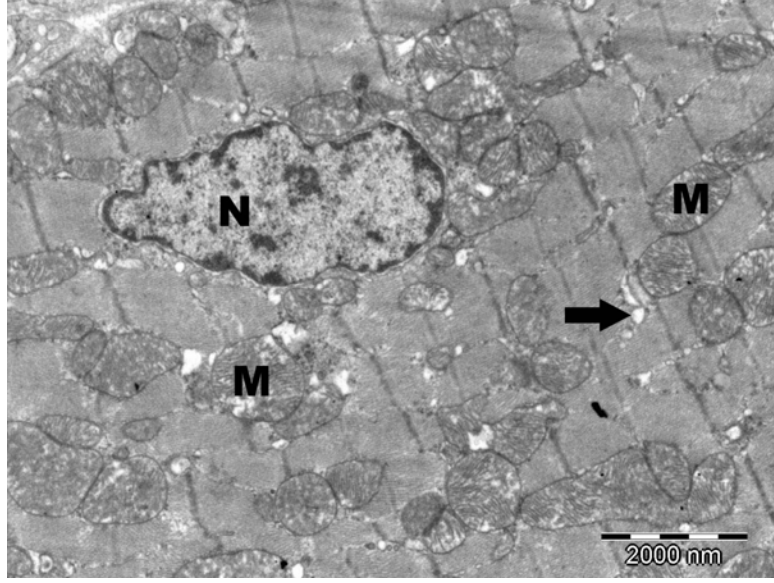


Şekil 4.15: Akut grup. Normal morfolojik özelliklere sahip kalp kası hücresi izlenmektedir. Mitokondriyonlar (M), miyofibriller (mf), sarkoplazmik retikulum sisternaları (ok).

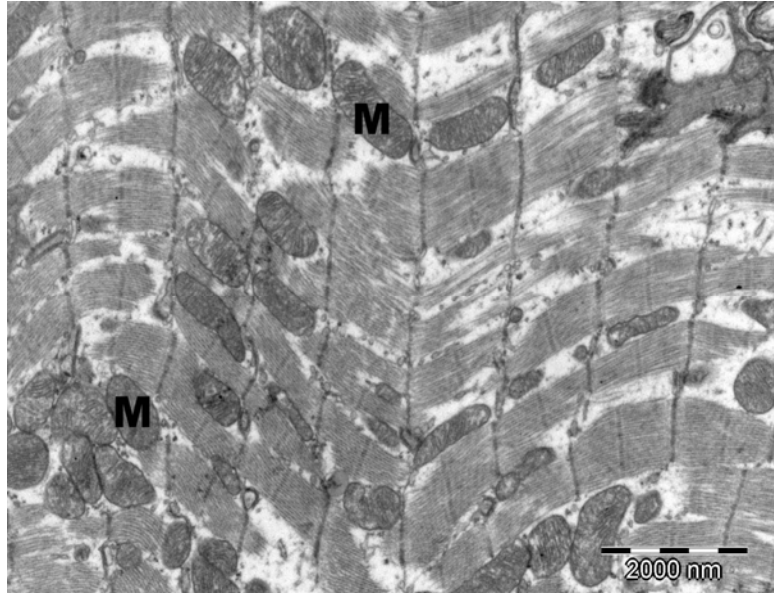


Şekil 4.16: Akut grup. Normal morfolojik özelliklere sahip kalp kası hücresi izlenmektedir. Mitokondriyonlar (M), hücreler arası bağlantı kompleksi (ok başı), sarkoplazmik retikulumsisternaları (ok)

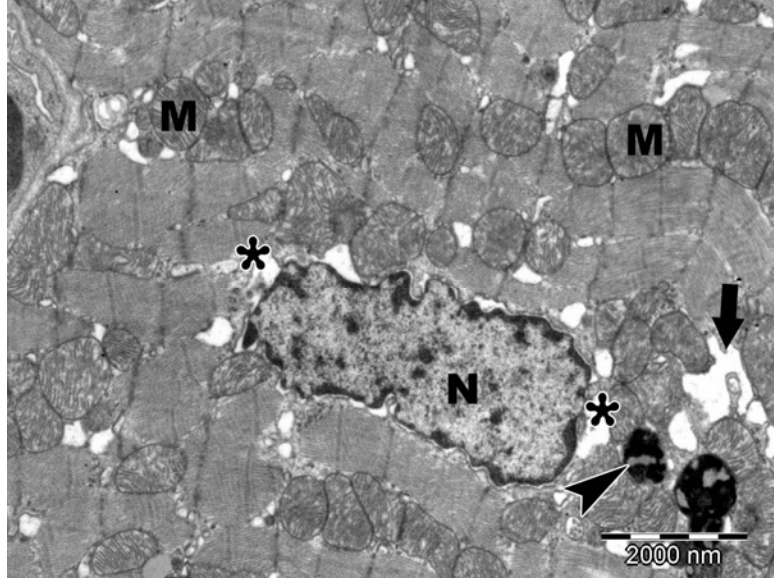
.



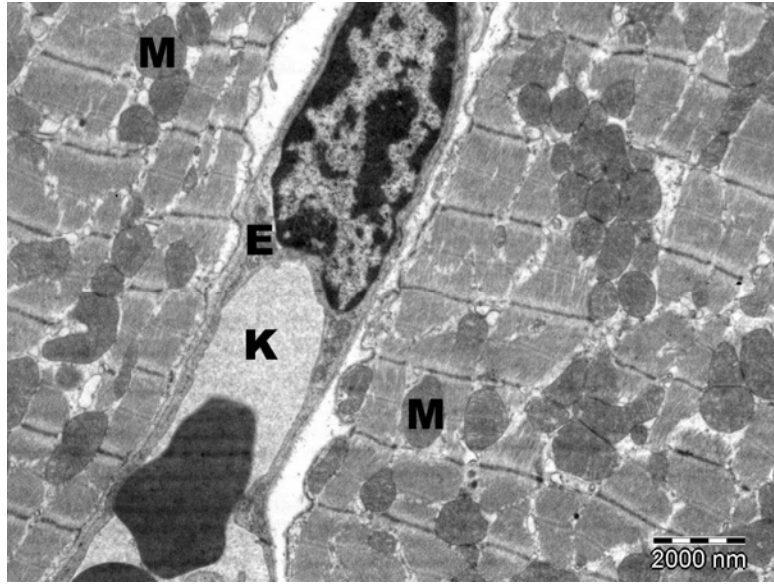
Şekil 4.17: Akut grup. Mitokondriyonlar (M), sarkoplazmik retikulum sisternaları (ok), nükleus (N).



Şekil 4.18: Akut grup. Kalp kası hücresinde miyofibrillerde dejenerasyon izlenmektedir. Mitokondriyonlar (M).



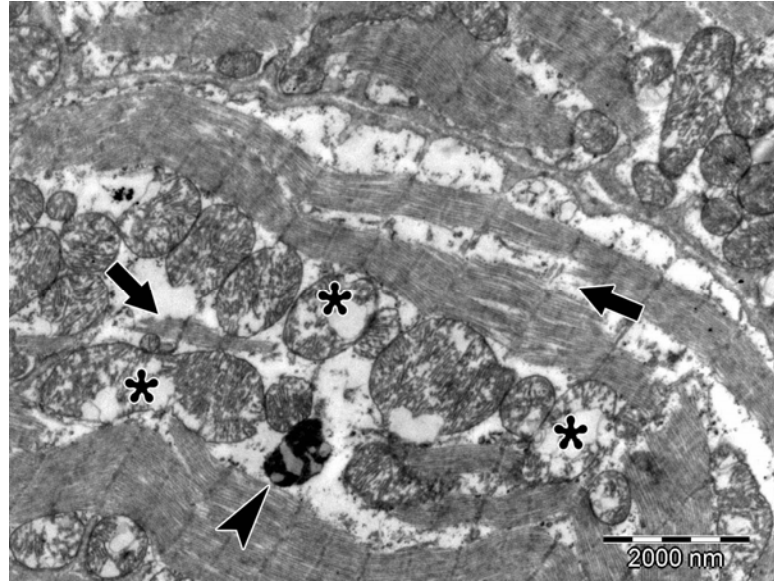
Şekil 4.19: Akut grup. Sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişleme (ok), perinükleolar sisternalarda genişleme (asterisk), mitokondriyonlar (M), nükleus (N), lipofuskin granülü (ok başı).



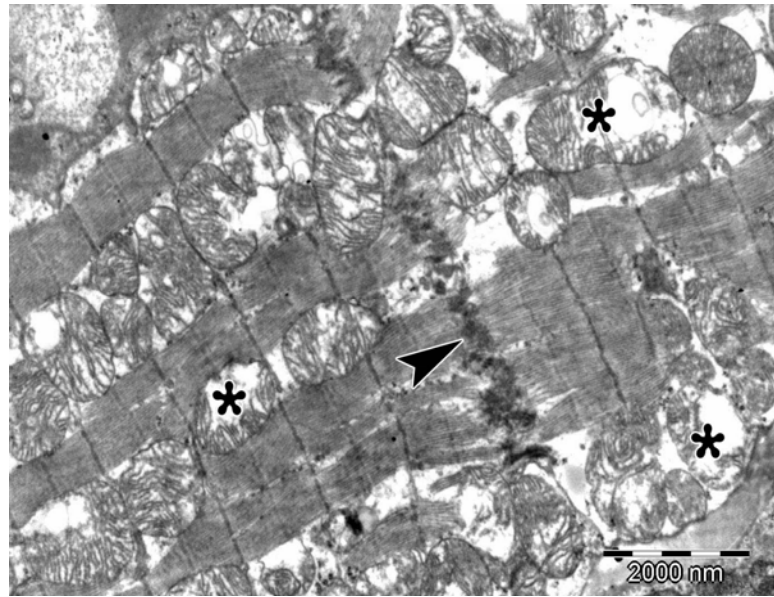
Şekil 4.20: Akut grup. Kalp kası hücreleri arasındaki bağ dokusu içerisinde yerleşen normal morfolojik yapıya sahip bir kan damarı (K) gözlenmektedir. Endotel hücresi (E), mitokondriyonlar (M).

