



EGZERSİZ YAPAN SIÇANLARDA KADMİYUMUN ETKİLERİ

Piray ATSAK

Eylül

DENİZLİ-2006

EGZERSİZ YAPAN SIÇANLARDA KADMIYUMUN ETKİLERİ

Pamukkale Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Piray ATSAK

Danışman: Doç. Dr. Günfer TURGUT

Eylül
DENİZLİ- 2006

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkı ve yardımlarından dolayı, Sayın **Yrd.Doç.Dr.Sabahat Turgut**'a, **Yrd.Doç.Dr.Melek Bor-Küçükataş**'a, **Doç.Dr.Çevik Tufan**'a ve **Doç.Dr.Osman Genç**'e fikir, bilgi ve bilimsel tecrübelerini benimle paylaşan danışman hocam **Doç.Dr.Günfer Turgut**'a, emeğini ve desteğini benden esirgemeyen, bana ve bu çalışmaya değerli katkılarda bulunan **Yrd.Doç.Dr.Nedim Karagenc**'e, manevi desteklerini her zaman hissettiğim arkadaşlarıma, tez süresince, manevi ve bilimsel ortaklığı ile yardıma ihtiyacım olduğu heran yanımda olan arkadaşlarım **Ar. Gör. Hayriye Çakır**'a ve **Uzm. Ertuğrul Kaya**'ya ayrıca maddi, manevi desteğiyle daima arkamda olan canım aileme gönülden teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

18.07.1981 tarihinde Antalya' da dünyaya gelen Piray ATSAK, ilk ve orta öğretimini Özel Antalya Kolejinde, lise öğretimini ise Antalya Lisesinde tamamladı. Yüksek öğrenimine Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde devam ederek, 2004 yılında lisans diploması almaya hak kazandı ve aynı yıl Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Yabancı dili İngilizce' dir, bekarıdır.

Bu tez, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen, 2005-SBE-006 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Bu tezin yapılmasına Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (2005/058).

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

İmza :
Öğrenci Adı Soyadı : Piray ATSAK

ÖZET

EGZERSİZ YAPAN SIÇANLARDA KADMIYUMUN ETKİLERİ

Atsak, Piray
Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji A.D.
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Günfer TURGUT

İnsanlar için karsinojenik olduğu bilinen kadmiyum, aynı zamanda maruziyeti sonucu böbrek, karaciğer, testis, akciğer ve plasenta gibi dokularda ciddi hasarlara neden olmaktadır. Kadmiyumun kardiyovasküler hastalıklar açısından riski artırdığı ileri sürülmüştür. Fakat kardiyovasküler risklere neden olmasının altında yatan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Hemoreolojik bozukluklar ve artan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyeleri hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olabilirler. Ayrıca endotel kaynaklı üretilen nitrik oksit (NO) damar tonusu ve kan basıncının düzenlenmesi gibi normal kardiyovasküler fonksiyonların devamı için önemlidir. Bu nedenle, endotelial bozukluklar, öncelikle NO salınımının azalmasına neden olarak kardiyovasküler patolojilerin gelişimine katkıda bulunur. Bu araştırmada, 36 yetişkin erkek Wistar sıçan, kontrol (K, n=9), kadmiyum (Cd, n=9), egzersiz (E, n=9), kadmiyum ve egzersiz grubu (Cd-E, n=9) olmak üzere rastgele 4 gruba ayrılmışlardır. Kadmiyum 1 mg/kg dozda intraperitoneal olarak, 25 gün boyunca verilirken, koşu bandında yaptırılan koşu egzersizleri de aynı zamanda 4 hafta süreyle devam etmiştir. Eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu, aort ve plazma ACE aktivitesi, plazma nitrit, çinko, bakır ve demir düzeyleri ile ayrıca endotelde hücre ölümü saptanmıştır. Eritrosit deformabilitesinin, K grubuna göre Cd grubunda anlamlı olarak azaldığı, E grubunda arttığı ve Cd-E grubunda kontrolle aynı düzeyde kaldığı saptanmıştır. Eritrosit agregasyon indeksi Cd grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, diğer gruplarda ise bir fark gözlenmemiştir. Plazma ACE aktivitesinin, kadmiyum grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aort ACE aktivitesi, plazma NO seviyeleri ve endotelial hücre ölümü bakımından gruplar arasında bir fark bulunamamıştır. Plazma Zn seviyelerinin sadece Cd grubunda önemli düzeyde arttığı, diğer gruplarda ise kontrole göre değişmediği, plazma Cu seviyelerinin ise her iki kadmiyum grubunda da kontrole göre anlamlı olarak arttığı, plazma Fe seviyelerinin ise bu gruplarda anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kadmiyum, egzersiz, nitrik oksit, anjiyotensin dönüştürücü enzim, hemoreoloji

ABSTRACT**THE EFFECTS OF CADMIUM IN EXERCISE TRAINED RATS**

Atsak, Piray
M. Sc. Thesis in Physiology
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Günfer Turgut
September 2006

Cadmium, classified as a human carcinogen, is a wide spread environmental pollutant and causes severe damage to lung, liver, kidney, testis and placenta. It has been suggested that cadmium enhances cardiovascular disease risk but the mechanism by which cadmium affects on cardiovascular system has not been clarified yet. Hemorheological impairment has been associated with cardiovascular abnormalities. Likewise, increased levels of ACE results with hypertension which may cause development of other cardiovascular diseases. It is also known that endothelial derived NO is essential for the continuity of normal cardiovascular functions and particularly for maintaining blood pressure. Therefore, diminished NO release arises from endothelial dysfunction leads to cardiovascular pathologies. Moreover, regular exercise has well-known beneficial effects on reducing the cardiovascular disease risk via improving the endothelial functions. In the present study, thirty-six age-matched male Wistar Albino rats were randomly divided in to four groups, as follows; control (K, n=9), cadmium (Cd, n=9), exercise-trained (E, n=9) and exercise trained-cadmium treated group(Cd-E, n=9). Cadmium was given via i.p. injections at a dose of 1mg/kg for 25 days during which the exercise trained groups also underwent a treadmill running exercise program for four weeks. Erythrocyte deformability and aggregation, aorta and plasma ACE activity, plasma nitrite, Zn, Fe, Cu levels and endothelial cell death were detected. Erythrocyte deformability was significantly impaired in the Cd group whereas it was significantly improved in E group, compared to control and improved in Cd-E group compared to Cd group. Erythrocyte aggregation index was significantly higher in Cd group but did not change in E and Cd-E groups, compared to control. Plasma ACE activity was found to be significantly increased in Cd group, compared to K group. There were no differences in aorta ACE activity, plasma nitrite levels and endothelial cell death among the groups. Plasma Zn levels were found to be significantly higher than control in Cd group. Plasma Cu levels were higher, where as Fe levels were significantly lower in both cadmium groups (Cd, Cd-E).

Keywords: Cadmium, exercise, nitric oxide, angiotensin converting enzyme, hemorheology

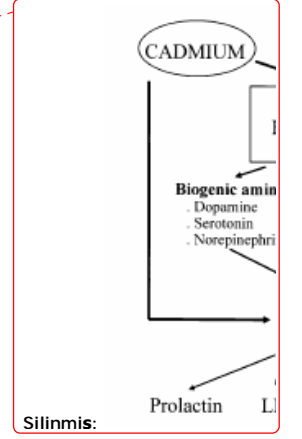
İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür	iv
Proje Desteği ve Etik İzin.....	v
Etik Sayfası.....	vi
Özet	vii
Abstract	viii
İçindekiler	ix
Şekiller Dizini.....	xi
Tablolar Dizini.....	xii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR BİLGİSİ.....	4
2.1. KADMİYUM.....	4
2.1.1. Keşfi ve Genel Özellikleri.....	4
2.1.2. Kaynaklar.....	4
2.1.3. Maruziyet Yolları.....	5
2.1.4. Metabolizması ve Toksisitesi.....	6
2.1.5. Teratojenik ve Karsinojenik Etkileri.....	8
2.1.6. Diğer Elementlerin Homeostasisi Üzerine Etkileri.....	8
2.2. Kadmiyumun Sistemik Etkileri.....	11
2.2.1. Üriner Sistem Üzerine Etkileri.....	11
2.2.2. Endokrin ve Üreme Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2.2.3. Hareket Sistemi Üzerine Etkileri.....	13
2.2.4. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	13
2.2.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	14
2.2.6. Kadmiyumun Kardiyovasküler ve Dolaşım Sistemi Üzerine Etkileri.....	15
2.2.6.1. Hematolojik ve Hemoreolojik Etkileri.....	15
2.2.6.2. Kan Basıncı Üzerine Etkileri.....	15
2.2.6.3. Renin-Anjiotensin Sistemi Üzerine Etkileri.....	16
2.2.6.4. Damar Yapısı Üzerine Etkileri.....	17
2.2.6.5. Nitrik Oksit ile Etkileşimi.....	18
2.3. Egzersiz ve Kardiyovasküler Yararları.....	19
2.3.1. Kan Basıncı Üzerine Etkileri.....	19
2.3.2. Endotel ve Nitrik Oksit Sistemi Üzerine Etkileri.....	20
2.3.3. Oksidan/Antioksidan Dengesi Üzerine Etkileri.....	20
2.3.4. Renin/Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Üzerine Etkileri.....	21
2.3.5. Hemoreolojik Etkileri.....	21
3. MATERYAL VE METOT.....	23
3.1. Madde Uygulamaları.....	23
3.2. Egzersiz Protokolü.....	23
3.3. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Toplanması.....	24
3.4. Hemoreolojik Değerlendirmeler.....	24

3.4.1. Eritrosit Deformabilitesinin Değerlendirilmesi.....	24
3.4.2. Eritrosit Agregasyonunun Değerlendirilmesi.....	25
3.5. Biyokimyasal Parametreler.....	25
3.5.1. Doku Homojenizasyonu.....	25
3.5.2. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	26
3.5.3. Plazma Nitrik Oksit Miktarlarının Belirlenmesi.....	26
3.5.3.1. Nitrit Tayini.....	27
3.5.4. Doku Protein Tayini.....	27
3.6. Serum Bakır, Çinko ve Demir Element Düzeylerinin Belirlenmesi.....	28
3.7. Endotelde Hücre Ölümü Tespiti.....	28
3.7.1. TUNEL Boyama.....	28
3.7.2. Değerlendirme.....	29
3.8. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. ACE Enzim Aktivitesi.....	30
4.1.1. Plazma Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Aktivitesi Düzeyleri.....	30
4.1.2. Aort Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Aktivitesi Düzeyleri.....	30
4.2. Hemoreolojik Parametrelerin Sonuçları.....	31
4.2.1. Eritrosit Deformabilitesi.....	31
4.2.2. Agregasyon İndeksi.....	31
4.3. Plazma Nitrit Düzeyleri.....	32
4.4. Plazma Bakır Düzeyleri.....	32
4.5. Plazma Çinko Düzeyleri.....	33
4.6. Plazma Demir Düzeyleri.....	33
4.7. Endotelde Hücre Ölümünün Değerlendirilmesi.....	33
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1: Kadmiyumun hipofiz hormonları üzerine etkisi.....	14
Şekil 4.1: Plazma anjiotensin dönüştürücü enzim aktivitesi düzeyleri.....	30
Şekil 4.2: Elongasyon indeksleri.....	31
Şekil 4.3: Agregasyon indeksi.....	32
Şekil 4.4: Plazma nitrit düzeyleri.....	32
Şekil 4.5: Plazma element düzeyleri.....	33
Şekil 4.8. Endotel hücre ölümü sonuçları.....	34



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1. Besinlerin içerdĐĐ kadmiyum miktarları ve tahmini maruziyet miktarları...5

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADH	Antidiüretik Hormon
Ca	Kalsiyum
Cd	Kadmiyum
cGMP	Döngüsel Guanozin Monofosfat
Cu	Bakır
DMT1	Divalent (iki değerlikli) Metal Taşıyıcı Protein
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
Fe	Demir
GH	Büyüme Hormonu
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hg	Civa
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Merkezi
i.p.	İntraperitoneal
JECFA	Yiyecek Katkı Maddeleri Yetkili Bilirkişi Komitesi
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
L-NAME	N ω -nitro-L-arjinin metil ester
MT	Metallothionein
NADPH	β -Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NE	Norepinefrin
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OEHK	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
TSH	Tiroid-Tetikleyici Hormon
T ₃	Triiyodotironin
T ₄	Tiroksin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Zn	Çinko

1. GİRİŞ

Kadmiyum (Cd) 1940'lı yıllardan beri endüstride geniş kullanım alanına sahip, canlılar üzerinde toksik etkileri olan çevre kirliliğine yol açan bir metaldir. Kullanım alanlarının yaygınlığı ve sigarada da yüksek miktarlarda bulunması, bu metalin toksik etkilerinin yaygın çalışılan bir konu haline gelmesine neden olmuştur. Mesleki ve çevresel Cd maruziyeti böbrek, karaciğer, testis, akciğer ve plasenta gibi dokularda ciddi hasarlara neden olmaktadır. Fakat Cd'un bu toksik etkilerinin mekanizması henüz tamamiyle aydınlatılmamıştır (Satoh vd 2002, Satarug vd 2004). Cd'un olumsuz etkilerinden biri de kardiyovasküler sistem üzerindedir. Yapılan epidemiyolojik ve deneysel hayvan çalışmalarında, Cd maruziyetinin hipertansiyon, ateroskleroz gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışı açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Perry vd 1977, Revis vd 1981, Balaraman vd 1989, Houtman 1993, Satarug vd 2005). Bu nedenle, son dönemlerde Cd'un vasküler etkileriyle ilgili yapılan çok sayıda çalışma vardır. Hücre kültürü çalışmaları sonucunda Cd'un damar yapısını bozabileceği ileri sürülürken, in vivo olarak damar yapısı üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır (Kaji vd 1992, Fujiwara vd 1998)

Bozulan damar yapısı, kardiyovasküler hastalıklara yol açması bakımından önem taşımaktadır. Özellikle endotel hücre tabakasında meydana gelen bozukluklar, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi hastalıkların gelişimine önemli oranda katkıda bulunabilir. Endotelde, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-argininden oluşturulan nitrik oksit (NO), damar düz kasının gevşemesini sağlayarak, damarlarda genişlemeye neden olur (Furchgott ve Zawadzki 1980). Bu fizyolojik fonksiyonun bozulması durumunda ya da deneysel olarak NOS enzim inhibitörlerinin verilmesiyle NO üretiminin engellenmesinin, deneysel olarak hipertansiyon oluşumuna neden olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ribeiro vd 1992). Endotelde bulunan bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyelerinin, akut Cd maruziyetinden etkilendiğini ortaya koyan çalışmalar, Cd'un endotel fonksiyonlarını değiştirebileceğine işaret etmektedirler (Puri 1992). Ayrıca, hemoreolojik bozukluklar kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Ernst vd 1986). Literatürde

Cd'un hemoreolojik parametreler üzerinde etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır, hem bu sebeple hem de Cd'un kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin mekanizmasının aydınlatılması bakımından bu tür çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cd'la kontamine olmuş bölgelerde yaşayan ya da Cd'un yaygın olarak kullanıldığı sanayilerde çalışan insanların, kardiyovasküler hastalıklara yakalanma bakımından risk altında olması, bu metalden etkilenen insan sayısı göz önüne alındığında büyük önem taşımaktadır. Özellikle yaz aylarında kuru ve sıcak hava Cd'un havaya geçme oranını arttırdığından bu risk daha da artmaktadır.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Her ne kadar böbrek, karaciğer, prostat ve akciğer gibi organların Cd toksisitesi bakımından hedef organlar olduğu gösterilmişse de, eritrositler ve endotel hücreleri de kanda bulunan Cd'a sürekli maruz kalmaktadırlar. Kana geçtikten kısa bir süre sonra, Cd'un çok büyük bir kısmı başta karaciğer ve böbrek gibi organlar tarafından alınarak, biriktirilir, geriye kalan Cd ise endotel ve eritrosit hücrelerinin maruziyet kaynağını oluşturur (Zalups 2000). Cd'un bu hücrelerin fonksiyon ve yapısını etkilediğine dair, literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır (Kaji vd 1992, Suwalsky vd 2004). Bu etkiler bir takım kardiyovasküler risklerin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Diğer yandan, düzenli egzersizin kardiyovasküler sistem başta olmak üzere solunum, endokrin, sinir, hareket sistemi gibi birçok sistem üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Egzersizin lipid, glukoz metabolizması, hemoreolojik parametreler, antioksidan ve renin-anjiotensin sistem gibi kardiyovasküler sistemin normal fonksiyonlarının devam edebilmesi bakımından önemli olan bu faktörler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Wannamethee ve Shaper 2001, Warburton vd 2006). Bunun dışında egzersiz, bozulmuş endotel fonksiyonlarının geri kazanılmasını sağlar, endotelden NO salınımını arttırır ve kan basıncını düşürür. Sonuçta egzersiz bütün bu olumlu etkileriyle, sağlıklı damar yapısının korunmasına yardımcı olur (Higashi ve Yoshizumi 2004).