Kronik grubu: Akut kadmiyum grubunda yer yer gözlenen dejeneratif değişikliklerin bu grupta artmış olduğu gözlemlendi. Dejenere olan kalp kası hücrelerinde miyofibrillerin incelmesi, parçalanmalarının arttığı ve organizasyonunun tamamen bozulduğu izlendi (Şekil 4.21, 22, 23, 24, 25). Miyofibriller arasındaki

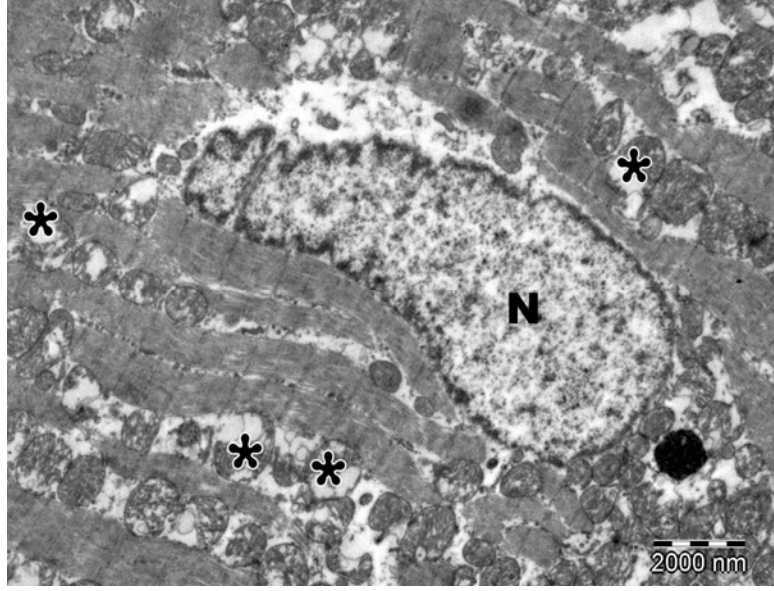
mitokondriyonlarda dejeneratif değişiklikler mevcuttu (Şekil 4.21, 22, 23,24). Bazı kalp kası hücrelerinde mitokondriyonların biraraya gelerek kümeler oluşturdukları saptandı (Şekil 4.26). Ayrıca sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişlemelere ve intrasellüler sitoplazmik vakuollere rastlandı (Şekil 4.26). Hücre nükleusları normal morfolojik özelliklere sahipti (Şekil 4.23, 24). Kalp kası hücreleri arasındaki bağ dokusu içerisinde yerleşen kan damarlarının normal morfolojik yapılarını sürdürdükleri gözlemlendi (Şekil 4.25).



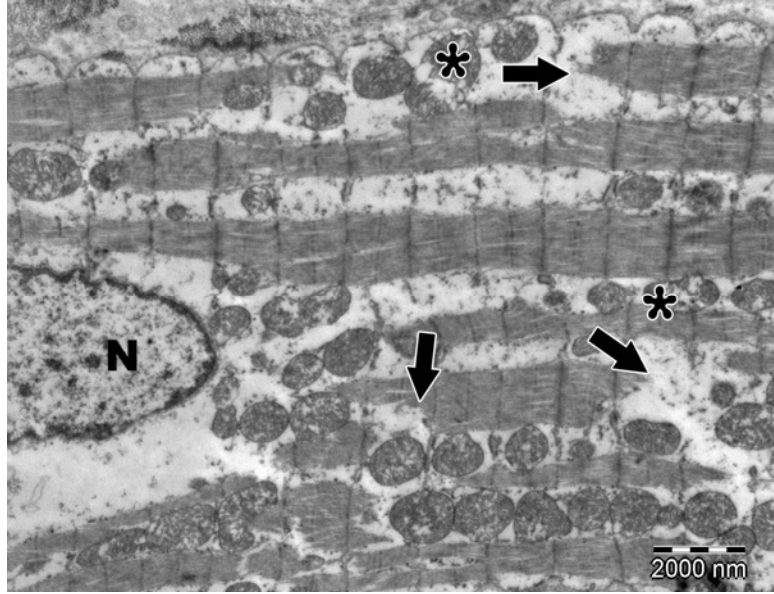
Şekil 4.21: Kronik grup. Kalp kası hücresinde miyofibrillerde (ok) ve mitokondriyonlarda (asterisk) dejenerasyon izlenmektedir. Lipofuskin granülü (ok başı).



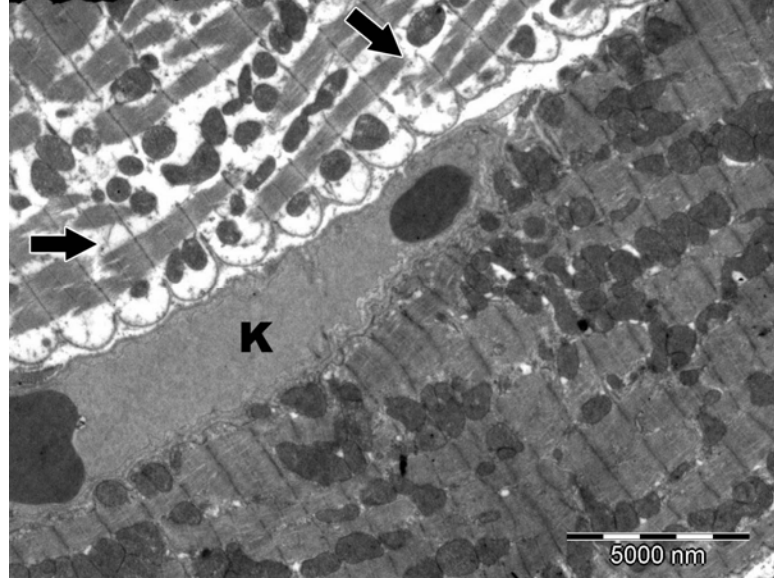
Şekil 4.22: Kronik grup. Mitokondriyonlarda dejenerasyon (asterisk), hücreler arası bağlantı kompleksi (ok başı).



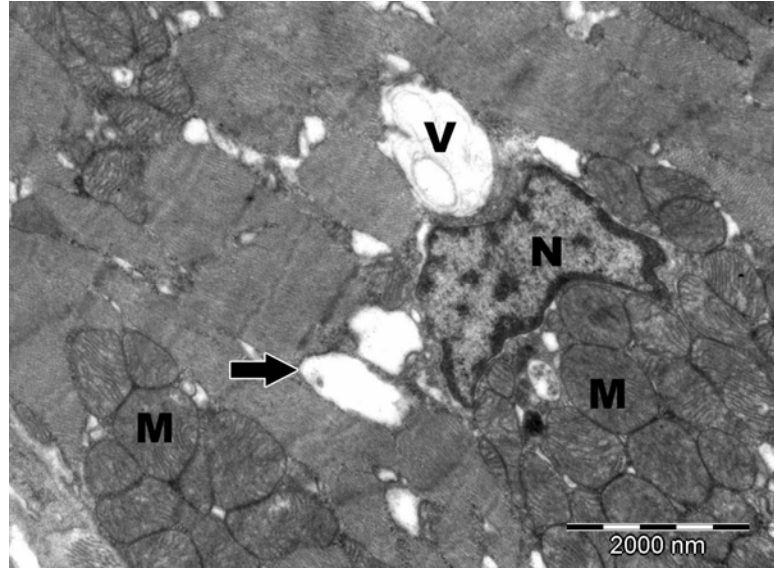
Şekil 4.23: Kronik grup. Mitokondriyonlarda dejenerasyon (asterisk), nukleus (N).



Şekil 4.24: Kronik grup. Kalp kası hücresinde miyofibrillerde (ok) ve mitokondriyonlarda (asterisk) dejenerasyon izlenmektedir. Nükleus (N).



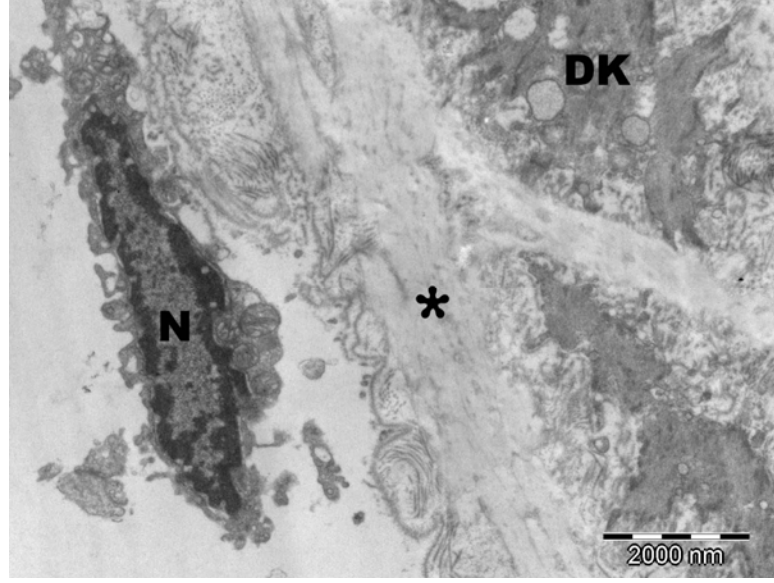
Şekil 4.25: Kronik grup. Kalp kası hücreleri arasındaki bağ dokusu içerisinde yerleşen normal morfolojik yapıya sahip bir kan damarı (K) gözlenmektedir. Miyofibrillerde dejenerasyon (ok).