Kardiyovasküler yararları dikkate alındığında, egzersizin, Cd toksisitesi üzerinde düzeltici rolünün olup olmadığının ortaya konulması önemlidir. Daha nceki çalışmalarda kardiyovasküler risk oluşturduğu izlenmiş Cd dozları dikkate alınarak gerçekleştirilen çalışmamızın amacı, Cd'un, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu, endotel fonksiyon ve yapısı üzerindeki etkilerini araştırmak, olası bu etkilerin fiziksel

egzersiz ile değişimini incelemek, diğer yandan Cd'un diğer bazı elementlerin kan düzeylerini nasıl etkilediğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KADMIYUM

2.1.1. Keşfi ve Genel Özellikleri

Cd periyodik tabloda IIB grubunda yer alır. Atom numarası 48 ve moleküler ağırlığı 112.41 g.mol⁻¹ olan, mavi-beyaz mat görünümlü yumuşak bir metaldir. Kimyasal özellikleri bakımından çinkoya (Zn) oldukça benzer. Dr. Friedrich Stromeyer tarafından 1817 yılında keşfedilmiştir. Stromeyer çinko karbonattan, çinko oksit oluşumu sırasında gerçekte olmaması gereken bir renk değişimi gözlemlemiş ve çinko karbonatın başka bir metal ile kontamine olduğunu ileri sürmüştür. İlerleyen yıllarda bu hipotezini ispatlayarak, bulunduğu yeni metale 'kadmium' adını vermiştir (Web 1, 2) .

2.1.2. Kaynaklar

2.1.2.1. Doğal kaynakları

Cd'un doğal kaynakları; volkanik patlamalar, orman yangınları ve Cd içeren toprak partiküllerinin rüzgarın etkisiyle çevreye dağılmasıdır. Cd genellikle kayalarda Zn ile birlikte, daha az oranda da kurşun (Pb) ve bakırla (Cu) beraber bulunur. Cd doğada en çok kadmium karbonat ve kadmium sülfür şeklinde bulunur. Bazı inorganik formları çözünebilir olmasına karşın, kadmium oksit ve kadmium sülfür suda çözünmez. Cd havaya geçtiğinde hemen okside olarak kadmium okside dönüşür. Yağmur ya da rüzgarın etkisiyle Cd havadan toprağa geçebilir, özellikle asitli topraklarda Cd daha çok çözünür dolayısıyla bu topraklarda yetişen bitkilere daha çok absorbe olur (Web 2,3).

2.1.2.2. Endüstriyel kaynakları

Cd özellikle, nikel-Cd pil ve metal kaplama sanayisinde, plastik, seramik, cam ve mine boyar maddesi üretiminde, PVC stabilizatörü olarak, fosfatlı gübre ve Cu, Pb, Zn alaşımlarının üretiminde, özellikle diğer metallerin arıtımı sırasında kullanılır (Web 2,3). Burada önemli olan nokta Cd'un insan kaynaklı olarak çevreye dağılımının, doğal olarak dağılımına göre 3-10 kat daha fazla olmasıdır.

Silinmiş: T.C. PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	[1]
Silinmiş: Hipertansiyon	[2]
Silinmiş:	
Biçimlendirilmiş	[3]
Silinmiş: İÇİNDEKİLER	[4]
Silinmiş: Giriş	[5]
Biçimlendirilmiş	[6]
Silinmiş: 1.6. Kardiyova	[7]
Silinmiş: 2 Hipertansiyon	[8]
Silinmiş: Kadmiumun K	[9]
Silinmiş: Kadmiuma M	[10]
Biçimlendirilmiş	[11]
Biçimlendirilmiş	[12]
Silinmiş:	[13]
Silinmiş: KADMIYUM	
Silinmiş:	[14]
Silinmiş:	[15]
Silinmiş: Kadmium Kaynakları	
Biçimlendirilmiş	[16]
Silinmiş:	[17]
Silinmiş: Kadmium	[18]
Silinmiş:	[19]
Silinmiş: Sistemik Etki	[20]
Silinmiş: 2.2.1. Renin-	[21]
Silinmiş: Tedavisi	[22]
Silinmiş: 3. Egzersiz ve	[23]
Biçimlendirilmiş	[24]
Silinmiş:	[25]
Biçimlendirilmiş	[26]
Silinmiş:	[27]
Biçimlendirilmiş	[28]
Biçimlendirilmiş	[29]
Silinmiş:	[30]
Biçimlendirilmiş	[31]
Silinmiş: GİRİŞ	[32]
Biçimlendirilmiş	[33]
Silinmiş: GENEL	
Biçimlendirilmiş	[34]
Silinmiş: T.C.	[35]
Biçimlendirilmiş	[36]
Biçimlendirilmiş	[37]
Biçimlendirilmiş	[38]
Biçimlendirilmiş	[39]
Biçimlendirilmiş	[40]
Biçimlendirilmiş	[41]

2.1.3. Maruziyet Yolları

2.1.3.1. Diyet

Gıdalar Cd maruziyeti açısından insanlar için önemli bir kaynaktır. Sanayi kaynaklı atık suların ve fosfatlı gübrelerin zirai amaçlı kullanılmasıyla Cd, toprağa geçer. Bu topraklarda yetişen bitkiler Cd'ü tolere edebilirler de gıda maddesi olarak kullanılmaları sonucunda insan ve hayvanların besin zincirlerine katılırlar. En çok yeşil yapraklı bitkiler, ayçiçek, buğday, meyveler ve patates yüksek oranda Cd biriktirir (Satarug vd 2003). Ayrıca besin maddesi olarak tüketilen kabuklu deniz canlıları, mantar böbrek yada karaciğer gibi sakatatlar da yüksek miktarda Cd içermektedir. İnsanların sık olarak tükettiği Cd bakımından zengin olan bazı besin maddelerinin, Cd içerikleri ve maruziyet dozları Tablo 1.1' de verilmiştir. Yetişkin bir insan için diyetle alınabilecek günlük Cd sınırının 1 µg/kg olduğu tahmin edilmektedir çünkü bu dozun altında toksik etkilerin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (Patrick 2003, Satarug vd 2005) .

Tablo 1:1. Besinlerin içerdiği Cd miktarları ve tahmini maruziyet miktarları (Satarug vd 2003)

Besin Çesidi	Kadmium İçeriği (mg/kg)		Maruziyet (µg/gün)	
	Maksimum	Ortalama	Maksimum	Ortalama
Sebzeler	0,1	0,05	25	12,5
Pirinç	0,2	0,05	40	10
Meyveler	0,05	0,01	7,5	1,5
Zeytin	1,0	0,5	1	0,5
Koyun Eti	0,1	0,02	15	3,0
Karaciğer	0,5	0,1	2,5	0,5
Böbrek	20	0,5	2	0,5
Balık	0,05	0,02	1,5	0,6
Midye ve kabuklu deniz ürünleri	2	0,25	6	0,75
Toplam			93,5	30

2.1.3.2. İnhalasyon

2.1.3.2.1. Sigara içicileri

Biçimlendirilmiş	... [43]
Biçimlendirilmiş	... [44]
Biçimlendirilmiş	... [45]
Biçimlendirilmiş	... [46]
Biçimlendirilmiş	... [47]
Biçimlendirilmiş	... [48]
Biçimlendirilmiş	... [49]
Biçimlendirilmiş Tablo	... [50]
Biçimlendirilmiş	... [51]
Biçimlendirilmiş	... [52]
Biçimlendirilmiş	... [53]
Biçimlendirilmiş	... [54]
Biçimlendirilmiş	... [55]
Biçimlendirilmiş	... [56]
Biçimlendirilmiş	... [57]
Biçimlendirilmiş	... [58]
Biçimlendirilmiş	... [59]
Biçimlendirilmiş	... [60]
Biçimlendirilmiş	... [61]
Biçimlendirilmiş	... [62]
Biçimlendirilmiş	... [63]
Biçimlendirilmiş	... [64]
Biçimlendirilmiş	... [65]
Biçimlendirilmiş	... [66]
Biçimlendirilmiş	... [67]
Biçimlendirilmiş	... [68]
Biçimlendirilmiş	... [69]
Biçimlendirilmiş	... [70]
Biçimlendirilmiş	... [71]
Biçimlendirilmiş	... [72]
Biçimlendirilmiş	... [73]
Food Item	
Vegetables, including potatoe	
Cereals, pulses and legums, fir	
Fruit	
Offbeets and cocoa beans	
Meat of cattle, poultry, pig, s	
Liver of cattle, poultry, pig, s	
Kidney of cattle, poultry, pig,	
Fish	
Crustaceans, molluscs	
Total	
Silinmiş:	... [74]
Biçimlendirilmiş	... [75]
Silinmiş: ¶	... [76]
Biçimlendirilmiş	... [77]
Silinmiş: ¶	... [78]
Biçimlendirilmiş	... [79]
Biçimlendirilmiş	... [80]
Biçimlendirilmiş Tablo	... [81]
Biçimlendirilmiş	... [82]
Silinmiş: Zeytin ve	... [83]
Biçimlendirilmiş	... [84]
Silinmiş: Koyun Sığır, ta	... [85]
Biçimlendirilmiş	... [86]
Biçimlendirilmiş Tablo	... [87]
Biçimlendirilmiş	... [88]
Biçimlendirilmiş	... [89]

Diyet dışında bir diğer Cd maruziyeti sigara içicilerinde görülür ve içilen sigara başına 1-2 µg Cd vücuda alınır. Yanan sigaradaki kadmiyum oksit en az yarısı kolaylıkla solunum yolundan, sistemik dolaşıma absorbe olur. Sigaranın bu kadar fazla miktarda Cd içermesinin nedeni tütün bitkisinin de tipik bir Cd biriktirici olmasından ileri gelir (Patrick 2003, Satarug vd 2003 ve 2005) .

Biçimlendirilmiş ... [90]

2.1.3.2.2. Mesleki grup

Cd pil, kaplama ve boya sanayilerinde yaygın olarak kullanılır. Bu sanayilerde çalışan kişiler, Cd'a maruz kalan mesleki grubu oluştururlar ve çoğunlukla Cd'u inhale ederek alırlar. Mesleki grubun gerçekte Cd'a maruz kalma dozları oldukça yüksek ve kroniktir (Satarug vd 2003).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş ... [91]

2.1.4. Metabolizması ve Toksikitesi

Cd'un sindirim kanalından emiliminden büyük oranda duodenum ve proksimal jejunum sorumludur. Ayrıca demir (Fe^{2+}) emiliminin büyük kısmı duodenumda olmaktadır. Bu iki katyon birbirine iyonik yapı bakımından oldukça benzediği için, aynı transport mekanizmalarıyla taşınabilecekleri ileri sürülmüştür. Aslında sıçanlarda yapılan in vivo çalışmalar Cd'un Fe^{2+} ile aynı taşıyıcıları kullandığını ve karışık emildiğini göstermiştir. Divalent metal taşıyıcı protein (DMT1) enterositlerin apikal plazma membranlarına yerleşmiş Fe^{2+} 'in intestinal emiliminde rol alan taşıyıcı bir proteindir (Bridges ve Zalups 2005). Bu taşıyıcı proteinin gen ekspresyonundaki azalma sonucu Fe emilimi azalırken aynı hücrelerde Cd emilimi de azalmıştır. Diğer yandan Fe eksikliği olan kadınlarda telafi edici bir mekanizma olarak DMT1 ekspresyonu artmaktadır, buna bağlı aynı kişilerde olarak Cd emilimi de artar (Satarug vd 2004).

Biçimlendirilmiş ... [92]

Biçimlendirilmiş ... [93]

Cd sindirim kanalından yada solunum yoluyla vücuda alındıktan sonra kana absorbe olur ve plazmada albumin aracılığıyla taşınır (Katakai vd 2001). Yapılan bir çalışmada Cd'un, kalsiyum (Ca) iyonlarına benzerliği nedeniyle, voltaj-bağımlı L-tipi Ca kanallarından hücreye alındığı gösterilmiştir (Blazka vd Shaikh 1991). Öte yandan, Cd'un Zn iyonlarına benzer özellikleri nedeniyle Zn taşıyıcı proteinler tarafından hücre içine alındığı yönünde bulgular vardır (Bridges ve Zalups 2005).

Biçimlendirilmiş ... [94]

Silinmiş: A

Biçimlendirilmiş ... [95]

Cd hücre içine girdikten sonra 4 farklı formu bulunan metal bağlayıcı bir protein olan metallothionein (MT) tarafından yakalanır ve tutulur. MT, bütün hücrelerde

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Biçimlendirilmiş ... [96]

bulunan, düşük molekül ağırlığına sahip, sistince zengin bir proteindir (Katakai vd 2001). Sistein rezidüleri MT'in ağır metallerin detoksifikasyonu, metal metabolizmasının düzenlenmesi gibi farklı fizyolojik fonksiyonları yerine getirmesinde önemli rol oynar. MT'in detoksifikasyon yeteneği, Zn gibi eser elementlere daha düşük affinite de bağlanırken Cd, Cu, civa (Hg) gibi ağır metallerde daha yüksek affinite ile bağlanmasından kaynaklanır. Dolayısıyla ortamda bu metallerin bulunması durumunda MT bağlandığı Zn iyonlarından ayrılır ve ağır metallerle bağlanarak onların hücre içinde serbest kalmasını engeller, sonuçta hücreyi, bu metallerin biyomoleküllerle etkileşmesi nedeniyle ortaya çıkacak hasarlardan korur (Sato ve Kondoh 2002).

Ayrıca MT gen ekspresyonunun, hücrede bulunan serbest Zn tarafından belirlendiği ve Cd gibi ağır metallerin hücrede MT'e bağlanması durumunda artmış sitoplazmik Zn düzeylerinin MT ekspresyonunu arttırabileceği ileri sürülmektedir (Sato ve Kondoh 2002). Yapılan bazı çalışmalar da Cd'un apoptozisi tetiklediğini ve apoptozisin ortaya çıkışının, MT miktarları ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Pulido ve Parrish 2003).

Cd toksitesinin mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Fakat bazı hücrel etkileri bugün açıkça bilinmektedir. Cd'un karaciğer, böbrek, beyin, akciğer, kalp ve testislerde lipid peroksidasyonunu tetiklediği yapılan hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir (Ercal vd 2001, Patrick 2003). Cd hücrede mitokondriye bağlanarak, hücrel solunumu ve oksidatif fosforilasyonu inhibe ederken diğer yandan sülfidril gruplarına bağlanarak, glutasyonu baskılar ve lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna neden olur (Ercal vd 2001). Ayrıca Cd katalaz, mangan-superoksit dismutaz (Mn-SOD) ve Cu/Zn-superoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini de inhibe eder (Ercal vd 2001).

2.1.5. Teratojenik ve Karsinojenik Etkileri

Cd potansiyel olarak karsinojenik ve zayıf genotoksik bir maddedir. Özellikle uzun süreli mesleki maruziyeti sonucunda, akciğer ve prostat kanserlerine, testis ve hematopoietik sistem tümörlerine ve leydig hücre adenomlarına sebep olduğu

Silinmiş: '
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş: n1
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş: onun
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş: ile
Biçimlendirilmiş ... [97]
Biçimlendirilmiş ... [98]
Biçimlendirilmiş ... [99]
Biçimlendirilmiş ... [100]
Biçimlendirilmiş ... [101]
Biçimlendirilmiş ... [102]
Silinmiş: masından ileri ge
Biçimlendirilmiş ... [103]
Biçimlendirilmiş ... [104]
Biçimlendirilmiş ... [105]
Biçimlendirilmiş ... [106]
Biçimlendirilmiş ... [107]
Biçimlendirilmiş ... [108]
Biçimlendirilmiş ... [109]
Biçimlendirilmiş ... [110]
Biçimlendirilmiş ... [111]
Silinmiş: , fakat
Biçimlendirilmiş ... [112]
Biçimlendirilmiş ... [113]
Biçimlendirilmiş ... [114]
Biçimlendirilmiş ... [115]
Biçimlendirilmiş ... [116]
Biçimlendirilmiş ... [117]
Biçimlendirilmiş ... [118]
Biçimlendirilmiş ... [119]
Biçimlendirilmiş ... [120]
Biçimlendirilmiş ... [121]
Biçimlendirilmiş ... [122]
Biçimlendirilmiş ... [123]
Biçimlendirilmiş ... [124]
Biçimlendirilmiş ... [125]
Biçimlendirilmiş ... [126]
Biçimlendirilmiş ... [127]
Biçimlendirilmiş ... [128]
Silinmiş: Ayrıca k
Biçimlendirilmiş ... [129]
Biçimlendirilmiş ... [130]

gösterilmiştir (Waalkes vd 1988, WHO 1992). Bütün bu bilgiler ışığında, 1993 yılında Cd IARC (International Agency for Research and Cancer) tarafından kimyasal içeriği insanlar için karsinojenik olan maddelerin yer aldığı 1. kategoriye ilave edilmiştir (Stayner vd 1992).

Diğer yandan Salmonella ve E.coli'de yapılan önceki çalışmalarda Cd'un mutajenik etkisi olmadığı düşünülmesine rağmen, hücre kültürleriyle yapılan daha yeni çalışmalar Cd'un mutasyonu tetiklediği (Meplan vd 1999), DNA zincirlerini kırdığı ve kromozomal defektlere neden olduğu gösterilmiştir (Misra vd 1998). Ek olarak Cd, hasarlanan genlerin tamir mekanizmalarını da inhibe ederek genotoksik etkiyi artırır (Hardwig 1994).

Düşük dozda Cd'a maruz kalan deney hayvanlarında ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda Cd'un, plasentada biriktiği ve plasental bozukluklara yol açtığı, doğum ağırlığını düşürdüğü, fetal büyümeyi geciktirdiği ve malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Kuhnert vd 1987, WHO 1992).

2.1.6. Diğer Elementlerin Homeostasisi Üzerine Etkileri

Cd'un organizmada Zn, Cu, Fe gibi elementlerle etkileştiği ve bu elementlerin homeostasisini değiştirdiği bilinmektedir. Cd toksisitesinin ortaya çıkışı, bu elementlerin normal fonksiyonlarının bozulmasıyla ilgili olabilir. Cd emilimi, ince bağırsakta Ca^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} ve Zn^{2+} iyonları ile aynı mekanizmalar tarafından gerçekleştirilir (Bridges ve Zalups 2005). Dolayısıyla, Cd bu biyoelementlerin emilimini, biyolojik süreçlerini ve atımlarını değiştirmek yoluyla metabolizmalarını etkileyebilir.

Cd, Zn emilimini ve aynı zamanda diyetdeki Zn miktarı da Cd emilimini etkileyebilir. Zn özellikle büyüme, gelişme, hücre fonksiyonlarının devamı gibi birçok önemli süreçte rol aldığından Zn metabolizmasındaki değişiklikler organizmada olumsuz sonuçlara neden olabilir. Ayrıca Zn ko-faktör olarak birçok enzimin özellikle de DNA ve RNA biyosentezinde ve tamirinde önemli olan enzimlerin yapısına katılır ve bu şekilde organizmada çok sayıda önemli fonksiyonu düzenler (Bray ve Bettger 1990, Nishi 1996).

Silinmiş: Çalışmalar sonucu
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş:
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Tümü Büyük Harf Değil
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik
Biçimlendirilmiş ... [131]

Cd^{+2} ve Zn^{+2} iyonları proteinlerin sülfidril gruplarına yüksek affinite de bağlanma yeteneğine sahiptirler fakat Cd iyonunun affinitesi Zn'a göre daha yüksektir.

Dolayısıyla, Cd ve Zn hücreye girmek ve proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanmak için birbirleriyle yarışır ve bu şekilde Cd, Zn'nun biyolojik süreçlere katılımını engelleyebilir (Endo vd 1997).

Zn metabolizmasındaki değişikliklerin, Cd toksisitesinde önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Cd maruziyeti öncesinde Zn takviyesinin karaciğer hasarına karşı koruyucu olduğu, ayrıca Cd'un neden olduğu renal bozuklukların Zn eksikliği sonucu arttığı ve hızlandığı bildirilmiştir (Goering ve Klaassen 1984, WHO 1992).

Cd toksisitesinin diğer bir etkisi de kemik hasarı olup, bunun hangi mekanizma ile meydana geldiği henüz aydınlatılmamıştır. Özellikle kemik kalsifikasyonunu sağlayan bir enzim olan alkale fosfataz üzerindeki etkilerinin buna yol açabileceği ileri sürülmüştür. Yapısında Zn^{2+} bulduran bu enzimin kemikte Cd birikmesi sonucu aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (Bonner vd 1980). Bu bulgulara dayanarak, Cd toksisitesinde görülen osteoporoz ve osteomalazi gibi kemik lezyonlarının altında yatan mekanizmanın Zn eksikliği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Brzoska ve Moniuszko-Jakoniuk 2001).

Cd maruziyeti sonucunda dokulardaki Cu miktarları da değişiklik göstermektedir, fakat bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada Cd verilen hayvanlarda serumda ve böbrekte Cu birikiminin arttığı fakat diğer dokularda ve total miktarında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (Brzoska vd 2002). Başka bir çalışmada ise Cd'un, kalp, böbrek, karaciğer dokularında Cu düzeylerini anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir (Aydın vd 2001).

Cu, yaşamsal fonksiyonların devamı için bütün canlıların gereksinim duyduğu önemli bir eser elementtir. Diğer dokulara göre on kat fazla Cu içeren karaciğer, Cu'ı büyük oranda depolayan organdır. Cu organizmada, Cu taşıyan proteinlere bağlı, bazı enzimlerin yapısında kofaktör olarak veya MT gibi depo proteinlere bağlı olarak bulunabilir (Solomons 1985). Cu, enerji üretiminde görevli olan sitokrom C, antioksidan savunmasında görevli Mn ve Cu/Zn SOD, pigmentasyonda görevli tiroksin, katekolamin üretiminden sorumlu dopamin hidroksilaz, kollajen ve elastin üretiminden sorumlu olan lizil oksidaz, demir metabolizmasında ve Cu taşınımında görevli olan

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Açıklama [PA1]:

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

seruloplazmin gibi önemli enzimlerin yapısına katılır (Solomons 1985). Yapısına katıldığı bu enzimler nedeniyle Cu, kemik gelişimi, immun sistem fonksiyonları, nörotransmitter salınımı ve miyelinizasyon açısından önemlidir (Solomons 1985).

Cu, antioksidan sistem için de büyük önem taşır. Bu onun hem oksidan hem de antioksidan özellik göstermesinden ileri gelmektedir. Seruloplazmin ve SOD antioksidan sistemde görev yapan önemli proteinlerin yapısına katılması, onun antioksidan özelliğini oluştururken aynı zamanda, Fe gibi fenton tipi reaksiyonlara girmesi de onun oksidan özelliğini gösterir. Cu/Zn SOD hemen hemen bütün hücrelerde bulunan sitosolik bir SOD izoformudur. Özellikle insanda beyin, tiroid, karaciğer, böbrek, hipofiz bezi gibi dokular ile eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve hücrenin oksidantlara karşı korunmasında, ilk savunma hattını oluşturur. Araştırmalar, Cu eksikliği nedeniyle bu enzimlerin üretimlerinde bir azalma olmadığını fakat varolan enzimlerin aktivitelerinin azaldığını, karaciğerde ise lipid peroksidasyonunun iki kat arttığını göstermiştir (Allen vd 1988).

Cu, kan hücreleri ve hemoglobin üretimi için de gereklidir. Eksikliği durumunda anemi ve nötropeni geliştiği, Cu takviyesi sonrasında ise hemoglobin konsantrasyonları ile nötrofil hücre sayısının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (Dunlap vd 1974). Bu durum, Cu'nun, hem sentezi için gerekli olan Fe^{2+} substratının kimyasal indirgenme basamağının gerçekleşmemesi nedeniyle olabilir.

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Madde işaretleri veya numaralandırma yok, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Cd, Fe'in, ince bağırsaktan emilimini azaltarak, bütün dokularda Fe miktarında düşmesine neden olabilir. Ayrıca Fe eksikliği sonucunda Cd emiliminin ve birikiminin arttığı ve Fe yüklemesinin, Cd'un neden olduğu anemiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Hamilton ve [Valberg](#) 1974).

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Fe büyüme ve gelişim için esansiyel bir elementtir. En önemli fonksiyonu dokulara oksijen taşıyan hemoglobin ve kas yapısında bulunan miyoglobin proteinlerinin yapısına katılmasıdır. Fe eksikliği durumlarında, eritrosit hemoglobin konsantrasyonları düşer ve bu durum Fe eksikliği anemisi ile sonuçlanabilir. Ayrıca Fe, elektron transferinde ve hücre sel solunumda, melanin sentezinde, DNA sentezinde ve miyelinizasyonda görevli bir takım enzimlerin yapısında da bulunmaktadır. Keza Fe embriyonun implantasyonu ve gelişimi açısından da önem taşımaktadır. Bunların dışında Fe eksikliği sonucunda, immun ve renal fonksiyonların etkilenebileceği,

nörotransmitter yıkılımı, ilaç metabolizması ve fiziksel performansın azalabileceği bildirilmiştir (Kanjaksha 2006).

2.2. KADMİYUMUN SİSTEMİK ETKİLERİ

Cd dolaşımından ilk olarak karaciğere geçer ve burada MT'e bağlanır. Daha sonra MT/Cd kompleksi karaciğerden yavaşça dolaşıma salınır ve renal dokuya geçer. Alınan Cd'un %50'si karaciğer ve böbrek korteksinde birikir (Patrick 2003, Satarug vd 2003, Satarug ve Moore 2004). Bunun dışında kemiklerde, pankreasta, adrenal bezlerde ve plasentada da birikebilir. Cd'un yarılanma ömrü 10-30 yıl arasında değişir, dolayısıyla biriktiği dokuda oldukça uzun bir süre kalarak dokuya hasar verir. Kronik Cd toksisitesinde doza bağlı olarak ortaya çıkan ana patolojiler, böbrek hastalıkları ve kemik kaybıdır. Özellikle renal fonksiyonların bozulması sonucunda mineral metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle osteomalazi ve osteoporoz gibi hastalıklar da yaygın olarak ortaya çıkar (Satoh vd 2002, Sato ve Kondoh 2002, Satarug ve Moore 2004).

2.2.1. Üriner Sistem Üzerine Etkileri

JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives) ve WHO (World Health Organisation), renal kortekste biriken Cd'un, Cd'a maruz kalan toplam popülasyonun %10'ununda renal fonksiyon kaybına neden olduğunu rapor etmişlerdir (Jarup 2002).

Belçika'da çevresel Cd'a maruz kalan 1700 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, idrar Cd konsantrasyonlarında artış olan kişilerde renal tübül fonksiyonların bozulduğu (Buchet vd 1990). İsveç'te nikel-Cd pil fabrikalarının yoğun olduğu bölgede yaşayan insanlar üzerinde yapılan çalışmada da bu kişilerde böbrek hastalıklarının ortaya çıkış riskinin artmış olduğu tespit edilmiştir (Hellstrom vd 2001). Yine çevresel ve mesleki etkilerle Cd'a maruz kalan 1000 kişi üzerinde yapılan başka bir çalışmada da düşük dozda Cd'a maruz kalan kişilerde proteinüri görülme hızının arttığı ve böbrek hasarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (Jarup 2000).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, diyetle Cd maruziyeti sonucu sıçanlarda ortaya çıkan renal fonksiyon bozukluklarının renal kortekste biriken Cd oranı ile uyumlu olarak arttığı gösterilmiştir (Satoh vd 2002).