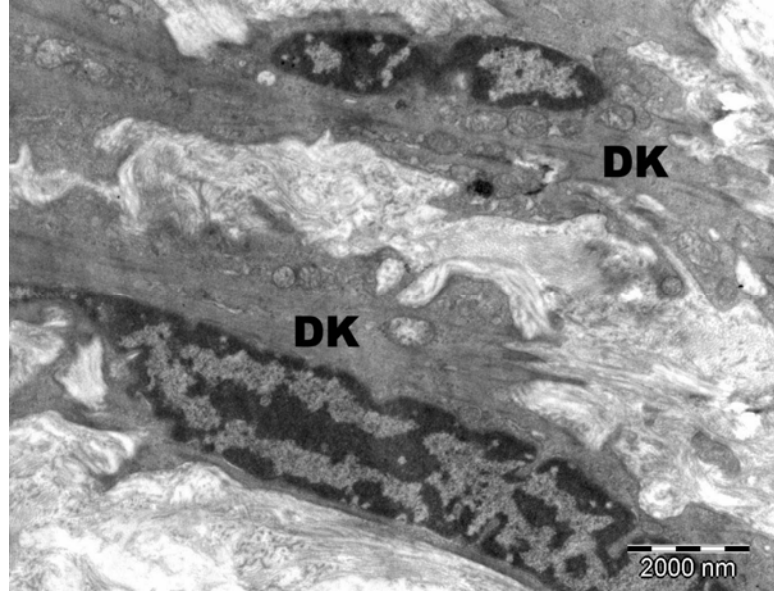
Şekil 4.26: Kronik grup. Sarkoplazmik retikulum sisternalarında genişleme (ok), intrasellüler sitoplazmik vakuoller (V), nükleus (N), mitokondriyonlar (M).

4.3.2. Aorttan Elde Edilen Bulgular

Kontrol grubu: Kontrol grubuna ait aort dokusu örneklerinde endotel hücreleri normal kromatin dağılımına sahip bir nükleusa ve ince bir stoplazmaya sahipti. Aort dokusu duvarında yerleşim gösteren düz kas hücreleri normal morfolojik özelliklere sahipti (Şekil 4.27 ve 4.28).

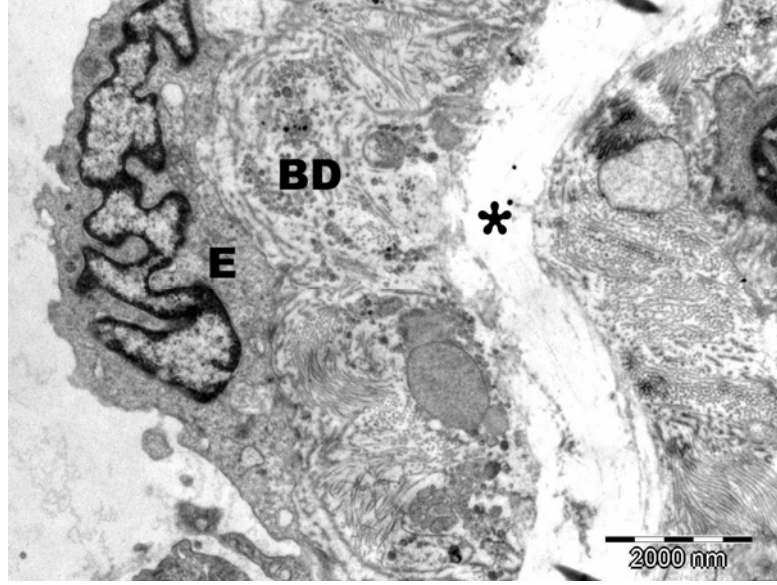


Şekil 4.27: Kontrol grup. Endotel hücresi nükleusu (N), düz kas hücresi (DK), lamellar yapıda elastik doku (asterisk).

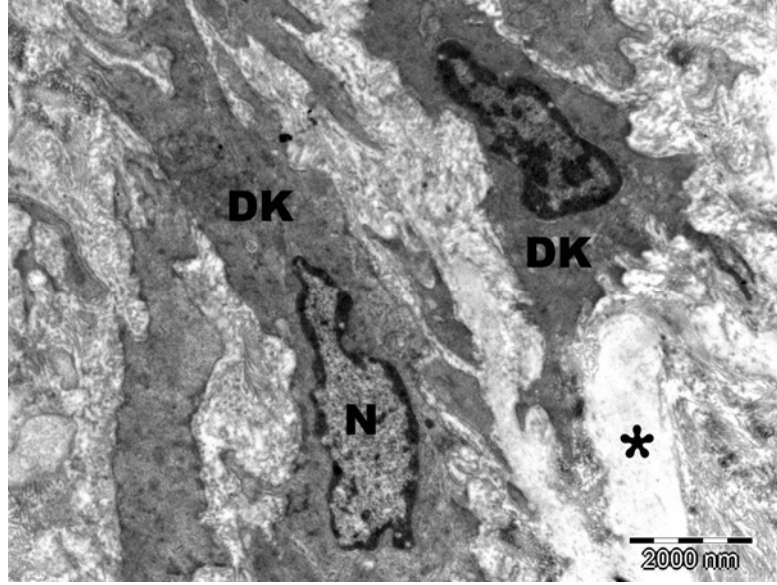


Şekil 4.28: Kontrol grup. Düz kas hücresi (DK).

Akut grubu: Aort dokusu örneklerinde endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde kontrol grubuna benzer özellikler saptandı (şekil 4.29 ve 4.30).

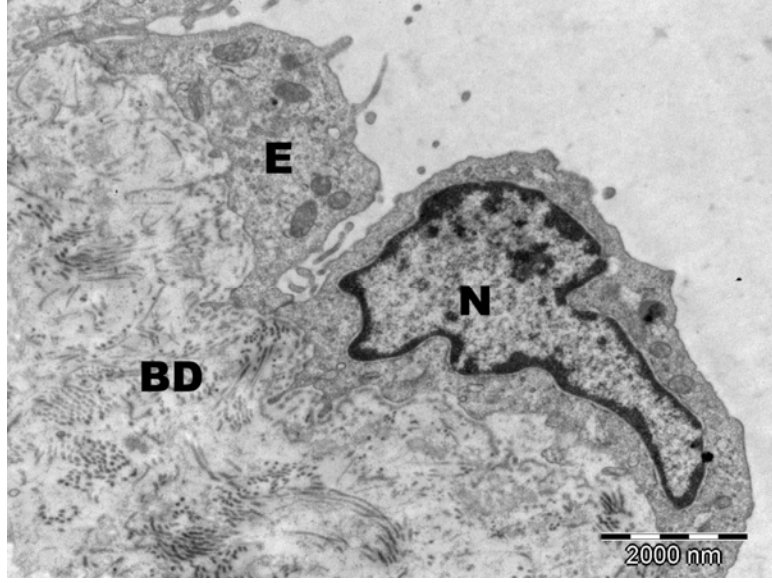


Şekil 4.29: Akut grup. Endotel hücresi (E), bağ dokusu (BD), lamellar yapıda elastik doku (asterisk).

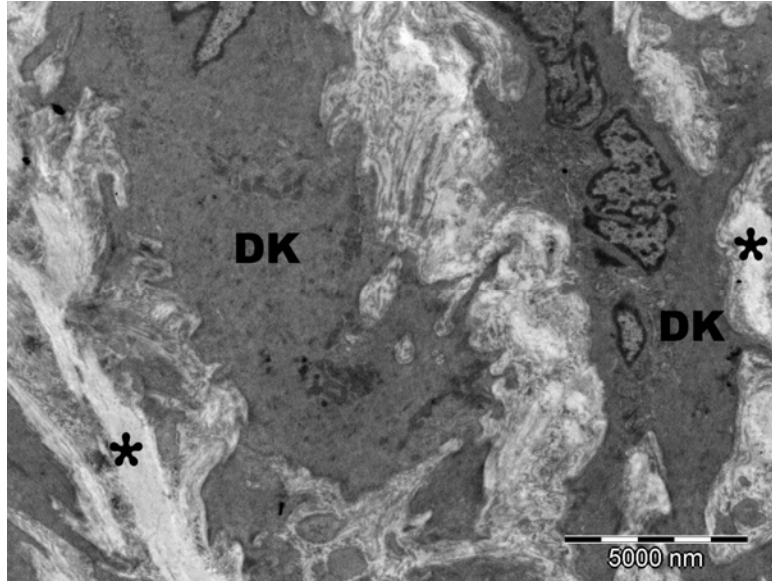


Şekil 4.30: Akut grup. Düz kas hücresi (DK), düz kas hücresi nükleusu (N), lamellar yapıda elastik doku (asterisk).

Kronik grubu: Aort dokusu örneklerinde endotel hücreleri ve düz kas hücreleri normal morfolojik özelliklere sahipti (şekil 4.31, 4.32 ve 4.32).



Şekil 4.31: Kronik grup. Endotel hücresi (E), endotel hücresi nükleusu (N), bağ dokusu (BD).



Şekil 4.32: Kronik grup. Düz kas hücresi (DK), lamellar yapıda elastik doku (asterisk)

5.TARTIŞMA

Günümüzde hastaların fizyolojik durumlarına en az müdahale etme fikri önem kazanmaktadır. Termodilüsyon tekniği, klinikte kalp debisinin ölçülmesinde en çok kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, bu yöntemde kullanılan cerrahi girişimlerin kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, non-invaziv hemodinamik monitörizasyon olanaklarının artması bu konunun yeniden güncelleşmesini sağlamıştır. Bunun sonucu olarak da, günümüzde, TEB tekniği, kalp debisi ölçümünde cerrahi bir işlem gerektirmeyen non-invasiv bir yöntem olarak kullanılmaya başlamıştır (49, 50).