Silinmiş: ¶
ÇİNKO İLE ETKİLEŞİMİ
ÇİNKO BİR ÇOK YAŞAMSAL FAALİYETTE ROL ALAN ÖNEMLİ BİR ELEMENTTİR. ÇİNKO ÖZELLİKLE HÜCRELERİN BÜYÜMESİ, GELİŞMESİ VE FONKSİYON GÖRMELEİNDE ÖNEMLİ TAŞIR. KOFAKTÖR OLARAK ÖZELLİKLE DNA VE RNA BİYOSENTEZİNDE VE TAMİRİNDE ÖNEMLİ OLAN ENZİMLERİN YAPISINA KATILIR. KADMİYUM YAPISAL OLARAK ÇİNKOYA BENZEDİĞİ BİLİNMEKTEDİR. YAPILAN SON ÇALIŞMALARDA KADMİYUMUN, ÇİNKOYA OLAN BENZERLİĞİ VE TOKSİSİTESİ ARASINDA BAĞLANTI OLDUĞU İLERİ SÜRÜLMÜŞTÜR. ORTAMDA KADMİYUM BULUNDUĞUNDA, ÇİNKONUN FONKSİYONUNU YERİNE GETİRMEK İÇİN HÜCREYE GİRİŞİ VE ÇEŞİTLİ MOLEKÜLLERE BAĞLANMASI İÇİN KADMİYUMLA YARIŞTIĞI İLERİ SÜRÜLMÜŞTÜR. SONUÇTA ÇİNKO METABOLİZMASINDA VE FONKSİYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLER, SA... [132]

Biçimlendirilmiş ... [133]

Biçimlendirilmiş ... [134]

Silinmiş: ¶

Biçimlendirilmiş ... [135]

Silinmiş:

Biçimlendirilmiş ... [136]

Silinmiş: ı

Biçimlendirilmiş ... [137]

Biçimlendirilmiş ... [138]

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: ¶

¶ ... [139]

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Siyah

Biçimlendirilmiş ... [140]

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Siyah

Biçimlendirilmiş ... [141]

Silinmiş: 'u...disfonksiyon gelişimine ... [142]

Biçimlendirilmiş ... [143]

Biçimlendirilmiş ... [144]

Silinmiş: ¶

Biçimlendirilmiş ... [145]

Diğer dokularda olduğu gibi böbreklerde de esas olarak hasara neden olan, MT'e bağlı olmayan, hücre içinde serbest olarak bulunan Cd iyonlarıdır, dolayısıyla toksisitenin şiddeti, maruz kalınan Cd miktarı kadar MT biyosenteziyle de ilgilidir (Satoh vd 2002, Sato ve Kondoh 2002).

2.2.2. Endokrin ve Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

İnsanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Cd'un, testislerde veya fetusta herhangi bir toksisiteye neden olduğu gözlenmemiştir. Fakat deneysel çalışmalar, Cd maruziyeti sonucu dişi ve erkek hayvanların üreme sistemlerinde kalıcı hasarlar meydana geldiğini göstermiştir (Satoh vd 2002).

Hayvan çalışmaları Cd'un, gonadotropinler, prolaktin, adrenokortikotropin hormon (ACTH), büyüme hormonu (GH), tiroid- stimulan hormon (TSH) gibi hormonlar üzerine etkili olduğunu göstermiştir (Henson ve Chedrese 2004). Cd serum T₄ (tiroksin) seviyelerini direk olarak tiroid bezini inhibe ederek azaltırken, diğer yandan T₃ (triiodotironin) seviyelerini, karaciğerde T₄'ü T₃'e çeviren enzimi inhibe ederek azaltır, her ne kadar T₄'ün T₃'e tek çevrildiği yer karaciğer olmasa da, önemli bir çevirim oranına sahip olduğu için serum T₃ seviyelerini oldukça etkiler (Gupta ve Kar 1997).

Üreme sistemiyle ilgili olarak Cd'un, overlerde ve granüloza hücreleri üzerinde iki yönlü bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Düşük dozda Cd'a maruz kalan granüloza hücrelerinde, hücre sayısı artmamasına karşın progesteron sentezinde artış olduğu, yüksek dozda Cd'a maruz kalanlarda ise hücre sayısının düştüğü ve morfolojik yapılarının bozulduğu, buna bağlı olarak da progesteron sentezinin azaldığı gibi bulgular bulunmaktadır (Paksy vd 1997). Yapılan başka bir çalışmada ise Cd'un östrojeni taklit ettiği ve reseptör sayısında azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Henson ve Chedrese 2004). Cd'a maruz kalan erkek sıçanlarda ise testiste nekrozis, prostat kanseri, sertoli hücrelerinde hasar, sperm kalitesinde ve serum testesteron seviyelerinde azalma gibi birçok olumsuz etki ortaya konmuştur (Satoh vd 2002, Satarug ve Moore 2004). Fakat Cd'un testislerde hasara neden olan mekanizması henüz bilinmemektedir.

2.2.3. Hareket Sistemi Üzerine Etkileri

1946 yılında Japonyada Jintu nehri çevresinde nedeni tam olarak anlaşılmayan garip bir hastalığın görüldüğü rapor edilmiştir. Daha sonra 1968 yılında Japon Sağlık

Biçimlendirilmiş ... [146]

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş ... [147]

Biçimlendirilmiş ... [148]

Silinmiş: A

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: B...T ... [149]

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş ... [150]

Silinmiş: Ü

Biçimlendirilmiş ... [151]

Silinmiş: t

Biçimlendirilmiş ... [152]

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Biçimlendirilmiş ... [153]

Silinmiş: bugün hala daha

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Silinmiş: Kemikler ve

Biçimlendirilmiş ... [154]

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: 55

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

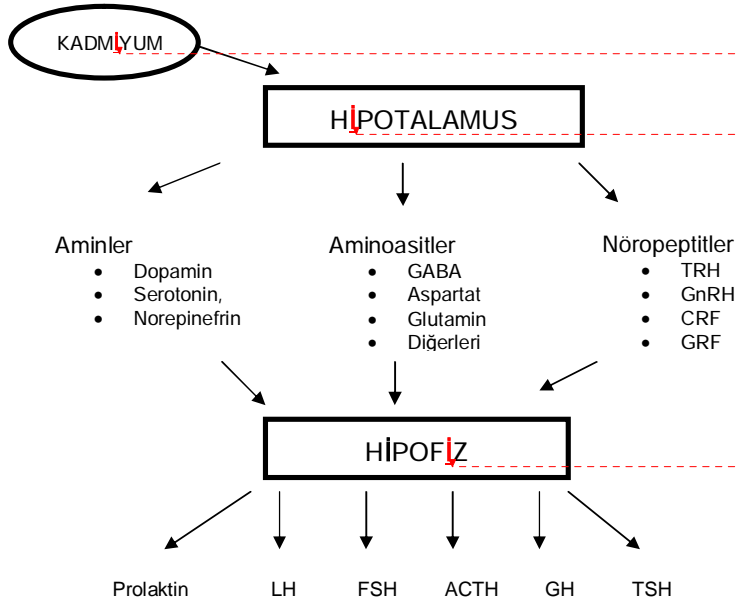
Bakanlığı, kronik Cd maruziyeti sonucu osteomalazi ve osteoporozis gibi kemiklerde olağandışı değişiklikler ile renal fonksiyon bozukluklarının birlikte seyrettiği klinik bir tabloyu ortaya koymuştur. Hastalık, ağrılı doğasından dolayı Japoncada acı anlamına gelen İtai-İtai olarak adlandırılmıştır (Kobayashi vd 2002). Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalar idrar Cd seviyeleri ile Ca kaybı ve renal tübül hasarı ile kemik kaybı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Cd'un kemik kaybına neden olmasının altında yatan mekanizma, renal tübül hasar ile ilgili olabilir çünkü tübül hasar, atılan Ca seviyelerinde artışa ve D3 vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeylerinde ise azalmaya sebep olmaktadır. Ca homeostasisini değiştirerek Ca'un duodenumdan emilimini azaltır ve dolayısıyla kemiklerde depolanan Ca miktarlarını da düşürür (Tsuritani vd 1992).

2.2.4. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Kronik mesleksi Cd maruziyeti sonucu işçilerde, koku duyusunda kayıp, baş ağrısı ve vertigo gibi semptomlar, hayvan çalışmalarında ise nörokimyasal ve davranışsal bozukluklar gözlenmiştir (Antonio vd 1999). Cd kan-beyin bariyerinin koruyucu özelliği nedeniyle beyin parankimasına kolaylıkla geçemez fakat kronik Cd maruziyeti sonucu kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin arttığı ve sonuçta Cd'un beyin dokusunda biriktiği gösterilmiştir (Shukla vd 1996). Cd antioksidan enzimleri baskılayarak, serbest radikal üretimini artırabilir, serbest radikallere karşı oldukça hassas bir organ olan beyinin parietal korteks, striatum ve serebellum gibi bölgelerinde lipid peroksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (Mendez-Armenta vd 2003).

İn vitro çalışmalarda Cd'un voltaj-bağımlı Ca kanallarını inhibe ettiği ve buna bağlı olarak nörotransmitter salınımlarında değişiklikler meydana getirebileceği gösterilmiştir (Lafuente ve Esquifino 1999). Bu değişiklikler özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımlarının azalması şeklindedir. Cd maruziyeti, hipotalamusa etki ederek hipofiz bezi etkinliğini düzenleyen bir takım nörotransmitterlerin salınımlarını değiştirerek ACTH, GH, gonadotropinler ve prolaktin gibi ön hipofiz bezi hormonlarının salınımlarını da etkileyebilir (Şekil 1.1) (Lafuente ve Esquifino 1999, Minami vd 2001).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş: ile
Silinmiş: ğu
Silinmiş: ile
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş ... [155]
Silinmiş: tanımlanabilecek
Biçimlendirilmiş ... [156]
Biçimlendirilmiş ... [157]
Biçimlendirilmiş ... [158]
Biçimlendirilmiş ... [159]
Biçimlendirilmiş ... [160]
Biçimlendirilmiş ... [161]
Biçimlendirilmiş ... [162]
Biçimlendirilmiş ... [163]
Biçimlendirilmiş ... [164]
Biçimlendirilmiş ... [165]
Biçimlendirilmiş ... [166]
Biçimlendirilmiş ... [167]
Biçimlendirilmiş ... [168]
Biçimlendirilmiş ... [169]
Biçimlendirilmiş ... [170]
Biçimlendirilmiş ... [171]
Biçimlendirilmiş ... [172]
Biçimlendirilmiş ... [173]
Biçimlendirilmiş ... [174]
Biçimlendirilmiş ... [175]
Biçimlendirilmiş ... [176]
Biçimlendirilmiş ... [177]
Biçimlendirilmiş ... [178]
Biçimlendirilmiş ... [179]
Biçimlendirilmiş ... [180]
Biçimlendirilmiş ... [181]
Biçimlendirilmiş ... [182]
Biçimlendirilmiş ... [183]
Biçimlendirilmiş ... [184]
Biçimlendirilmiş ... [185]
Biçimlendirilmiş ... [186]
Biçimlendirilmiş ... [187]
Biçimlendirilmiş ... [188]
Biçimlendirilmiş ... [189]
Biçimlendirilmiş ... [190]
Biçimlendirilmiş ... [191]
Biçimlendirilmiş ... [192]
Biçimlendirilmiş ... [193]



Şekil 1.1. Kadmiyumun hipofiz bezi hormonları üzerine etkisi (Lafuente 1999)

2.2.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Cd'un uzun süre mesleki inhalasyonu sonucu akciğer fonksiyonlarında bozulmalar olduğu tespit edilmiştir. Özellikle bronşit, orta düzeyde obstruktif akciğer hastalığı, amfizem, interstisyel fibroz gibi patolojilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (Chambers vd 1998, Kirschvink vd 2005).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da uzun yıllar mesleki Cd'a maruz kalan insan gruplarında, akciğer hastalıklarına bağlı ölüm oranının arttığı gösterilmiştir (Jarup 2002). Hücresel çalışmalar ise Cd'un özellikle alveolar hücreler üzerine yıkıcı etkileri bulunduğunu göstermiştir. Cd'a maruz bırakılan alveolar epitel hücrelerinde DNA onarım basamaklarında görevli enzim miktarlarının düştüğü gözlenmiştir (Hart vd 2001). Normal olarak bu tür hücrelerin, apoptotik ölüm mekanizmaları ile ortadan kaldırılması gerektiği ileri sürülse de Cd maruziyeti sonucu apoptotik hücre ölümünün de azaldığı ortaya konmuştur (Hart vd 2001).

2.2.6. Kadmiyumun Kardiyovasküler Sistem ve Dolaşım Sistemi Üzerine Etkileri

2.2.6.1. Hematolojik ve Hemoreolojik Etkileri

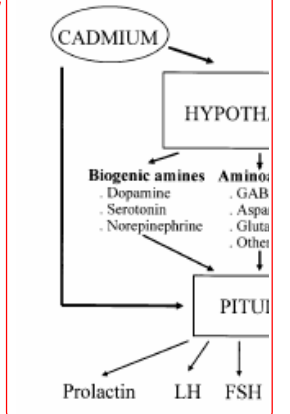
Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Silinmiş: I

Silinmiş: I

Silinmiş: I

Silinmiş: ¶



Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Silinmiş: ¶

Biçimlendirilmiş: Girinti: İlk satır: 0 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 1,27 cm, Sola

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Kana geçtikten yaklaşık bir saat sonra, Cd'un %99'u karaciğer ve diğer organlar tarafından alınır, geriye kalan %1 ise kan hücreleri tarafından alınır ki, kanda en yoğun bulunan hücreler olan eritrositler, Cd'u en fazla absorbe eden hücrelerdir (Zalups 2000). Yapılan çalışmalarda Cd'un, hayvan ve insanlarda demir ya da hemoglobin eksikliği sonucu ortaya çıkan bir hastalık olan anemiye neden olabileceği gösterilmiştir (Horiguchi vd 1994, Ktapchinska vd 2000). Bununla uyumlu olarak yapılan bazı çalışmalarda Cd'un, total eritrosit sayısında ve hemoglobin miktarlarında da azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Ktapchinska 2000, El-Demerdash 2004). Hemoglobin miktarlarındaki bu azalma eritrositlerin bozulmuş membran yapıları yüzünden çabuk parçalanması ya da kemik iliğinin aşırı aktivitesi yüzünden üretilen eritrositlerin kolay parçalanmış frajil yapıda olmasından kaynaklanabilir (Tsukahara vd 2003). İnsan eritrositleri ile yapılan in vitro bir çalışmada, Cd'un eritrositlerin doğal bikonkav şekillerini bozarak, onları ekinositlere dönüştürdüğü gösterilmiştir (Suwalsky vd 2004). Bilindiği gibi eritrositlerin dolaşımdaki görevlerini yerine getirebilmeleri için bikonkav disk yapılarını korumaları ve özellikle kapillerler gibi ince damar yataklarından geçerken şekil değiştirebilme özelliklerini kaybetmemiş olmaları gerekir.

Ayrıca kronik Cd maruziyeti sonucu böbrek hasarının ortaya çıktığı ve buna bağlı olarak da eritropoietin eksikliğinin gelişebileceği bildirilmiştir ve bunun da aneminin ortaya çıkışında etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Horiguchi vd 1994). Cd'a maruz kalan anemili kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda ise beklendiğinin aksine herhangi bir Fe eksikliği olgusu ile karşılaşılmamıştır (Tsukahara vd 2003).