Domuzlarda kalp debisinin saptanması için yapılan bir çalışmada TEB, termodilüsyon ve ekokardiyografi yöntemleri kullanılmış ve çalışma sonucu elde edilen bulgular karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, termodilüsyon ile TEB ve ekokardiyografi ile TEB arasında yapılan karşılaştırmada, korelasyon kat sayılarını sırasıyla 0.8 ve 0.92 olarak bulunmuştur. Bernstein ve ark.'nın (50,60), 17 dahili ve cerrahi yoğun bakım hastalarda TEB ile termodilüsyon yöntemlerini kullanarak yaptıkları bir başka çalışmada ise, iki yöntem arasında % 85 değerinde iyi bir korelasyon bulunmuştur. Diğer araştırmacılar da TEB ile termodilüsyon yöntemi arasında % 15–20 hata bulmuşlardır (60,61). Ancak bu hata oranı, kalp debisinin ölçülmesinde kullanılan invaziv Fick veya invaziv boya dilüsyon yöntemleri ile termodilüsyon yöntemi arasındaki hata kadardır. Ayrıca, TEB, termodilüsyon yöntemine göre, aynı hastalarda sürekli kullanılabilmesi ve seri ölçümler yapılabilmesi açısından da üstün özelliklere sahiptir (49,50). Keza, TEB, kullanıcı tarafından kullanılması ve uygulaması kolay, hastalar için de rahat ve güvenli bir yöntemdir. Ayrıca, bu yöntem, elde edilen verilerin birçok parametreyi içermesi, donanım ve hasta başına düşen maliyetin çok düşük olması gibi nedenlerden, CO ölçümünde gerekli olan ideal özelliklere uygunluk göstermektedir. Torasik elektriksel biyoempedans yönteminde, hastaların hareketi ve solunum gibi dış etkenlerin etkileri çok az olduğundan iyi ölçümler alınabilir (49,50).

Bu çalışmada, TEB yöntemi ile ölçülen dZ_{max}/dt , VET ve Z_o parametreleri ile uyarıcı ve iletici elektrotlar arasındaki mesafe (L) değerleri 8 nolu denklemde yerlerine yazılarak her bir sıçana ait SV değeri hesaplandı. Her bir sıçana ait olarak

hesaplanan SV değeri kullanılarak da CO ve CI parametreleri elde edildi (3 ve 6 nolu denklemler). Buna göre, çalışmada kullanılan üç grubun birinci ölçümlerinde atım hacmi, 0.13-0.16 ml; kalp debisi, 50-63 ml/dak; kalp indeksi, 0.14-0.18 ml/g.dak olarak hesaplandı. Michel ve arkadaşları 2002 yılında (56), yaptıkları bir çalışmada ekokardiyografi ve termodilasyon yöntemleriyle sıçanların CO değerlerini hesaplamışlardır. Michel ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, sıçanların CO değerlerinin, ekokardiyografi yöntemiyle, 57-61 ml/dak; termodilasyon yöntemiyle, 64-72 ml/dak aralığında olduğu bildirilmiştir (56). Fick yönteminin kullanıldığı ve sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada ise CO değerleri, 44-52 ml/dak olarak bulunmuştur (55). Torasik elektriksel biyoempedans yönteminin kullanıldığı çalışmamızda CO değerlerinin 50-63 ml/dak aralığında olduğu hesaplanmıştır (Çizelge 4.1). Böylece, farklı yöntemlerle ölçülen ve yukarıda değerleri verilen sıçan CO değerlerinin bizim hesapladığımız CO değerleri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Klinik değerlendirmelerde, dZ_{max}/dt , VET, Z_o ve CI değerleri pek kullanılmamaktadır. Yapılan literatür araştırmalarında sıçanlara ait dZ_{max}/dt , VET, Z_o ve CI değerlerine rastlamadık. Çalışmamızda, her üç grubun birinci ölçümleri sonucu dZ_{max}/dt değerinin 10.37-20.00 (ohm/s); VET değerinin 0.080-0.088 (s); Z_o değerinin 134.24-153.13 (ohm) ve CI değerinin ise 0.138-0.185 ml/g.dak aralığında olduğu bulundu.

Bu çalışmada, her üç grubun birinci ölçümleri karşılaştırıldığında, kontrol ile akut gruplarının HR parametresi dışında, hiç bir parametre için, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Böylece, herhangi bir işlem uygulanmadan önce üç gruba ait hemodinamik ve fiziksel parametreler arasında anlamlı bir fark bulunmaması nedeniyle, çalışmamızda bazı parametreler için ikinci ölçüm sonucu elde edilen gruplar arası farklılığın Cd^{+2} 'den kaynaklandığını söyleyebiliriz. Çalışmamızda akut grubunun birinci ölçümleri sonucu elde edilen HR değerlerinde kontrol grubuna göre bir artış ($p<0.05$) gözlenmesinin nedeni açıklanamadı.

Yapılan bir çalışmada (28), sıçanların içme sularına 20 gün boyunca 15 ppm/gün Cd^{+2} verilmiştir. Sıçanların HR değerleri, Heart Rate Recorder System ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, Cd^{+2} verilen grubun HR değerinin kontrol grubuna göre bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda da, 60 gün

süresince Cd⁺² verilen kronik grubun HR değerlerinde, kontrole göre bir artış olmaması (p>0.05) yukarıda sözü edilen çalışma ile benzerlik göstermektedir. Fakat Cd⁺²'nin HR'yi azalttığını (67) veya arttırdığını (68) bildiren çalışma da vardır. Çalışmamızda, akut gruba ait HR değerlerinde, kontrol ve kronik gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.1 ve 4.2).

Kalp debisi, dolaşım sisteminin en önemli hemodinamik parametrelerindedir. Kalp debisindeki değişiklikler kan basıncını etkileyebilir. Çünkü kan basıncı; CO ve periferik vasküler direnç tarafından oluşturulur. Kalp debisi ise HR ve SV'den etkilenmektedir. Dolayısıyla bu parametrelerden biri değişirse kan basıncında değişikliklere ve otoregülasyonun devreye girmesine neden olur. İntravasküler volümün artışı ve artmış sempatik aktivite kalp debisini artırarak kan artmasına neden olur. Kan basıncını kontrol altına almak için, periferik vasküler direnç barorefleks mekanizma tarafından azaltılmaya çalışılır. Ancak bu mekanizmanın değişik nedenlerle bozulması durumunda hipertansiyon oluşmaktadır (69). Hipertansiyonun tam olarak spesifik bir nedeni yoktur. Ancak artmış kalp debisi, hipertansiyona neden olabilir (69). Yaptığımız bu çalışmada kronik grubun CO değerindeki artıştan dolayı, bu gruptaki sıçanlarda, Cd⁺²'ye bağlı hipertansiyon da olduğu söylenebilir. Ancak çalışmamızda kan basıncı ve periferik vasküler direnç değerleri ölçülmediği için bu konuda kesin yorum yapmak olası değildir.

Bu araştırmada, kronik grubun CO parametresinde, kontrol ile akut gruplarına göre bir artış (p<0.05) gözlenmiştir. Bu da, aynı miktarda fakat tek doz olarak uygulanan Cd⁺²'nin, aynı dozun 60 gün süresince verilmesine göre CO değerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Ancak, [Nishiyama](#) ve arkadaşlarının (67) yaptığı bir çalışmada, sıçanlara 45 gün boyunca günlük 50 µg/g Cd⁺² verilmiş ve CO değerinde kontrole göre bir artış olmadığı, ancak aort damarlarındaki Cd⁺² birikiminden dolayı kan basıncının arttığı tespit edilmiştir (67). Biyokimya sonuçlarımızda kronik grubun aort damarlarında Cd⁺² birikimi olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla bizim çalışmada da sıçan kan basıncında bir artış olması olasıdır. Yaptığımız çalışmada, her bir sıçana günde 15 µg/g verilmiş olup, bu değer, [Nishiyama 'nın her bir sıçana verdiği dozun yaklaşık üçte birine karşılık gelmektedir. Ancak, çalışmamızda bu doz 15 gün daha uzun bir süre uygulanmıştır. İki çalışmanın sonuçları arasında gözlenen farklılık, Cd+2 'un her bir sıçana verilmiş süresindeki farklılığa da bağlı olabilir.](#)

Bu araştırmada, sıçanlara uzun süreli Cd^{+2} uygulanması sonucu HR değişmezken, SV'de bir artış gözlenmiş, bu da hayvanların CO 'unda artışa neden olmuştur. Kronik gruptaki hayvanların ağırlıklarında kontrole göre bir azalış, CO değerlerinde ise bir artış oluşması, bu hayvanların CI değerlerinde artışa neden olmaktadır. Çalışmamızda CO, direkt olarak SV ve CI ile korelasyon göstermektedir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz uzun süreli Cd^{+2} maruziyetinin CO 'da artışa neden olduğu sonucu, Cd^{+2} 'nin miyojenik etkisine bağlı olarak sıçan kalp kasında kasılmaları arttırmasına bağlı olabilir. Kadmiyumun, düz kas ve iskelet kasında kasılma mekanizması üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Kadmiyumun aort üzerinde yapılan çalışmada kasılmaları arttırdığı gösterilmişken (70), miyokarda yapılan çalışmalarda ise kasılmaları azalttığı tespit edilmiştir (71). Fare korpus kaverosum dokusunda nörojenik (72) ve sıçan detrusör kasında miyojenik (73) toksik etkisinden dolayı kasılma mekanizmalarını etkilediği ve kasılmaların azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Fare diyaframında (74) yapılan çalışmada Cd^{+2} 'nin spontan kasılmaları arttırdığı bulunmuştur. İzole fare özofagus çizgili kasında yapılan bir çalışmada ise, Cd^{+2} 'nin, miyojenik etki göstererek, hücre dışı ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile etkileşerek, sarkolazmik retikulum Ca^{2+} ATPaz'ı inhibe etmesi sonucu hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak, kalsiyum gibi fonksiyon gösterip troponine bağlanarak kas kasılmalarının artmasına neden olabileceğini göstermektedir (4). Yaptığımız araştırmanın sonuçları, yukarıda anlatılan, izole fare özofagus çizgili kasında yapılan çalışma ve kadmiyumun aort kasılmaları ile ilgili çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Kadmiyum ve diğer ağır metaller hem çevresel hem de mesleki maruziyetlerle insan sağlığını tehdit etmektedir. Kadmiyum, yarı ömrünün uzun olması ve hemen tüm sistemlere toksik etki gösterebilmesi sebebiyle ayrı bir öneme sahip olup, bu konuda yapılan araştırmalar daha çok kadmiyumun böbrek, karaciğer ve akciğer üzerine etkilerinin açıklanabilmesi konusunda yoğunlaşmıştır.

Endüstri kollarındaki gelişmeler, modern tekniklere dayalı tarımın yaygınlaşması ve kentleşme sonucu, kadmiyum ve benzeri ağır metallerin su ve hava ortamındaki derişimleri gün geçtikçe artış göstermektedir. Genel bilgiler bölümünde anlatıldığı gibi, insanlar günlük yaşamda, sadece gıda alımından dolayı Cd^{+2} 'ye maruz kalmayabilirler. Bu sebeplerden dolayı, araştırmamızda sıçanlara verilen Cd^{+2}

dozu, günlük gıdalarla alınandan Cd^{+2} miktarından fazladır. Kadmiyumun veriliş şeklini de, en sık maruz kalınan yol olan oral yolla olması pratik öneme sahiptir. Yapılan araştırmalara göre, bir Japon günde gıdalarla 59-113 μg kadmiyum alırken, bu miktar Amerika'da 26-61 μg , Almanya'da 48 μg olup, kontamine bölgelerde yaşayanlarda çok daha yüksektir. İnsanlarda kadmiyumun intestinal emilim oranı %5 iken sıçanlarda bu oran %1'dir (9). Bu değerler göz önüne alındığında dünya genelinde insanların günlük kadmiyum alımı, oral yoldan yani intestinal emilimle ortalama 2-6 $\mu g/gün$ 'dür (66). Çalışmamızda, her bir sıçana 60 gün süreyle, günde ortalama 4500 μg Cd^{+2} verilmiş olup, bu miktarın yaklaşık olarak %1 'i (45 μg) intestinal sistem tarafından emilmektedir. Bu miktar, toplumsal yaşamda bireylerin gıdalarla aldığı kadmiyum toksisitesinin yaklaşık olarak 8 katına karşılık gelmektedir. Ancak, bireyler sadece gıda yoluyla Cd^{+2} 'ye maruz kalmadıkları için, çalışmada kullandığımız Cd^{+2} değeri, diğer yollarla (solunum vb.) alınan Cd değerlerini de içerecek şekilde saptanmıştır. Sıçanlardaki 50 gün, insanlardaki 4 yıllık bir zaman periyoduna karşılık geldiğinden (75), çalışmamızda 60 gün süresince Cd^{+2} verilmesinin kardiyovasküler sistemdeki kronik değişikliklerin izlenmesi açısından yeterli olacağı düşünülmüştür.

Sıçanlarda yapılan bir araştırmada, 7 hafta boyunca, günlük 50 ppm Cd^{+2} , yemlerinin içine katılarak verilmiştir. Aynı çalışmada sıçanların kalp dokularında, 0.55-1.22 μg aralığında Cd^{+2} birikimi olduğu bildirilmiştir (76). Bizim araştırmamızda da, kalp dokusu Cd^{+2} değerleri; kontrol grubunda 0.09-0.23 μg , akut grupta 0.32-1.33 μg , kronik grupta ise 1.62-4.10 μg aralığında ölçüldü. Çalışmamızda, 60 gün boyunca Cd^{+2} verilen kronik grupta kalp Cd^{+2} birikiminin, Jamall ve ark.larının (76) elde ettiği değerden fazla olduğu görülmektedir. Bu farklılığın, Cd^{+2} 'un sıçanlara veriliş şeklinin, kullanılan doz ve sürelerin farklı olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Dişi sıçanlarda yapılan bir araştırmada, her bir sıçana, 12 hafta boyunca 8 mg/kg/gün Cd^{+2} enjekte edilmiş. Deney gruplarında kontrol grubuna oranla, aortta 4 kat Cd^{+2} birikimine karşılık, kanda 10 kat Cd^{+2} birikiminin olduğu saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda ise, aort dokusundaki Cd^{+2} birikim miktarları, kontrole göre, kronik grupta yaklaşık olarak 6 kat artarken, kanda yaklaşık 2 kat kadar artmıştır. Baranski ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada, Cd^{+2} 'nin kanda daha fazla birikmiş olması, hayvanlara enjeksiyon yoluyla verilmiş olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca

her iki çalışmada kullanılan dozun ve uygulama sürelerinin farklı olması da sonuçlar arasındaki farklılığa neden olabilir.

Kadmium ve kurşun gibi bazı çevre kirleticilere uzun süre mesleki maruz kalmalar, oksidatif strese neden olabilir ki bu, biyolojik sistemlerde ortaya çıkan istenmeyen etkilerin altında yatan bir mekanizmadır. Oksidatif stres, basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksidatif stres, toksisitenin olası bir mekanizması olarak son on yıldır toksikolojik araştırmaların odağı haline gelmiştir (28).

Kadmium, canlıdaki sitotoksik etkisini, serbest radikaller oluşturarak ve antioksidan savunma sisteminde bozukluğa neden olarak meydana getirmektedir. Serbest radikaller hücrede proteinleri, DNA'yı ve membran lipidlerini etkileyerek hücre fonksiyonlarının ve bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonu uzun süreden beri kadmiyum toksisitesi için primer mekanizma olarak düşünülmektedir (28). Rencüzoğulları N. 2006 yılında yaptığı bir çalışmada, sıçanlara 20 gün süreyle, ağız yoluyla 6.6 mg/kg/gün Cd^{+2} verilmiştir (28). Bu uygulamanın lipidlerde oluşturduğu peroksidasyon sonucu, kan plazması ve böbrek dokusu MDA değerlerinde kontrole göre anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (28). Bir başka çalışmada, ağır metallere bakır, 9 hafta boyunca sıçanların içme sularına katılarak verildiğinde, bakırın, deney grubunun serum MDA'sını kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak arttırdığı tespit edilmiştir (78). Bizim yaptığımız çalışmada da, akut ve kronik grupların serum MDA değerlerinde, kontrol grubuna göre bir artış ($p<0.05$) olduğu görülmüştür. Bu sonuç, deney süresince uyguladığımız Cd^{+2} dozunun sıçanlarda oksidatif hasara neden olduğunu göstermektedir.

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir (28). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığında hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve GSH-Px gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır (28).

Çalışmamızda sıçanlara uyguladığımız Cd^{+2} dozunun lipid peroksidasyonunu başlattığı söylenebilir. Araştırmamızda bu hasara karşı gelişen enzimatik savunma sistemi olarak SOD aktivitesine baktığımızda, SOD aktivitesinin kronik grubun, kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$) bulunmuştur. [Sarkar S](#) ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada, sıçanlara $0.4 \text{ mg/kg } Cd^{+2}$ enjekte edildikten sonra, SOD'un kalpte, kontrol grubuna göre, anlamlı bir artış gösterdiği kaydedilmiştir (79). Toplan S. ve ark.larının yaptığı bir başka çalışmada da, bakıra maruz bırakılan sıçan SOD aktivitesinde bir artış olduğu bildirilmiştir (78). Toksik metallerin etkisini araştıran çeşitli çalışmalarda SOD aktivitesi ile ilgili sınırlı sayıda da olsa çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Örneğin, Cd^{+2} uygulamasına bağlı olarak, O_2 üretici enzimlerden ksantin oksidazda ve bu oksijen radikalini ortadan kaldıran SOD aktivitesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (28). Ayrıca çalışmamızda, akut grubunda da SOD aktivitesi kontrole göre artışı görülmektedir. Keza bu artış, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) saptanmıştır.

Bu araştırmada, H_2O_2 molekülünü su ve moleküler oksijene dönüştüren CAT aktivitesini akut ve kronik gruplar, kontrole kıyasla artış ($p<0.05$) olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada da, sıçanlara 20 gün süreyle, ağız yoluyla $6.6 \text{ mg/kg/gün } Cd^{+2}$ verilmiş(28). Kadmiyuma bağlı olarak CAT aktivitesinde artış olduğu bulunmuştur (28). Buna benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gözlenmiştir (78).