2.2.6.2. Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Çok sayıda çalışmada, Cd'la kontamine olmuş bölgelerde yaşayan ya da Cd'un yaygın olarak kullanıldığı endüstrilerde çalışan insanların, hipertansiyon, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklara yakalanma oranlarında artış olduğu ileri sürülmüştür (Houtman 1993, Satarug vd 2005). Diğer yandan sıçan, maymun, tavşan ve köpeklerde yapılan deneysel çalışmalarda Cd'un düşük dozlarının hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir (Perry 1977, Balaraman vd 1989, Houtman 1993, Satarug vd 2005).

2.2.6.3. Renin-Anjiyotensin Sistemi Üzerine Etkileri

Biçimlendirilmiş	...	[194]
Biçimlendirilmiş	...	[195]
Biçimlendirilmiş	...	[196]
Biçimlendirilmiş	...	[197]
Biçimlendirilmiş	...	[198]
Biçimlendirilmiş	...	[199]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[200]
Biçimlendirilmiş	...	[201]
Biçimlendirilmiş	...	[202]
Biçimlendirilmiş	...	[203]
Biçimlendirilmiş	...	[204]
Biçimlendirilmiş	...	[205]
Biçimlendirilmiş	...	[206]
Silinmiş: , eğer bu yete	...	[207]
Biçimlendirilmiş	...	[208]
Biçimlendirilmiş	...	[209]
Biçimlendirilmiş	...	[210]
Biçimlendirilmiş	...	[211]
Biçimlendirilmiş	...	[212]
Biçimlendirilmiş	...	[213]
Silinmiş: ir		
Biçimlendirilmiş	...	[214]
Biçimlendirilmiş	...	[215]
Biçimlendirilmiş	...	[216]
Silinmiş: demir (
Silinmiş:)		
Biçimlendirilmiş	...	[217]
Biçimlendirilmiş	...	[218]
Biçimlendirilmiş	...	[219]
Biçimlendirilmiş	...	[220]
Biçimlendirilmiş	...	[221]
Biçimlendirilmiş	...	[222]
Biçimlendirilmiş	...	[223]
Biçimlendirilmiş	...	[224]
Biçimlendirilmiş	...	[225]
Silinmiş: ¶		
Silinmiş: ¶		
Biçimlendirilmiş	...	[226]
Silinmiş: ¶		
Silinmiş: HİPERTAN	...	[227]
Biçimlendirilmiş	...	[228]
Biçimlendirilmiş	...	[229]
Biçimlendirilmiş	...	[230]
Biçimlendirilmiş	...	[231]
Biçimlendirilmiş	...	[232]
Biçimlendirilmiş	...	[233]

Bilindiği gibi renin-anjiyotensin sistemi, uzun süreli kan basıncı ve ekstraselüler sıvı hacminin düzenlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Renin, sodyum (Na) ve su kaybı, sempatik aktivite artışı veya böbreğe giden kanın azalmasına neden olan durumlarda ama özellikle arteryal basıncıdaki düşüğe cevap olarak böbrek afferent ve efferent arteriyollerinde bulunan jukstaglomerüler hücreler tarafından salınan ve dolaşımdaki anjiyotensinojeni, anjiyotensin I' e dönüştüren bir enzimdir. Anjiyotensin I ise, özellikle akciğer kapillerlerinin endotel hücrelerinde bulunan ACE ile en aktif form olan anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, kan basıncının ve mineral metabolizmasının uzun süreli düzenlenmesinden sorumlu olup birçok etkiye sahiptir. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktördür ve damar düz kasının kasılmasını sağlayarak, periferik damar direncini artırır. Bu etkisinden özellikle sorumlu olan arteriyollerin konstriksiyonudur. Ayrıca, böbreküstü bezi korteksinden aldosteron salınımını ve arka hipofizden antidiüretik hormon (ADH) salınımını uyararak, böbrek tübüllerinden Na ve su geri emilimini artırırken aynı zamanda kendisi de tübül üzerine direk etki ile Na ve su geri emilimini artırır. Anjiyotensin II'nin bütün bu etkileri onu oluşturan enzim olan ACE' nin önem kazanmasına neden olmuştur. ACE, renin-anjiyotensin sistemin son basamağını katalizleyen enzim olarak bu sistemde anahtar rol oynamaktadır (Guyton ve Hall 2001, Montani ve [VanVliet 2004](#)).

ACE, monomerik, membran bağımlı, yapısında Zn içeren bir metalloenzimdir. ACE aktivitesindeki artış, fazladan anjiyotensin II üretimine sebep olur ve fazla miktarda üretilen anjiyotensin II'nin birçok kardiyovasküler hastalıkta rol oynayabileceği gösterilmiştir ki, bunlardan en önemlisi şüphesiz hipertansiyondur. Bu yüzden de günümüzde hipertansiyon tedavisinde ACE enzim inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Coates 2003).

Deney hayvanlarında ağır metaller tarafından tetiklenen hipertansiyonun, renin-anjiyotensin sistemiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu sistem üzerine ağır metallerin etkileri doz, verilme şekli, verilme süresi, yaş ve hayvanların cinsiyetleriyle ilgilidir. Cd'la oluşturulmuş hipertansiyon modelinde aort düz kasının; endoteline, norepinefrine (NE), anjiyotensin II gibi vazokonstriktör ajanlara karşı kasılma yanıtlarının azaldığı gösterilmiştir (Özdem ve [Öğütman 1999](#)). Diğer yandan spontan hipertansif sıçanlarda yapılan başka bir çalışma, damar kasılma cevaplarında meydana gelen bu değişikliklerin, hipertansiyon gelişiminde önemli bir faktör olduğunu

Biçimlendirilmiş: Varsayılan
Paragraf Yazı Tipi, Yazı tipi:
Times New Roman, Kalın Değil

Silinmiş: ¶
<#> ¶
2.2.1.RENİN-ANJİOTENSİN
SİSTEMİNİN ROLÜ¶

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Girinti: Sol:
0 cm, İlk satır: 0,63 cm, Aralık
Önce: Otomatik, Sonra:
Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm,
Sola

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: (Varsayılan) Times
New Roman

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Silinmiş: kendiliğinden

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12
nk

göstermiştir (Hamilton 1975). Cd maruziyeti sonucu oluşan hipertansiyonun, ACE inhibitörleriyle tedavisi başarısız olmuştur dolayısıyla renin birçok farklı hipertansiyon türünde önemli bir faktör olmasına rağmen, Cd hipertansiyonunun mekanizması renin-angiotensin sisteminden bağımsız gibi gözükmektedir (Balaraman vd 1989). Ayrıca beklendiğinin aksine Cd maruziyeti plazma renin seviyelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Fakat ACE ile ilgili yapılan çalışmalar Cd'un bu enzimle etkileştiğini göstermektedir. ACE yapısında Zn bulunduran bir enzim olduğundan dolayı Cd'un ACE'e Zn'dan daha düşük afinitede de olsa bağlanabileceği gösterilmiştir.

Silinmiş: , k
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş: h
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Biçimlendirilmiş ... [234]

2.2.6.4. Damar Yapısı Üzerine Etkileri

Cd'un, endotel ve düz kas hücrelerinde hasara neden olarak ateroskleroza yol açabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar Cd'un kan damarlarını içten tek tabaka şeklinde saran endotel hücrelerini yok ettiğini ve damar düz kas hücrelerinde anormal fonksiyonların gelişmesine neden olduğunu göstermiştir (Kaji vd 1992, Fujiwara vd 1998). Düz kas hücreleri Cd toksisitesine daha hassas hücrelerdir. Ortamda bulunan düşük konsantrasyonlarda Cd'un, düz kas hücrelerinde intraselüler Ca birikimini arttırmak yoluyla yada hücrelerde birikerek Ca iyonlarını taklit etmesi sonucu, hücrelerin proliferasyonuna neden olabileceği ileri sürülmüştür (Fujiwara vd 1998). Çünkü trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin düz kas hücrelerinin mitogenezini tetiklenmesi için sitosolik serbest Ca'un artmış olması gerekmektedir (Roe vd 1989). Ayrıca endotel ve düz kas hücrelerinin fonksiyonel hasarı sonucu kanda prokoagülan ve antifibrinolitik süreçlerin başladığı da öne sürülmüştür (Fujiwara vd 2002).

Silinmiş: ¶
Silinmiş: ¶
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın
Silinmiş: ¶
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Tümü Büyük Harf Değil
Silinmiş: 2.2.2. DAMAR YAPISI VE NİTRİK OKSİT SENTAZ ENZİMİNİN ROLÜ
Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş: ¶
Biçimlendirilmiş ... [235]

Endotel hücre tabakasının hasarlanması, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu, intimada fazlaca proteoglikan birikmesi ve ekstraselüler matriksteki yapısal değişiklikler ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynayan durumlardır. Dolayısıyla yapılan çalışmalar, çevresel Cd maruziyetinin endotel veya düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak ateroskleroza neden olabileceğini desteklemektedir (Ross 1993).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [236]
Silinmiş: unu
Biçimlendirilmiş ... [237]

2.2.6.5. Nitrik Oksit ile Etkileşimi

NO labil bir gaz molekülüdür, L-argininden NOS enzimi aracılığıyla sentezlenir. NOS nöronlar, makrofajlar, hepatositler, nötrofil, damar düz kas hücreleri ve endotel gibi birçok hücrede bulunan 3 farklı izoforma sahip bir enzimdir. NO, immün sistemde, damar düz kasının tonusunun ve periferik damar direncinin düzenlenmesinde, sinir iletiminde önemli rol oynayan bir moleküldür (Bruckdorfer 2005). Damar düz kasının tonusunun ve periferik damar direncinin düzenlenmesinde endotelial NOS (eNOS) kaynaklı olarak oluşan NO'nin önemli rolü söz konusudur (Ribeiro vd 1992). Bu yolla sentezlenen NO'nin damar düz kasında dögüsel guanozin monofosfat (cGMP) yoluyla, relaksasyona yol açarak damarların gevşemesini sağladığı ve bu şekilde kan basıncının ve periferik damar direncinin düzenlenmesinde rol aldığı, diğer yandan, damar düz kası proliferasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek aynı zamanda pıhtılaşmayı da düzenlediği bildirilmiştir (Shinde vd 2000). Hayvanlarda, NOS inhibitörleri ile deneysel olarak geliştirilen hipertansiyon modeli, NO'nin kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu kanıtlamıştır (Ribeiro vd 1992, Kuru vd 2002).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Endotelial fonksiyonların bozulması sonucu eNOS kaynaklı NO'nin azalması, hipertansiyon, vasospazm, ateroskleroz gibi birçok kardiyovasküler patolojiye yol açabilir. Hipertansiyon gelişimi, endotelial vazokonstriktör (endotelin ve tromboksan A₂) ve vazodilatatör (NO ve prostaglandin) ajanların üretimindeki dengenin bozulması nedeniyle olabilir. NO salınımının eksik olduğu endotel fonksiyonları bozulmuş hastaların, NO donörleriyle tedavi edilebilmesi NO'nin aterosklerotik plak oluşumunu engellediğini kanıtlamıştır (Lloyd-Jones 1996). Endotel kaynaklı NO salınımı, kayma kuvveti (shear stres) gibi çeşitli mekanik güçler ile veya damar endotelial büyüme faktörü (VEGF), östrojen, Ach ve bradikinin gibi humoral faktörler ile düzenlenebilir (Boo 2002, Bruckdorfer 2005).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Cd'un, endotel hücrelerinde yol açtığı hasar sonucu, endotelden NO salınımının azalabileceği öne sürülmüştür. NO'nun birçok sistemle beraber kardiyovasküler sistem açısından oldukça önemli bir düzenleyici olduğu düşünülürse, Cd toksisitesi sonucu NO'nin azalması kardiyovasküler risklerin bir sebebi olabilir. Nitekim endotel hücre kültürleriyle yapılan bir çalışmada, hücrelerin Cd'la muamelesi sonucu NO üretiminin inhibe olduğu gösterilmiştir (Kishimoto vd 1994). Başka bir çalışmada ise, NO donörlerinin, Cd toksisitesini azalttığı ve Cd'un NO üzerindeki etkilerinin, Cd toksisitesinde önemli rolü olabileceği bildirilmiştir (Qu vd 2005).

2.3. **EGZERSİZ** ve **KARDİYOVASKÜLER YARARLARI**

Düzenli yapılan egzersizin, sağlık açısından birçok olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. İlk olarak Morris ve arkadaşlarının, 1950'li yıllarda yaptığı uzun süreli gözleme dayanan çalışmaları, özellikle kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin, fiziksel aktivite yetersizliği ile uyumlu olarak ortaya çıktığını göstermiş ve fiziksel aktivite ile kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkinin yaygın olarak çalışılan bir konu haline gelmesine neden olmuştur (Morris 1953, Francis 1996, Warburton vd 2006). Daha sonra yapılan çalışmalarda, egzersizin kardiyovasküler yararlar sağladığı ve fiziksel olarak formda olan kişilerin kardiyovasküler hastalıklara yakalanma bakımından %50 daha az risk taşıdıkları bildirilmiştir. Egzersiz, kalp atım volumünü, kan volumünü, hemoglobin miktarını artırırken, dinlenim kalp atım frekansını ve kan basıncını düşürmektedir. Bunun dışında insülin rezistansı, kan basıncının artması, endotelial hasar ve buna bağlı endotel kaynaklı NO salınımının azalması, bozulmuş lipoprotein metabolizması ve oksidan/antioksidan dengesi gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolü olabilir (Wannamethee ve Shaper 2001).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

2.3.1. Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Hipertansiyon kan basıncındaki kalıcı yükselmeler olarak tanımlanabilir ve endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu damarın yetersiz relaksasyonu ile uyumlu olarak ortaya çıkabilir. Fakat gerçekte endotel fonksiyon bozukluğunun nasıl ortaya çıktığı bilinmemektedir. Düzenli olarak yapılan egzersizin özellikle esansiyel hipertansiyonlu kişilerde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Dunbar 1992). Egzersizin kan basıncını düşürmesinde, kalp hızı, periferik direnç, sempatik sistem, kan ve plazma hacmi, glukoz metabolizması, renin-anjiyotensin sistemi ve damar yapısı üzerindeki etkileri sorumlu tutulabilir. Kan basıncını düşürücü etkisinde, egzersiz türü ve şiddeti önemlidir. Genellikle geniş kas gruplarıyla yapılan, aerobik, düşük ve orta şiddetteki egzersizler istenen etkiyi göstermektedir ve bu egzersizlerde, uygulama süresi ve sıklığı, haftada en az 3 kere ve 30-60 dakika süreyle olmalıdır (Araçawa 1993).

2.3.2. Endotel ve Nitrik Oksit Sistemi Üzerine Etkileri

Orta şiddette egzersizin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve hayvanlarda endotelial fonksiyonlarını geliştirdiği gösterilmiştir (Higashi ve Yoshizumi 2004). Düzenli aerobik egzersizin hangi yolla endotel fonksiyonlarını geliştirdiği açık olarak bilinmemektedir, fakat mümkün olan birkaç mekanizma vardır. Bunlardan bir tanesi egzersiz sırasında artan kayma kuvvetlerinin, eNOS, mRNA ve protein seviyelerini arttırdığı ve buna bağlı olarak, endotel kaynaklı üretilen NO'nun da arttığı şeklindedir (Higashi ve Yoshizumi 2004). Sonuçta bu artmış NO vazodilasyona neden olarak, periferik damar direncini düşürür ve dolayısıyla kan basıncının da düşmesine neden olur (Baster 2005). Kuru ve arkadaşları (2002), sıçanlarda NOS inhibitörü olan L-NAME (N ω -nitro-L-arginin metil ester) ile oluşturdukları hipertansiyon modelinde, egzersiz yapan hayvanlarda kas NOS aktivitesinin arttığını, kan basıncının ise düştüğünü göstermişlerdir.

2.3.3. Egzersizin Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi

Egzersiz reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırır ve antioksidan enzimlerin miktarlarında da değişikliklere neden olarak organizmadaki oksidan/antioksidan dengesini değiştirebilir (Leeuwenburg vd 2001). Egzersiz süresince artan aerobik metabolizma oksidatif strese yol açabilir. Kas dokusunda ROS'ların kaynağı mitokondridir ve akut egzersizler oksidan oluşumunu artırırken, uzun süre devam eden kronik egzersizlere adaptasyon sonucu antioksidan sistem aktivitesi de artarak, oksidan oluşumunu azaltabilir (Leeuwenburg ve Heinecke 1999). Dayanıklılık egzersizleri iskelet ve kalp kası antioksidan seviyelerini arttırmaktadır, bu durum oksidatif strese karşı koruyucu bir mekanizma olabilir. Yapılan çalışmalar endotel, düz kas hücreleri ve iskelet kasında superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde artış olduğunu ayrıca kalp kası ventrikülünde SOD aktivitesinin arttığını göstermiştir (Leeuwenburg vd 2001). Endotelde artan glutatyon peroksidaz mRNA miktarlarının ve enzim aktivitesinin, egzersizle artan kayma kuvvetleri ile ilişkili olduğu da bulgular arasındadır (Takeshita vd 2000). Bunlara ilaveten, başka bir çalışmada egzersizin, soleus kasında malondialdehit seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Leeuwenburg ve Heinecke 1999).

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

2.3.4. Renin/Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Sistemi Üzerine Etkileri

Literatürde egzersizin renin üzerine etkileri bakımından çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. İzotonik egzersizlerin, plazma renin, anjiotesin II ve aldosteron konsantrasyonlarını artırdığı bilinmektedir (Convertino vd 1980). Egzersiz sırasında, hem sporcu hem de sedanter bireylerde plazma renin seviyeleri muhtemelen sempatik sistem aktivitesindeki artışa bağlı olarak artmaktadır fakat bu artışın sedanter bireylerde daha fazla olduğu gözlenmiştir (Kotchen vd 1971). Bilindiği gibi egzersiz sırasında kaslara giden kan miktarını ve dolaşımdaki kanı arttırmak için splanknik kan akımı azalmaktadır, aslında bu, büyük oranda sempatik sistem aktivitesindeki artış ile sağlanmaktadır. Ayrıca egzersiz şiddeti ve artan renin seviyeleri arasında da pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (Convertino vd 1980). Uzun süre düzenli egzersiz yapan kişilerde yada sporcularda dinlenim renin seviyeleri genellikle, sedanter bireylere göre çok daha düşüktür ve bu durumun, uzun süreli egzersizin sempatik sistem aktivitesini azaltması sonucu azalan katekolamin düzeylerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Melin vd 1980).

Renin-Anjiotensin sistem aktivitesini belirleyen diğer bir önemli etmen de ACE enziminin aktivitesidir. Egzersizin, ACE aktivitesi üzerindeki etkileriyle ilgili çalışma bulguları oldukça çelişkilidir. Daha önceki çalışmalarda, ACE aktivitesinin egzersiz sonrasında arttığı, diğer yandan 2 saat orta şiddette yapılan egzersiz sonrasında ise değişmediği bildirilmiştir (Milledge vd 1982, Novo 1987). Bütün bu sonuçlar egzersiz tür, şiddet ve süresinin ACE üzerinde farklı etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

2.3.5.Hemoreolojik Etkileri

Egzersizin kan viskozitesi üzerinde akut ve kronik etkileri farklıdır. Egzersiz akut süreçte kan viskozitesinde, hemokonsantrasyona bağlı olarak artışa neden olurken düzenli egzersiz sonrasında ise azaltmaya yol açmaktadır (Letcher vd 1981). Kan viskozitesinde artış potansiyel olarak kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür ve düzenli egzersizin kan viskozitesini azaltması, onun kardiyovasküler yararları açısından önemli bir mekanizma olabilir (Lowe vd 1988). Benzer şekilde elit atletler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma kan viskozitesinin ve hemotokritin atletlerde daha düşük bulunduğunu bildirmiş ve fizyolojik adaptasyon sonucu kanın akışkanlığının artmasının, fiziksel kondisyon açısından olumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir. (Letcher vd 1981, Ernst 1985 ve Matrai 1987).

Kapiller perfüzyonda önemli bir diğer parametre eritrosit deformabilitesidir. Literatürde egzersizin eritrosit deformabilitesi üzerine etkileri bakımından çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Akut süreçte ağır anaerobik egzersiz ve maksimal kuvvet antrenmanları sonrasında eritrosit deformabilitesi anlamlı olarak azalmaktadır. (Yalçın vd 2003) Diğer yandan Ernst ve arkadaşları (1985 ve 1987), eritrosit deformabilitesinin sporcularda sedanter bireylere göre daha yüksek olduğunu gözlemlemiş ve daha sonra 2-3 ay süreyle düzenli aerobik egzersiz protokolleri uyguladıkları sedanter kişilerde, eritrosit deformabilitesinin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar egzersizin eritrosit deformabilitesi üzerine etkilerinin, egzersiz şiddetine ve süresine bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Eritrosit agregasyonu kan akımını ve kan viskozitesini etkileyen önemli bir faktördür. Literatürde, egzersiz sonrasında eritrosit agregasyonunun arttığı, azaldığı ve değişmediği gibi çeşitli bulgular bulunmaktadır (Ernst 1985, Yalçın vd 2003, Varlet-Marie 2003). Bu çelişkili sonuçlar, kullanılan farklı egzersiz protokollerinden yada ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Anaerobik egzersizlerin akut etkisi olarak agregasyon azalmaktayken (Yalçın vd 2003), akut aerobik egzersiz sonrasında fibrinojen artışına bağlı olarak agregasyonun anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (Varlet-Marie vd 2003). Ayrıca atletlerde, sedanter kişilere göre plazma viskozitesi ve hematokrit ile beraber eritrosit agregasyon eğiliminin de azaldığı bildirilmiş fakat viskozitesiden farklı olarak fiziksel kondisyon ile agregasyon arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (El-Sayed vd 2005).

3. MATERYAL VE METOT

Araştırmamızda, Pamukkale Üniversitesi Deneysel Hayvanları merkezinden sağlanan, 36 adet 10 aylık erişkin, 250-300 gram ağırlığında erkek Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ sabit sıcaklıkta bir odada tutulmuşlardır. Standart yem ile beslenen ve musluk suyu verilen hayvanlar, serbest yem ve su tüketimine bırakılmışlardır.

Sıçanlar rastgele olarak aşağıda gösterildiği şekilde 4 gruba ayrılmıştır.

- I. Kontrol Grubu (K, n=9)
- II. Kadmiyum Grubu (Cd, n=9)
- III. Egzersiz grubu (E, n=9)
- IV. Kadmiyum ve Egzersiz Grubu (Cd-E, n=9)

3.1. Madde Uygulamaları

Cd 1 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte çözüldükten sonra 25 gün boyunca 1 mg/kg dozda ve her gün aynı saatte i.p. olarak Cd ve Cd-E grubundaki hayvanlara verilmiştir. K ve E grubuna ise eşit hacimde serum fizyolojik i.p. olarak uygulanmıştır.

3.2. Egzersiz Protokolü

Egzersiz yapan gruplarda, koşu egzersizleri, elektrikli motor sürücülü beş yollu koşu bandında (MAY-TME 9805, Commat, Türkiye) 1.2 km/s hızda, 0° eğimde haftanın 5 günü ve her gün 30 dakika olacak şekilde, 4 hafta süreyle gerçekleştirilmiştir. Seçilen koşu egzersizi, orta-hafif şiddette %50-65 VO_2 maximuma denk gelmektedir. Egzersiz yapan hayvanlar, egzersiz protokolüne başlamadan önceki bir hafta boyunca en düşük şiddetten başlamak üzere hedeflenen koşu hızına ulaşılan kadar günde toplam 10 dakikayı geçmeyecek şekilde koşu egzersizine ve koşu bandına alıştırmışlardır. İlk günler sıçanların ani yorgunluğunu engellemek amacıyla, koşu egzersizleri iki seferde yaptırılırken, protokol başlamadan önceki gün sıçanların hedeflenen hızda 10 dakika boyunca sorunsuz koşabildiği gözlenmiştir. Protokol süresince sıçanlar akım geçen

ızgaralardan çoğunlukla uzak dururlarken, durmayanların ise elle uyarılarak koşmaları sağlanmıştır.

3.3. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Toplanması

Dört hafta sonunda, 90 mg/kg ketamin (Parke Davis, Türkiye)+10mg/kg xylazin (5mg/kg, Alfasan, Türkiye) anestezisi altında, sıçanların abdominal aortlarından 8-10 ml heparinize (15 IU/ml) kan örnekleri alınmıştır. Bunu takiben aort çıkartılarak aorta abdominalis enzim aktivitesi için -20°C’de muhafaza edilirken, aorta thoracica ise endotelde hücre ölümünü tayin etmek üzere fiksatif (%10 formaldehit) içine alınmıştır. İki tüpe ayrılan kanın ilk kısmında deformabilite ve agregasyon ölçümleri 30 dakika içinde yapılırken, kanın diğer kısmı santrifüj (3000 rpm, 10 dakika, NF 1215, Nüve, Türkiye) edilmiştir. Bu işlem sonunda elde edilen plazma 3 eşit parçaya bölünerek diğer parametrelerin ölçümleri yapılabildiği kadar -20 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.4. Hemoreolojik Değerlendirmeler

3.4.1. Eritrosit Deformabilitesinin Değerlendirilmesi

Abdominal aortadan alınan kanda 30 dakika içinde deformabilite ve agregasyon ölçümlerine başlanmıştır. Ölçümler bir ektasitometre kullanılarak (Laser-asisted optical rotational analyzer-LORCA- RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) yapılmıştır. Eritrositler PVP (%4 Polyrinylpyrrolidone 360 solution, MW 360kD, Sigma) çözeltisi içinde 1/200 dilüsyonda süspansiyon haline getirilmiş ve daha sonra bu süspansiyonun yaklaşık 1 mililitresi aralarında 0.3 mm boşluk bulunan iki cam silindirden oluşan viskometre sisteminin içine yerleştirilmiştir. Cam silindirlerin arasında bulunan süspansiyon, dıştaki silindirin, uygun kayma kuvvetlerini oluşturmak üzere bilgisayar tarafından hesaplanan hızlarda döndürülmesiyle, bu kuvvetlerin etkisi altında bırakılmaktadır. Bu sırada sabit silindirin içinde bulunan lazer kaynağından çıkan ışın, eritrosit süspansiyonuna ulaşmakta ve eritrositlerin şekli ve akıma karşı oriyantasyonları, bilgisayar ekranındaki difraksiyon paternine aktarılmaktadır. Artan kayma kuvvetlerine paralel olarak, dairesel bir formdan elipsoid forma dönüşüm derecesi ile eritrositlerin şekil değiştirme yetenekleri (deformabilite) arasında doğru orantı vardır. Elipsoid difraksiyon paterninin uzun (A) ve kısa eksenlerinin (B) uzunluklarının, bilgisayar tarafından saptanması ile ‘‘elongasyon indeksleri’’ (EI)=A-

B/A+B şeklindeki bağıntıya göre hesaplanmıştır. Bu çalışmada EI'leri 0.3-30 pascal (Pa) kayma kuvveti aralığında ölçülmüş ancak, değişimleri en iyi yansıtan 0,53 Pa kayma kuvvetindeki ölçüm sonuçları kullanılmıştır. Ölçümler 37°C sabit sıcaklıkta yapılmıştır (Hardeman vd 2001).

3.4.2. Eritrosit Agregasyonunun Değerlendirilmesi

Agregasyon ölçümleri hematokrit değeri %40'a ayarlanmış ve sonrasında 15 dakika oksijenize edilen kanda 37°C'de gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler de bir ektasitometri (Laser-asisted optical rotational analyzer-LORCA-RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) kullanılarak yapılmıştır. Tam kan örnekleri, aralarında 0,3 mm boşluk bulunan küvet sistemine yerleştirilmiştir. Bu sırada sabit silindirde bulunan lazer kaynağından çıkan ışın, dıştaki silindirin bilgisayar tarafından hesaplanan farklı kayma hızlarında döndürülmesiyle disagrege olan ve sonra motorun aniden durmasıyla agrege olan kana çarpar ve geri dönen ışık yoğunluğu, gene sabit silindir içinde bulunan fotodiyot algılayıcılar tarafından ölçülür. Eritrositler agrege oldukça geri dönen ışık azalmaktadır, buna göre agregasyon indeksi, $t^{1/2}$, amplitüd ve disagregasyon eşiği gibi eritrosit agregasyonunun değerlendirilmesine olanak veren bazı veriler, bilgisayar tarafından hesaplanmaktadır (Hardeman vd 2001).

3.5. Biyokimyasal Parametreler

Enzim aktivitesi tayinleri daha önceden ayrılarak -20°C'de saklanmış plazmada ve serum fizyolojikle yıkanmış aorta abdominalis dokusunda yapılmıştır.

3.5.1. Doku Homojenizasyonu

Tartılan aort dokusu, 5 kat serum fizyolojik ile sulandırılarak sürekli buz içinde homojenize (D8, Art-Micra, Germany) edilmiştir. İyice homojenize olan doku 10.000 rpm'de +4 C°'de 5 dakika santrifüj edildikten (4K15, Sigma, Germany) sonra supernatantlar ayrı bir tüpe alınarak enzim aktiviteleri ölçülmüş ve sonuçlar nmol/mg doku olarak hesaplanmıştır.