GSH-Px 'ın organizmada bulunuşu önemli olup, bu enzim aktivitesi çeşitli hastalıklara ve fizyolojik durum değişimlerine bağlı olarak normal değerlerden sapmalar gösterebilir (28). Bu çalışmada elde edilen bulgularda, GSH-Px aktivitesinin kronik grupta, kontrole göre artışı ($p<0.05$) anlamlı bulunmuştur. [Yin SA](#) ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları bir araştırmada, sıçanlara diyet olarak günlük $5 \text{ mg/kg } Cd^{+2}$ 'in 4 hafta boyunca verilmesi sonucunda, deney grubunun GSH-Px aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (80). Ancak, Stajn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (81), Cd^{+2} verilen gruplarda GSH-Px düzeyinin kontrole göre düşük olduğu rapor edilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, uzun süreli Cd maruziyetinin, lipid peroksidasyonunun artmasına neden olarak süperoksit dismutaz enzim aktivitesinde oluşturduğu artış, kadmiyumun, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve oksijene dismutasyonunu sağlamaktan sorumlu olan SOD'i indüklediğini ve süperoksit

radikalinin hidrojen perokside dönüşümünü hızlandırdığını düşündürmektedir. Hidrojen peroksit hücreler için toksik etkiye sahip reaktif bir oksijen bileşimidir (28). Hidrojen peroksit ortamdaki katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından uzaklaştırılır. Aynı deney grubunda, hidrojen peroksidin su ve oksijene bozunmasını sağlayan CAT ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin artmış olması da, hücrelerde hidrojen peroksit birikimi olasılığını akla getirmektedir.

Bu araştırmamızda, Cd^{+2} hem akut hem de kronik gruplarda canlı ağırlık kaybına neden olmuştur. Daha önce sıçanlarda yapılan bir başka araştırmada, her bir sıçana, 20 gün boyunca, günlük 6.6 mg/kg Cd^{+2} ağız yoluyla verilmiş olup, bu doz ve sürede uygulanan Cd^{+2} 'nin sıçanlarda ağırlık kaybına neden olduğu tespit edilmiştir (28).

Kalp dokusunun elektron mikroskopik incelenmesi sonucu elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, kontrol grubuna ait kalp kası hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu saptandı. Akut grupta ise, bazı kalp kası hücreleri normal morfolojik özelliklere sahipken, bazı hücrelerde dejeneratif değişikliklerin olduğu gözlemlendi. Akut grupta yer yer gözlenen dejeneratif değişikliklerin, 60 gün boyunca Cd^{+2} verilen sıçanlarda artmış olduğu gözlemlendi. Bu grupta kalp kası hücreleri arasındaki bağ dokusu içerisinde yerleşen kan damarlarının normal morfolojik yapılarını sürdürdükleri gözlemlendi. Bu çalışmada elde edilen histopatolojik bulgular, biyokimyasal verilerle uyum göstermektedir. Yani Cd^{+2} , gerek akut ve gerekse kronik grupta bulunan sıçanların kalp dokularında birikerek, kalp hücrelerinde hasarlar meydana getirmiştir.

Kontrol ve akut gruplardan elde edilen aort dokusuna ait elektron mikroskopik bulgular değerlendirildiğinde, aort dokusu duvarında yerleşim gösteren düz kas hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. Gerçekten de, bu gruplara ait biyokimyasal bulgular, aort dokusunda Cd^{+2} 'nin birikmediğini göstermiştir. Kronik grubundan, hücrelerinin normal morfolojik özelliklere sahip olduğu gözlemlenmiş olup aynı gruba ait biyokimyasal sonuçlar, aort dokusunda Cd^{+2} 'nin biriktiği saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda kadmiyumun pankreas üzerindeki zararlı etkileri araştırılmış. Çalışma grupları, kontrol ve kadmiyum grupları şeklinde düzenlenmiştir. Kadmiyum grubunda, 30 gün boyunca sıçanların içme sularına 15

ppm Cd⁺² katılmıştır. Kadmiyum uygulanan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Cd⁺² uygulanan grubun kandaki Cd⁺² seviyesinde anlamlı bir artışın meydana geldiği görülmüştür. Histopatolojik incelemede ise, Cd⁺² uygulanan grubun pankreas preparatlarında kanama odaklarının ve bağ dokusu artışının olduğu tespit edildi. Pankreasta Cd⁺² değişikliklerinin muhtemel bir nedeni MDA'daki artma olabilir (82). Çünkü Cd⁺²'nin farklı dokularda MDA'yı artırarak çeşitli patolojilere neden olduğu literatürde bildirilmektedir (82). [Jamall IS](#) ve arkadaşlarının, sıçanlarda yaptıkları bir araştırmada da, kalpte Cd⁺²'nin histopatolojik lezyonlar oluştuğu bildirilmiştir (76). Başka bir çalışmada da Cd⁺²'nin, aort dokusunda MDA düzeyini artırdığı ve histopatolojik lezyonlar oluştuğu saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda da, hem akut hem de kronik gruplarda Cd⁺²'ye bağlı MDA artışına bağlı olarak kalp dokusunda histopatolojik etkiler oluşmuş olabilir. Ancak, aort dokusunda, MDA değeri artmasına rağmen Cd⁺²'ye bağlı histopatolojik bir etki gözlenemedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada, torasik elektriksel biyoempedans (TEB) yöntemi ile elektrokardiyografi (EKG) lmlerini korele bir biçimde yapmak suretiyle, kadmiyumun sıçan kardiyovasküler sisteminde meydana getirdiği hemodinamik değişikliklerin daha güvenilir bir biçimde ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Çalışma sonucunda:

1. TEB, kullanıcı tarafından kullanılması ve uygulaması kolay, hastalar için de rahat ve güvenli bir yöntemdir. Ayrıca, bu yöntem, elde edilen verilerin birçok parametreyi içermesi, donanım ve hasta başına düşen maliyetin çok düşük olması gibi nedenlerden, CO lmnde gerekli olan ideal özelliklere uygunluk göstermektedir. Torasik elektriksel biyoempedans yönteminde, hastaların hareketi ve solunum gibi dış etkenlerin etkileri çok az olduğundan iyi ölçümler alınabilir.
2. TEB yöntemiyle elde edilen dZ_{\max}/dt , VET ve Z_o parametreleri ile uyarıcı ve iletici elektrotlar arasındaki mesafe (L) değeri kullanılarak, SV parametresi, EKG kaydından llen HR değeri ile çarpılarak CO değerleri hesaplandı. Sıçanlardan hesapladığımız CO'nun diğer yöntemlerle hesaplanan CO değerleriyle örtüştüğü tespit edildi.
3. Uzun süreli Cd^{+2} maruziyetinin SV'yi arttırarak CO'da artışa neden olması, Cd^{+2} 'nin miyojenik etkisine bağlı olarak sıçan kalp kasında kasılmaları arttırmasına bağlı olabilir.
4. nemli evre kirleticilerden Cd^{+2} 'a uzun süre maruziyetin; kalp, aort ve kanda birikime sebep olduğuna dair ipuçları elde edildi. Kadmiyumun, sıçan antioksidan sistemini bozarak, lipit peroksidasyonunu arttırması sonucu, kalp dokusunda histopatolojik dejenerasyonlara neden olması olasıdır.
5. Bu çalışmada, kadmiyumun sıçanlara tek doz olarak verilmesinin de kalp, aort ve kanda birikime sebep olduğuna dair ipuçları elde edilmiş olup; bunun, kalp dokusunda, kronik gruba göre daha az olmak üzere, histopatolojik dejenerasyonlara neden olduğu, ancak, aortta henüz bir dejenerasyonu başlatmadığı söylenebilir. Bu sonuç da, aynı doz Cd^{+2} 'nin, sreye bağlı olarak,

kalpte oluşturduğu sitotoksik etkisini artırabileceği olasılığını düşündürmektedir.

6. Kadmiyum maruziyetinin fazla olduğu sanayi kollarında çalışan insanlara histopatolojik dejenerasyonlara karşı önlem olarak, antioksidan sistemini güçlendirecek tedaviler uygulanabilir.

Torasik elektriksel biyoempedans yöntemiyle CO'nun ölçümü, özellikle acil servislerin klinik uygulamalarında pratik öneme sahip olabilir.

Bu çalışmanın sonunda elde ettiğimiz veriler, kadmiyumun akut ve kronik dozlarının, kardiyovasküler sistemde oldukça zararlı etkileri olabileceğini göstermektedir. Günümüzde ağır metallerle oluşan hava ve gıdadaki yoğun kirlilik göz önüne alındığında, çalışmamızda elde ettiğimiz, kadmiyumun kardiyovasküler sistemde oluşturduğu hasara ilişkin bulgular, bu konunun ne kadar önemli olduğunu, farklı doz ve sürelerde uygulanan ağır metallerin bu sistem üzerine etkilerini araştırarak yeni araştırmalar yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. **Kalay M., Karataş S.**, Kadmiyumun *Tilapia nilotica*(L.)Öda Kas, Beyin ve Kemi (Omurga Kemiği) Dokularındaki Birikimi, Tr. J. of Zoology , Tibütak, 23 **1999**; Ek Sayı, 3, 985-991
2. **Güler Ç.; Çobanoğlu Z.**, Çevresel Etkenlere Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Hastalıklar, T.C. Sağlık

Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Çevre Sağlığı Kaynak Dizisi, No. 6, 1. Baskı, Ankara, 1994; .20-21

3. [Brzoska MM](#), [Moniuszko-Jakoniuk J](#), Effect of chronic exposure to cadmium on the mineral status and mechanical properties of lumbar spine of male rats. *Toxicol Lett.* 2005 Jun 17;157(2):161-72.
4. **Kıroğlu O.**, İzole Fare Özofagus Çizgili Kasının Karbkole Verdiği Cevaplar Üzerine Kadmiyumun Etkisi Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Estitüsü, Adana , **2006**
5. **Tsalev, D.L.** Cadmium. Chapter 2. In: Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, Vol. I, Ed.: Tsalev,D.L., Florida: **1993**; CRC Pres, Inc.,.
6. **Lansdown, A.B., Sampson, B.** Dermal Toxicity And Percutaneous Absorption Of Cadmium İn Rats And Mice. *Lab.Anim.Sci.* **1996**; 46:549-554,
7. **Nriagu, J.O.** Global Inventory Of Natural And Anthropogenic Emissions Of Trace Metals To The Atmosphere. *Nature*, **1979**; 279: 409
8. **Nriagu, J.O., Pacyna, J.M.** Quantitative Assessment Of Worldwide Contamination Of Air, Water And Soils By Trace Metals. *Nature*, **1988**; 333:134-139.
9. **Kiukuchi, Y., Nomiyama, T., Kumagai, N., Dekio, F., Uemura, T., Takebayashi, T., Nishiwaki, Y., Matsumoto, Y., Sano, Y., Hosoda, K., Watanabe, S., Sakurai, H., Omac, K.** Uptake Of Cadmium İn Meals From The Digestive Tract Of Young Non-Smoking Japanese Female Volunteers. *J. Occup. Health*, **2003**; 45:43-52
10. **Meranger, J.C., Subramanian, K.S., Chahfoux, C.** Metals And Other Elements. Survey For Cadmium, Cobalt, Chromium, Copper, Nickel, Lead, Zinc, Calcium, And Magnesium İn Canadian Drinking-Water Supplies. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **1981**; 64:44-53
11. **Wolnik, K.A., Fricke, F.L., Caper, S.G., Braude, G.L., Meyer, M.W., Satzger, R.D., Bonnin, E.** Elements İn Major Raw Agricultural Crops İn The United States. I. Cadmium And Lead İn Lettuce, Peanuts, Potatoes, Soybeans, Sweet Corn, And Wheat. *J. Agric. Food Chem.*, **1983**; 31:1240-1244.
12. **Linnmann, L., Andersson, A., Nilsson, K., Lind, B., Kjellstrom, T., Friberg, L.** Cadmium Uptake By Wheat From Sewage Sludge Used As A Plant Nutrient Source. *Arch. Environ. Health*, **1973**; 27:45-47.
13. **Friberg, L., Vahter, M.** Assessment Of Exposure To Lead And Cadmium Through Biological Monitoring: Results Of A Unep/Who Global Study. *Environ. Res.*, **1983**; 30:95-128.
14. **Ehnder, C.G., Kjellstrom, T., Lind, B., Linnman, L., Piscator, M., Sundstedt, K.** Cadmium Exposure From Smoking Cigarettes: Variations With Time And Country Where Purchased. *Environ. Res.*, **1983**; 32:220-227.
15. **Schroeder, H.A.** Cadmium As A Factor İn Hypertension. *J. Chronic Dis.*, **1965**; 18:647-656.

16. **Duggan, Mj., Inskip, Mj., Rundle, Sa., Moorcroft, Js.** Lead In Playground Dust And On The Hands Of School children. *Sci. Total. Environ.*, **1985**; 44:65-79.
17. **Rhoads, K., Sanders, C.L.** Lung Clearance, Translocation, And Acute Toxicity Of Arsenic, Beryllium, Cadmium, Cobalt, Lead, Selenium, Vanadium, And Ytterbium Oxides Following Deposition In Siçan Lung. *Environ. Res.*, **1985**; 36:359-378.
18. **Brzoska, M.M., Moniuszko-Jakoniuk, J.** The Influence Of Calcium Content In Diyet On Cumulation And Toxicity Of Cadmium In The Organism. *Arch.Toxicol.*, **1998**; 72:63-73
19. **Flanagan, P.R., Mclellan, J.S., Haist, J., Cherian, M.G., Chamberlam, M.J., Valberg, L.S.** Increased Dietary Cadmium Absorption In Mice And Human Subjects With Iron Deficiency. *Gastroenterology*, **1978**; 74:841-846.
20. **Lonnerdal, B.** Dietary Factors Influencing Zinc Absorption. *J. Nutr.*, **2000**; 130:1378-1383.
21. **Skog, E., Wahlberg, J.E.** A Comparative Investigation Of Percutaneous Absorption Of Metal Compounds In Guinea-Pig By Means Of The Radioactive Isotopes, ⁵¹Cr, ⁵⁸Co, ⁶⁵Zn, ¹¹⁰Ag, ¹¹⁵Cd, ²⁰³Hg. *J. Invest. Dermatol.*, **1964**; 43:187-192.
22. **Encker, L., Damelsson, B., Khayat, A., Lindgren, A.** Disposition Of Metals In The Embryo And Fetus. In: Clarkson Tw, Nordberg Gf, Sager Pr, Ed. *Reproductive And Developmental Toxicity Of Metals*, New York, London, Plenum Press, P.: **1983**; 607-632.
23. **Kuhnert, B.R., Kuhnert, P.M., Zarlingo, Tj.** Associations Between Placental Cadmium And Zinc And Age And Parity In Pregnant Women Who Smoke. *Obstet. Gynecol.*, **1988**; 71:67-70.
24. **Paakko, P., Kokkonen, P., Anttila, S., Kalliomaki, P.L.** Cadmium And Chromium As Markers Of Smoking In Human Lung Tissue. *Environ. Res.*, **1989**; 49:197-207.
25. **Andersen, O., Nielsen, J.B., Svendsen, P.** Oral Cadmium Chloride Intoxication In Mice: Effects Of Dose On Tissue Damage, İntestinal Absorption And Relative Organ Distribution. *Toxicology*, **1988**; 48: 225-236.
26. **Schroeder, H.A.** Cadmium As A Factor In Hypertension. *J. Chronic Dis.*, **1965**; 18:647-656.
27. **Girdhar, J.A., Isom, G.E.** Alteration Of Atrial Natriuretic Peptide Levels By Short Term Cadmium Treatment. *Toxicology* **1991**; 70:185-194.
28. **Rencuzogulları N** Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Kadmiyum Toksikasyonu Üzerine Likopenin Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Estitüsü Biyokimya (Veterinerlik) Hatay, **2006**.
29. **Tomera, J.F., Kukulka, S.P., Lilford, K., Harakal, C.** Cadmium Accumulation In Experimental Hypertension. *Coronary Artery Disease*, **1991**; 2:769-774.
30. **Tang, Y.R., Zhang, S.Q., Xiong, Y., Zhao, Y., Fu, H., Zhang, H.P., Xiong, K.M.** Studies Of Five Microelement Contents In Human Serum, Hair, And Fingernails Correlated With Aged Hypertension And Coronary Heart Disease. *Biol. Trace Elem. Res.*, **2003**; 92:97-104.

31. **Vivoli, G., Bergomi, M., Borella, P., Fantuzzi, G., Caselgrandi, E.** Cadmium In Blood, Urine And Hair Related To Human Hypertension. *J.Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, **1989**; 3:139-145.
32. **Lazo, J.S., Pitt, B.R.** Metallothioneins And Cell Death By Anticancer Drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1995**; 53:635-653.
33. **Pearce, L.L., Gandley, R.E., Han, W., Wasserloos, K., Stutt, M., Kanai, A.J., Mclaughlin M.K., Pitt, B.R., Levitan, E.S.** Role Of Metallothionein In Nitric Oxide Signaling As Revealed By A Green Fluorescent Fusion Protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.(U S A).*, **2000**; 97:477-482.
34. **Yamamoto, C., Kaji, T., Sakamoto, M., Kozuka, H.** Effects Of Cadmium On The Release Of Tissue Plasminogen Activator And Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 From Cultured Human Vascular Smooth Muscle Cells And Fibroblasts. *Toxicology*, **1996**; 106:179-185.
35. **Kaji, T., Suzuki, M., Yamamoto, C, Imaki, Y., Miyajima, S., Fujiwara, Y., Sakamoto M, Kozuka H.** Sensitive Response Of Cultured Vascular Smooth-Muscle Cells To Cadmium Cytotoxicity: Comparison With Cultured Vascular Endothelial Cells And Kidney Epithelial Llc-Pk1 Cells. *Toxicol. Lett.*, **1996**; 89:131-137
36. **Abu-Hayyeh, S., Sian, M., Jones, K.G., Manuel, A., Powell, J.T.** Cadmium Accumulation In Aortas Of Smokers. Cadmium Accumulation In Aortas Of Smokers. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2001**; 21:863-867
37. **Fujiwara, Y., Watanabe, S., Kaji, T.** Promotion Of Cultured Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation By Low Levels Of Cadmium. *Toxicol. Lett.*, **1998**; 94:175-180.
38. **Houtman, J.P.** Prolonged Low-Level Cadmium Intake And Atherosclerosis. *Sci. Total. Environ.*, **1993**; 138:31-36.
39. **Frustaci, A., Magnavita, N., Chimenti, C, Caldarulo, M., Sabbioni, E., Pietra, R., Cellini, C, Possati, Gf., Maseri, A.** Marked Elevation Of Myocardial Trace Elements In Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Compared With Secondary Cardiac Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1999**; .33:1578-1583.
40. **Skowerski, M., Jasik, K., Konecki, J.** Effects Of Interaction Between Cadmium And Selenium On Heart Metabolism In Mice: The Study Of Rna, Protein, Atp Synthesis Activities And Ultrastructure In Mouse Heart. *Med. Sci. Monit.*, **2000**; 6:258-265.
41. **Zhang, C., Thind, G.S., Joshua, I.G., Fleming, J.T.** Cadmium-Induced Arteriolar Constriction In Skeletal Muscle Microcirculation. *Am. J. Hypertens.*, **1993**; 6:325-329.
42. **Mc Cord Jm, Fridovich I.** Superoxide Dismutase An Enzymic Function For Erythrocyuprein (Hemocuprein), *J Biol Chem*, **1969**; 244, 60409-60455.
43. **Landis Gn, Tower J,** Superoxide Dismutase Evolution And Life Span Regulation, *Ech Ageing Dev*, **2005**; 126, 365-379.