3.5.2. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Anjiotensin dönüştürücü enzim aktivitesi, enzimin substratı olan Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucine (Sigma) ile girdiği tepkime sonucu açığa çıkan hippurik asit konsantrasyonlarının spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle elde edilmiştir. Bir unite enzim aktivitesi dakikada Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucine' den oluşan 1 mikromol hippurik aside denk gelmektedir. HEPES (50 mM HEPES ,Sigma, 300mM NaCl Sigma, PH=8.3) tamponu içinde 2 mM konsantrasyonda olacak şekilde Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucine substratı çözdürülerek tüplere aktarıldıktan sonra üzerine 1/4 dilüsyonda plazma yada taze hazırlanmış doku homojenatı eklenmiş ve su banyosunda (BS 302, Nüve, Türkiye) 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra test tüplerine, reaksiyonu durdurmak için 1 N HCl eklenmiştir. Aynı konsantrasyondaki HCl, kör tüplerine inkübasyondan hemen önce eklenerek, bu tüplerde reaksiyonun gerçekleşmesi engellenmiştir. Reaksiyon sonucu oluşan hippurik asidi ekstrakte etmek için, test tüplerine etil asetat (%96 Aldrich) eklenerek, santrifüj edilmiştir (+4°C, 10,000 rpm, 5 dakika, 4K15, Sigma, Germany). Santrifüj işleminden sonra tüplerin üzerinde kalan etil asetat tabakası dikkatlice temiz bir tüpe aktarılmış ve etil asetat tamamen buharlaşana kadar 65°C'de su banyosunda tutulmuştur. Tüplerin dibinde kalan hippurik asit distile su ile çözdürülerek optik densite spektrofotometrede (Lambda 25 UV/VIS, Perkin Elmer, Germany) 228 nm dalga boyunda ölçülmüştür (Cushman ve [Cheung 1971](#)).

Bicimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: (Varsayılan) Times
New Roman

Standart Hazırlanması

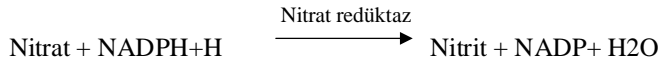
1µM-75µM konsantrasyonlar arasında hippurik asit (Fluka) standartları hazırlanarak spektrofotometrede 228 nm dalgaboyunda optik densite ölçümü yapılmıştır ve bir kalibrasyon grafiği hazırlanmıştır. Bu kalibrasyon grafiğine göre, ACE aktivitesi plazma için U/ml, doku için ise nmol/mg protein şeklinde hesaplanmıştır.

3.5.3. Plazma Nitrik Oksit Miktarlarının Belirlenmesi

Yarı ömrü çok kısa olan NO molekülü, serbest durumda hızla metabolik ürünleri olan nitrit (NO₂) ve nitrata (NO₃) dönüşür. Biyolojik sıvılardaki, nitrit miktarlarını ölçmek, serbest NO miktarları hakkında doğru bir yaklaşımda bulunulmasını sağlayabilir.

3.5.3.1. Nitrit Tayini

Griess reaksiyonuna göre ortamda bulunan nitrit, sulfanilamid ve Naftietilen diamin ile 550 nm dalga boyunda ölçülebilen, eflatun renkli bir kromofor bileşiği oluşturur. Öncelikle bütün metabolitlerin nitrite dönüştürülmesi için, plazma örneği indirgenmiş NADPH (Sigma) ve nitrat redüktaz (Roche) enzimi bulunan ortamda 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. Daha sonra inkübasyon solüsyonuna Sulfanilik asit (Sigma) ve Nafti etilen diamin (Aldrich) eklenmiş ve optik densite ELISA okuyucuda (LP 400, Diagnostic Pasteur, Germany) 550 nm'de ölçülerek nitrit değerleri nmol/ml şeklinde hesaplanmıştır (Marzinzig vd 1997).



Standart Hazırlanması

0,1-3 µM arasında NaNO₂ (Merck) standartları hazırlanarak ELISA okuyucuda 550 nm dalga boyunda optik densite ölçümü yapılmış ve bir kalibrasyon grafiği hazırlanmış, değerler bu hesaba göre yapılmıştır.

3.5.4. Doku Protein Tayini

Dokulardaki protein miktarı Lowry yöntemine göre tespit edilmiştir (Lowry vd 1953).

Standart Hazırlanması

10 mg/ml albümin çözeltisinden 1 mg/ml albümin stoğu hazırlanmıştır. Deney tüpündeki son konsantrasyonları 1-20 µg aralıkta olacak şekilde hazırlanan standartların, optik densiteleri 700 nm dalgaboyunda spektrofotometre de (Lambda 25 UV/VIS, Perkin Elmer, Germany) ölçülerek, konsantrasyona karşı grafiği çizilmiş ve grafiğin eğimi protein hesaplamaları için kullanılmıştır. Protein değerleri µg/ml şeklinde hesaplanmıştır.

3.6. Serum Bakır, Çinko ve Demir Element Düzeylerinin Belirlenmesi

Bu elementlerin plazma düzeyleri, alevde atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Perkin Elmer AAS-700 Ueberlingen, Germany) kullanılarak ölçülmüştür. Titrisol 1000±0.002 gr (Merck) standart solüsyonundan Cu, Zn ve Fe ölçümü için 0,5-4 mg/L standart çözeltiler hazırlanmış ve kör olarak bidistile su kullanılmıştır. Cihazda her element için ayrı dalga boyunda ışık veren HCL (Hollow Cathod Lamp) katod lambalar bulunmaktadır. Buna göre Zn için 213 nm, Cu için 324 nm Fe için 248 nm dalga boyunda ışık veren katod lamba kullanılmış ve uygun hava-asetilen gaz karışımı, slit aralığı, BGC (Back Ground Correction) modları seçilmiştir. Ölçümlere başlanmadan önce kör ve standart çözeltiler kullanılarak cihaz kalibre edilmiştir. Element konsantrasyonları, standart çözeltiler ile çizdirilen kalibrasyon grafiğinden hesaplanmış ve değerler, Zn, Cu, Fe için mg/L şeklinde verilmiştir (Brown vd 1986).

3.7. Endotelde Hücre Ölümü Tespiti

Aorta thoracica çıkartıldıktan sonra bir kısmı, %10'luk formaldehitte 24 saat fikse edilmiştir. Daha sonra histolojik doku takibine alınarak, dokular standart parafine gömülme işleminden geçirilmiştir. Her bir grup için 5 parafin bloğundan bir lamda 2 adet olacak şekilde 10µ'luk doku kesitleri alınmıştır. Her bir doku için iki ayrı lama alınan seri kesitlerden biri, toplam endotel hücresi sayımında kullanılmak üzere, bilinen klasik histolojik yöntemler ile hemotoksilen-eosin ile boyanırken, diğeri ise ticari "In Situ Cell Death Detection Kiti"(Roche, Penzberg, Germany) ile prosedürüne uygun olarak TUNEL yöntemi ile boyanmıştır (Akdoğan vd 2005).

3.7.1. TUNEL Boyama

Bloklardan 10µ'luk kesitler alınıp ılık su havuzuna bırakılmış ve lamlarda dokular toplanmış, zembillere yerleştirilmiştir. Etüvde (EN 055, Nüve, Türkiye) 60°C'de 1 saat bırakılan dokular daha sonra ksilende toplamda 1 saat kadar bırakılmıştır. Lamlar sırasıyla %100, %96, %70, %50'lik azalan etil alkol serilerinden 2'ser dakika tutularak geçirildikten sonra distile suda 5 dakika bekletilmiştir. Sudan çıkartılan dokuların etrafı kurulandıktan sonra üzerlerine taze hazırlanan permeabiliteasyon çözeltisi (%0,1 Sodyum sitrat, %0,1 Triton x-100) eklenmiş ve 10 dakika bekletilmiştir. 2 defa PBS (fosfat buffer salin çözeltisi) ile yıkandıktan sonra üzerine bağlama ve enzim solüsyonları konmuş ve 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda tekrar 2 defa PBS'le yıkanmış ve dokuların üzerleri entellan ile kaplanarak, lamel kapatılmıştır.

3.7.2. Değerlendirme

Tüm preparatlar kör bir şekilde değerlendirildi. İki ayrı önyargısız değerlendirmeci preparatları karışık şekilde inceleyerek, değerlendirdi. Birer hafta aralıklarla her iki araştırmacı da tüm preparatları 2 sefer değerlendirmiştir.

3.8. İstatistiksel Analiz

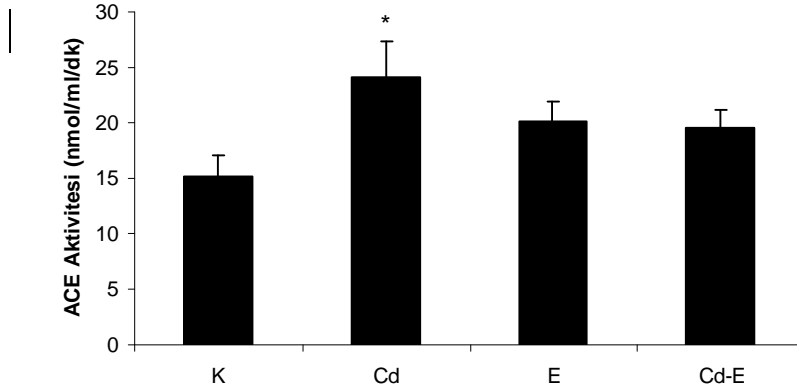
Bütün değerler ortalama±standart hata şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bütün parametreler için, ikiden fazla gruplar arası karşılaştırılma Kruskal-Wallis testi ile, ikili grupların karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve $p<0,05$ ' den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ACE Enzim Aktivitesi

4.1.1. Plazma ACE Enzim Aktivitesi Düzeyleri

Plazma ACE enzim aktiviteleri dakikada mililitre plazma başına düşen aktivitenin, nmol cinsinde ifadesiyle hesaplanmıştır. Deney gruplarındaki değerler sırasıyla, K grubu için $15,1 \pm 1,9$ nmol/ml/dk, Cd grubu için $24,12 \pm 3,27$ nmol/ml/dk, E grubu için $20,13 \pm 1,84$ nmol/ml/dk, Cd-E grubu için ise $19,55 \pm 1,7$ nmol/ml/dk olarak bulunmuştur. Plazma ACE enzim aktivitesinin, Cd grubunda, K grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Diğer yandan hem E hem de Cd-E gruplarında, ACE enzim düzeyleri bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Plazma ACE enzim aktivitesi düzeyleri (nmol/ml/dk)
(Ortalama \pm standart hata, n=9, *: Kontrolde fark, $p < 0,05$)

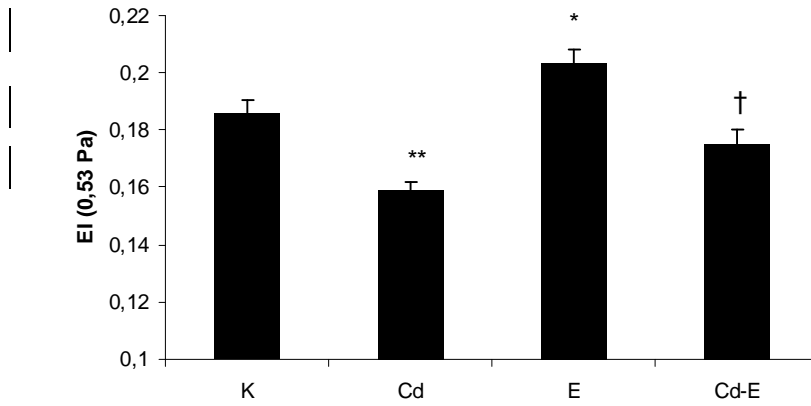
4.1.2. Aort ACE Enzim Aktivitesi Düzeyleri

Aort ACE enzim aktivitesi, gram protein başına düşen aktivitenin U (nmol/ml/dk) şeklinde hesaplanmasıyla bulunmuştur. Sonuçlar sırasıyla, K grubu için $0,95 \pm 0,15$ U/mg protein, Cd grubu için $0,97 \pm 0,17$ U/mg protein, E grubu için $1,12 \pm 0,22$ U/mg protein ve Cd-E grubu için $1,26 \pm 0,34$ U/mg protein şeklinde bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.2. Hemoreolojik Parametrelerin Sonuçları

4.2.1.Eritrosit Deformabilitesi

Eritrosit şekil değiştirme yeteğinin (deformabilite) göstergesi olan elongasyon indeksleri (EI), sırasıyla K grubunda $0,186 \pm 0,0042$, Cd grubunda $0,159 \pm 0,0029$, E grubunda $0,203 \pm 0,0047$, Cd-E grubunda ise $0,175 \pm 0,0051$ bulunmuştur. Cd grubunda EI değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ($p < 0,001$), E grubunda ise anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Cd-E grubunda EI değerleri bakımından, K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, aynı grupta Cd grubuna göre EI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4.2).

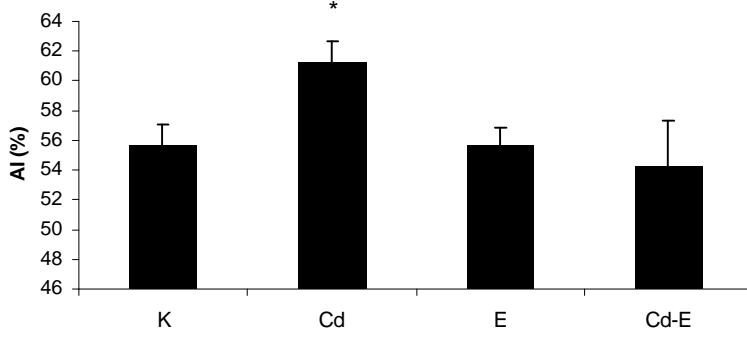


Şekil 4.2. Elongasyon indeksleri (0,53 Pa)

(Ortalama ± standart hata, n=9, *: Kontrolde fark, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,001$, †; Cd grubundan fark, †: $p < 0,05$).