44. **Mates Jm, Perez-Gomez C, De Castro In.** Antioxidant Enzymes And Human Diseases, Clin Biochem, **1999**;32, 595–603.
45. **Schwan Hp.** The Bioimpedance Field: Same Historical Observations. Proceedings Of The 4th International Conference On Electrical Bio-Empedance. **1995**;1-4
46. **Gersing E, Bach F, Brockhoff C.,** Et Al. Measurements Of Electrical Empedance İn Organs: Fundamentals And Methodology (Abstract İn English, Publication İn Germany). Biomed Tech **1991**;36:70-77
47. **Rudolph J. Liedtke.** Principles Of Bioelectrical Impedance Analysis. (**1.Apr.1997**) 1-15
48. **Pehlivan F. Biyofizik .** 2.Baskı, Hacetepe-Taş.Ankar. **1997**; 223, 242
49. **Michael J. DePasquale and Anthony A.** Fossa Use of Bioimpedance for Measuring Cardiac Output in the Conscious Dog Drug Development Research,**1996**;38:105-113
50. **Kurt İ.,** Spinal Ve Genel Anestezinin Hemodinamik Etkilerinin Torasik Elektriksel Biyoempedans İle Değerlendirilmesi Ve Hemodinamik Değişikler İle Postoperatif Kardiyak İskemi Arasındaki İlişki, Uzmanlık Tezi, Ankara Tıp Fakültesi, Ankara, **1992**.
51. Kalp hızı: Erişim. <http://lokman.cu.edu.tr/tibdam/BiyoFizyoVeriSican.html>. 28.07.02007
52. **Ganong F.W.** Tıbbi Fizyoloji. 20.Baskı,İstanbul nbel kitapevleri Ltd.Şti.**2002**;550,555
53. **Kemaloğlu S Ve Kara S.,**EKG İşaretleri İle Kalp Seslerinin Eşzamanlı Alınması İçin Ölçüm Düzeneği Erciyes ÜniversitesiFen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, **2002**;18, (1-2), 28-33
54. **Guyton AC., Hall JE,** Tıbbi Fizyoloji, Nobel Kitabevleri, Türkçe 1. Baskı, Kasım, **2001**:210.
55. Kalp debisi. Erişim. <http://circres.ahajournals.org/cgi/reprint/6/2/207.pdf> Erişim Tarihi: 05.07.2007
56. **Michel Slama,1 Dinko Susic,2 Jasmina Varagic,2 Jwari Ahn,2 And Edward D. Frohlich2:** Echocardiographic measurement of cardiac output in rats; Am J Physiol Heart Circ Physiol 284: H691–H697, 2003. First published **2002** October 31, 2002; 10.1152/ajpheart.00653.
57. Kalp Debisi. Erişim <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezinot/newpage31.htm>. Erişim Tarihi: 02.06.2007
58. **Ganong F.W.** Tıbbi Fizyoloji. 20.Baskı ,İstanbul nbel kitapevleri Ltd.Şti.**2002**;549,560
59. Hemodinamik Monitorizasyon. Erişim <http://www.itfanestezi.org/notlar/s01.htm>. Erişim Tarihi: 06.06.2007
60. **Bernstein DP.** Noninvasive cardiac output measurement. In:Textbook of critical Care .shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbbrook, Thompos WL. Philadelphia, W.B.saunders Co; **1989**;159-185
61. **Moore F, Haenal J, Moore E.** Alternatives to Swan-Ganz cardiac output monitoring. Surg Clinics of North America ;**1991**; 71669-721
62. **Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, Henderson JR J, Johnson CP, Adams MB.** Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphological damage. J Surg Res **1993**;55:553-

8.

63. **Durak I, Canbolat O, Kavutcu M, Ozturk HS, Yurtarslan Z.** Activities of total, cytoplasmic and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal* **1996**;10:17–20.
64. **Aebi H. Catalase.** In: Bergmeyer HU (ed) *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press **1974**;673.
65. **Paglia DE, Valentine WN.** Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* **1967**;70:158–69.
66. **Koçak M.,**Kronik Kadmiyum Toksikitesinin Hemostatik Sisteme Etkileri, Uzmanlık. Tezi, Ankara Tıp Fakültesi, Ankara, **2004**.
67. [Nishiyama S](#), [Saito N](#), [Konishi Y](#), [Abe Y](#), [Kusumi K](#)., Cardiotoxicity in magnesium-deficient rats fed cadmium. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. **1990** Feb;36(1):33-44
68. **Puri V.**, Effect of cadmium and captopril on serum angiotensin converting enzyme activity in rats *Indian Heart J*. **1997** May-Jun;49(3):297-9
69. **Zungur M. ve Yıldız At:** Hipertansif Hastaya Yaklaşım; *Sted*, **2004** • cilt 13 • sayı 8 • 297
70. **Sukurade K,Wakabayashi I.**Cadmium accumulation augments contraction and phosphoinositide hydrolysis of vaskular smooth muscles *Res. Coomun Mol.Pathol. Pharmacol*, **1999**;106(3):212-
71. **Asgrimsson H, Johannsson M, Arnardottir SA.** Excitation and contraction in atrial and ventricular myocardium of the guinea-pig. *Acta Physiol. Scand*, **1995**;153 (2:133-41)
72. **Gocmen C, Kumcu EK, Secilmiş A,Ucar P, Dikmen A, Baysal F.**restorative effects of zinc and selenim on nitrer relaxations impaired by cadmium in the Mouse corpus cavernosum. *Toxicol. Lett*, **2000**;5;111(3:2234)
73. **Beyazit Y,Ertug PU, Uransak M, Gocmen C. Aridogan IA, Turuncu T, Singirek E.** Effects of, choric cadmium exposure on contractility of the rat detrusor. *Ural.Res*, 2002;30(1:21-5)
74. **Fu WM,Lin-Shiau SY.** Mode of stimulatory actions of cadmium ion on the Mouse diaphragm. *Br. J.Pharmacol*,**1985**;85(2):471-9
75. **Escribano A,Reviia M,Hernandez ER, Seco C,Gonzalez J, Villa LF, Rica H.** Effect of lead on bone development end bone mass : A morphometric, densitometric, and histomorphometric study in growing rat Calsified tissue intenational, **1997**;60:200-203
76. [Jamall IS](#), [Naik M](#), [Sprowls JJ](#), [Trombetta LD](#). A comparison of the effects of dietary cadmium on heart and kidney antioxidant enzymes: evidence for the greater vulnerability of the heart to cadmium toxicity. *J Appl Toxicol*. **1989** Oct;9(5):339-45
77. [Barański B](#), [Opacka J](#), [Wrońska-Nofer T](#), [Trzcinka-Ochocka M](#), [Sitarek K](#). Effect of cadmium on

arterial blood pressure and lipid metabolism in rats. [Toxicol Lett.](#) **1983** Sep;18(3):245-50.

- 78. Toplan S, Darıyerli N, Ozçelik D, Akyolcu MC.,** Sıçanlarda Deneysel Bakır Uygulamasının Oksidan ve Antioksidan Sistemler Üzerine Etkileri; Ekim-Aralık **2003**
79. [Sarkar S](#), [Yadav P](#), [Trivedi R](#), [Bansal AK](#), [Bhatnagar D](#). Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues. [J Trace Elem Med Biol.](#) **1995** Oct;9(3):144-9.
80. [Yin SA](#), [Sato I](#), [Hosokawa Y](#), [Niizeki S](#), [Tojo H](#), [Yamaguchi K](#): Effects of dietary zinc and cadmium on tissue selenium concentration and glutathione peroxidase activity in rats fed DL-selenomethionine or sodium selenite. [J Nutr Sci Vitaminol \(Tokyo\).](#) **1991** Feb;37(1):29-37.
81. **Stajn A, Zikic RV, Ognjanovic B ve ark,** Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defense system in rat kidneys. *Comp Biochem Physiol*, **1997**;117C,167-172 .
82. **Gokalp O, Ozer MK, Koyu A, Cicek E, Sutcu R, Kocak A , Ozdem S, Akturk O :** Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri; S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. **2005**;12(3)/ 27-30
83. **Karabulut O, Koyuturk M, Bolkent S, Yanardag R, Tabakoglu A ;** Sıçan Tiroid Bezinde Kadmiyum Hasarına Karşı C Vitamini, E Vitamini Ve Selenyumun Kombine Kullanımının Etkileri; Cerrahpaşa Tıp Dergisi Cilt (Sayı) 35 (4)

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : M. İkbal ÖZTÜRK
Doğum Yeri : Adıyaman / Samsat
Doğum Tarihi : 29 Eylül 1977

Telefon No : 0 505 808 32 14
E-posta : www.mikbakozturk@gmail.com
Adres : Yeni mh. 154. sk. Doruk sitesi A blok 4/8 Mezitli/Mersin
Bildiği Yabancı Dil : İngilizce
Araştırma Alanı : Biyofizik

EĞİTİM DURUMU :

- İlk-Orta ve Lise Eğitimini Adıyaman'da tamamladım.
- 2002 Yılında Ondokuz Mayıs Fen Edebiyat Fakóltesi Fizik Bölümünden mezun oldum.
- 2002-2003 Yılları arasında Malatya Üniversitesinde Tezsiz Yüksek Lisansa bir yıl devam ettim.
- 2003- Yılından itibaren Mersin Üniversitesinde, Temel Tıp Bilimleri Biyofizik Anabilim Dalında Yüksek Lisans yapmaktayım.

İŞ TECRÜBESİ :

- 2002-2004 Yılları Arasında Adıyaman Gölbaşı Bilge Dershaneleri Fizik Öğretmenliği.
- 2004- Yılından itibaren Mersin Yenişehir Başarım Dershanelerinde Fizik Öğretmeni olarak görev yapmaktayım.