4.2.2. Agregasyon İndeksi

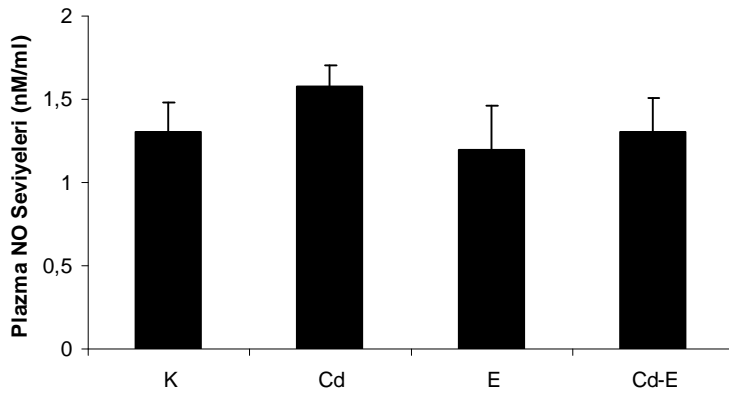
Agregasyon İndeksleri (AI), sırasıyla K grubunda $55,6 \pm 1,47$, Cd grubunda $61,1 \pm 1,57$, E grubunda $57,51 \pm 1,29$, Cd-E grubunda ise $54,22 \pm 6,21$ olarak bulunmuştur. Cd grubunda, K grubuna göre AI değerleri anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0,05$), diğer gruplarda istatistiksel olarak önemli düzeyde bir değişiklik oluşmamıştır. (Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Agregasyon indeksi
(Ortalama ± standart hata, n=9, *: Kontrolde fark, p<0,05)

4.3. Plazma Nitrit Düzeyleri

Plazma nitrit seviyeleri sırasıyla, K grubunda $1,3 \pm 0,18$ nM/ml, Cd grubu için $1,58 \pm 0,13$ nM/ml, E grubu için $1,19 \pm 0,27$ nM/ml, Cd-E grubu için $1,3 \pm 0,21$ nM/ml bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Şekil 4.4. Plazma nitrit düzeyleri

4.4. Plazma Bakır Düzeyleri

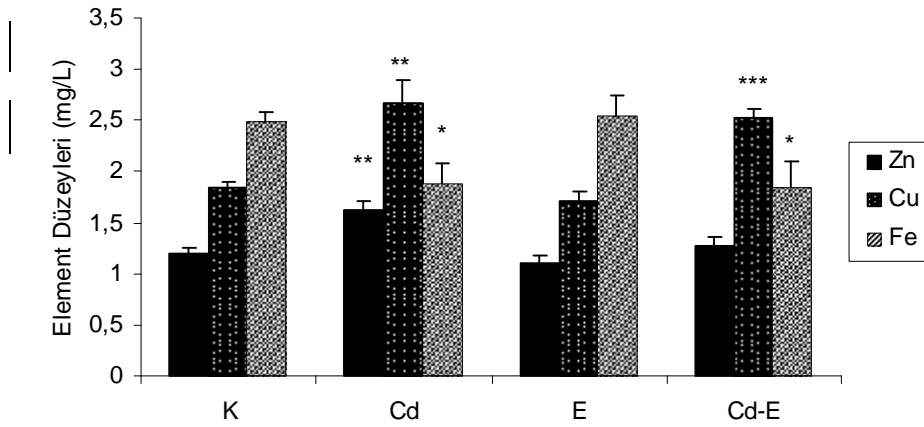
Plazma Cu düzeyleri, mg/L olarak bulunmuştur. Buna göre K grubu için $1,84 \pm 0,06$ mg/L, Cd grubu için $2,66 \pm 0,22$ mg/L, E grubunda $1,72 \pm 0,07$ mg/L ve Cd-E grubunda $2,5 \pm 0,1$ mg/L bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Cd ve Cd-E gruplarında Cu düzeyleri anlamlı (p<0,05) olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 4.5).

4.5. Plazma Çinko Düzeyleri

Plazma Zn düzeyleri, K grubunda $1,20 \pm 0,05$ mg/L, Cd grubunda $1,62 \pm 0,1$ mg/L, E grubunda $1,11 \pm 0,06$ mg/L, Cd-E grubunda $1,28 \pm 0,08$ mg/L olarak bulunmuştur. Plazma Zn düzeyleri, Cd grubunda, kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş, diğer gruplarda ise farklılık saptanmamıştır (Şekil 4.5).

4.6. Plazma Demir Düzeyleri

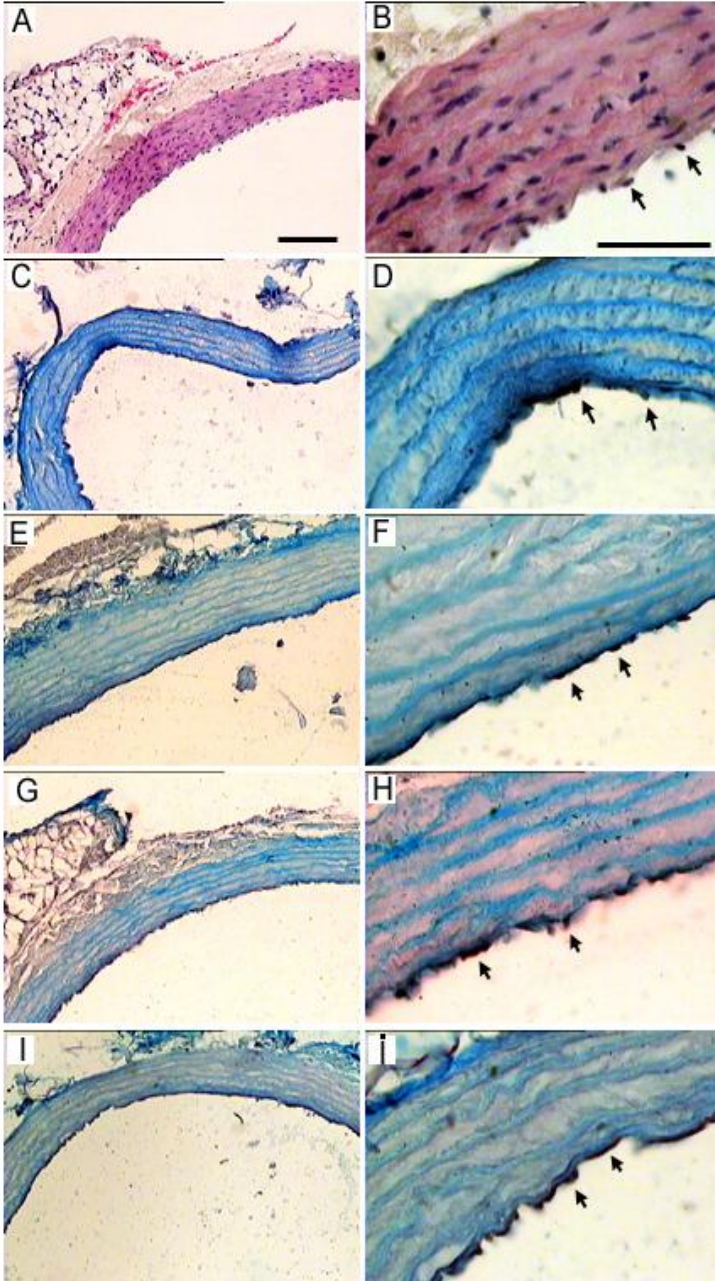
Plazma demir düzeyleri sırasıyla, K grubu için $2,4 \pm 0,1$ mg/L, Cd grubu için $1,8 \pm 0,2$ mg/L, E grubu için $2,5 \pm 0,2$ mg/L, Cd-E grubu için ise $1,8 \pm 0,25$ mg/L olarak bulunmuştur. Cd ve Cd-E gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre, plazma demir düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) şekilde azaldığı gözlenmiş, E grubunda ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Plazma element düzeyleri
(Ortalama \pm standart hata, n=9, *: Kontrolden fark, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$)

4.7 . Endotelde Hücre Ölümünün Değerlendirilmesi

TUNEL pozitif endotel hücrelerin sayılması ile aort kesitlerinde belirlenen, endotel hücre ölümü bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Endotel hücre ölümü sonuçları

A panelindeki bar A, C, E, G ve I panelleri için aynen geçerli olup, 100 μm uzunluğundadır. B panelindeki bar B, D, F, H, I panelleri için aynen geçerli olup, 50 μm uzunluğundadır. B panelindeki oklar, hematoxilen-eosin boyamasında görülen endotel hücre nükleuslarını, D, F, H ve I panellerinde ise örnek TUNEL (+) endotel hücre nükleuslarını göstermektedir. C ve D, K grubu, E ve F, Cd grubu, G ve H, E grubu, I ve I ise Cd-E grubu sonuçlarını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Birçok sanayi dalında kullanılması, havayı, toprağı, suyu kolaylıkla kontamine etmesi ve insanların solunum yada besin yoluyla Cd'a sık maruz kalması, bu metalin toksik etkilerinin yaygın çalışılan bir konu haline gelmesine neden olmuştur. Cd'un neden olduğu toksik ekiler, özellikle sanayi bölgelerinde yaşayan insanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile büyük ölçüde ortaya konmuş fakat toksik etkilerinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, Cd'un kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri olduğunu ve Cd maruziyeti ile kardiyovasküler hastalıkların yol açtığı ölüm oranları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (Carroll 1966, Houtman 1993, Satarug vb 2005). Buna karşın, Cd maruziyeti ile kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışı açısından herhangi bir ilişki bulamayan çalışmalar da literatürde mevcuttur (Shigematsu 1984, Staessen vb 2000). Diğer yandan, yapılan deneysel hayvan çalışmaları, bu metalin kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ve hipertansiyon, ateroskleroz gibi hastalıkların kronik Cd maruziyeti sonrasında ortaya çıktığını göstermiştir (Revis vd 1981, Balaraman vd 1989, Özdem ve Ögütman 1999).

Cd'un hipertansiyon mekanizması bugüne kadar aydınlatılamamış olmasına karşın, bu metalin ilgili birçok sistem üzerinde etkileri olabileceğinin üzerinde durulmuştur. Son yıllarda, yapılan bazı in vitro çalışmalar Cd'un damar yapısı üzerindeki etkilerine dikkat çekmiş ve özellikle endotel yapısı ve damar düz kas tabakası üzerindeki etkilerinin Cd maruziyeti nedeniyle artan kardiyovasküler risk faktörlerinin bir nedeni olabileceğini göstermişlerdir (Kaji vd 1992, Kishimoto vd 1994, Fujiwara vd 2001). Bu bilgilerin ışığı altında, literatürde bu konuda yapılmış fazla sayıda in vivo çalışma bulunmaması nedeniyle planlanan çalışmamızda, kan yoluyla Cd'a en çok maruz kalan hücreler olan endotel ve eritrositlerin, Cd maruziyetinden nasıl etkilendiğinin

araştırılması amaçlanmıştır. Dolayısıyla, daha önceki hayvan çalışmaları incelenerek, kardiyovasküler sistem açısından risk ortaya çıkardığı belirlenen Cd dozlarından bir tanesi çalışmamızda kullanılmak üzere seçilmiştir (Balaraman vd 1989, Özdem ve Ögütman 1999). Ayrıca, egzersiz kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkileri bugün açıkça bilindiğinden, belirlenen Cd dozunun kullanılması ile ortaya çıkması muhtemel kardiyovasküler risklerin, egzersizle ilişkisi de ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu amaçla, 4 hafta süreyle, haftada 5 gün ve günde 30 dakikalık koşu egzersizleri, sıçanlara uygulatılmıştır.

Böbrek dokusu üzerine olan toksik etkilerinin açıkça ortaya konması nedeniyle, Cd'un ortaya çıkardığı kardiyovasküler risklerde ilk dikkat çeken sistem renin-anjiotensin sistemi olmuştur. Öncelikle Cd'un renin seviyelerini etkileyebileceği üzerinde durulmuş fakat Cd maruziyeti sonrasında renin seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir (Puri ve Tandon 1997). Diğer yandan son yıllarda Cd'un endotel üzerinde yıkıcı etkileri olduğuna ilişkin kanıtlar ortaya koyan çalışmalar, endotelde bulunan ve anjiotensin I'in, anjiotensin II'ye dönüştürülmesinden sorumlu bir enzim olan ACE üzerinde bu metalin etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan az sayıdaki çalışma, akut Cd maruziyeti sonucunda ACE aktivitesinin inhibe olduğunu (Puri 1992 ve 1997), diyet yoluyla kronik maruziyet sonrasında ise değişmediğini (Skoczynska ve Martynowicz 2005) göstermiştir.

Bizim çalışmamızda, Cd'a kronik maruziyet sonucunda plazma ACE aktivitesinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Plazma ACE aktivitesindeki artışın, kardiyovasküler hastalıklar bakımından bir risk faktörü olması, (Cambien 1994) Cd'un ortaya çıkardığı kardiyovasküler risklerde ACE enzimi üzerine etkilerinin önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, çalışmamızda kullanılan Cd dozunun sıçanlarda hipertansiyona neden olduğunun gösterilmesi nedeniyle (Balaraman vd 1989), plazma ACE aktivitesinde meydana gelen artış hipertansiyonun bir nedeni olabilir. Fakat, akut Cd maruziyeti sonucunda ACE aktivitesinin inhibe olması durumunda kan basıncındaki artışın yinede ortaya çıkması ve ayrıca ACE inhibitörleri kullanılarak, Cd hipertansiyonunun ortadan kaldırılamaması bu düşüncüyü çok geçerli kılmamaktadır (Balaraman vd 1989, Puri 1992). Buna göre, ACE enzimi üzerindeki etkileri bakımından, Cd'a maruziyet dozu, şekli ve süresi önemli gibi gözükmektedir.

Çalışmamızda Cd'un plazma ACE aktivitesini artırması, Cd maruziyeti sonucu değişen endotel fonksiyonlarının bir işareti olabilir. Çünkü ACE endotel hücre membranı üzerinde yerleşmiş ve plazmada da endotelden ayrılarak çözünebilir formda bulunabilen bir enzimdir (Fleming 2006). Plazma ACE aktivitesi büyük oranda akciğer endotelinden kaynaklanmasına karşın ACE bütün endotel hücrelerinde bulunmaktadır. ACE Zn bağımlı bir metalloenzim olduğundan serbest Zn düzeylerindeki değişiklikler ACE aktivitesi bakımından önem taşımaktadır (Fleming 2006). Cd'un toksik etkilerinin mekanizmasında, Zn homeostasisinde meydana gelen değişikliklerin de önemli olduğu düşünülmektedir. Cd'un, bazı organlarda Zn birikimine neden olarak gerekli olan dokulara Zn alınımını engellediği bildirilmiştir (Oishi vd 2000, Brzoska ve Moniuszko-Jakoniuk 2001).

Hayvanlarda, deneysel olarak oluşturulan Zn eksikliği sonucunda, plazma Zn seviyeleri ile eş zamanlı olarak plazma ACE aktivitesinin de düştüğü gösterilmiştir (Reeves ve O'Dell 1986). Bizim bulgularımıza göre, plazma ACE aktivitesi, serbest Zn düzeyleri ile uyumlu olarak Cd grubunda anlamlı olarak artmıştır. E ve Cd-E gruplarında ise K grubuna göre Zn seviyelerinde ve ACE aktivitesinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlar plazma ACE aktivitesinin Zn düzeylerinden etkilendiğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda, Cd'un kardiyovasküler sistem açısından risk teşkil edebilecek bir takım değişikliklere neden olduğu gösterilmiş fakat endotel hücre ölümü ve plazma NO seviyeleri bakımından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Buna göre, in vitro çalışmaların aksine, Cd en azından bu doz ve sürede endotel hücreleri üzerinde yıkıcı etkiler oluşturmamıştır. Diğer yandan, plazma ACE seviyelerinde meydana gelen değişiklikler, Cd'un endotel hücre fonksiyonu üzerinde bir takım etkileri olduğunu göstermektedir. Endotel fonksiyonundaki değişikliklerin, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi hastalıkların gelişmesi bakımından ciddi risk teşkil ettiği bilinmektedir (Treasure ve Alexander 1993). Ayrıca, endotel tarafından salınan NO'nun kardiyovasküler sağlığın devamı için damar tonusunun düzenlenmesi, trombosit agregasyonunu ve düz kas proliferasyonunu inhibe etmesi gibi birçok önemli fonksiyonu bulunmaktadır (Shinde vd 2000).

Cd'un endotelden NO salınımını değiştirmesi, ortaya çıkardığı kardiyovasküler risklerde önemli rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, Cd'un NOS

enzimleri ve NO üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. İn vitro bir çalışmada ortamdaki Cd'un, endotel hücreleri tarafından üretilen NO'yu inhibe ettiği (Kishimoto vd 1994), başka bir çalışmada ise kronik Cd maruziyeti sonrasında sıçanların plazma NO düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Skoczynska ve Martynowicz 2005). Cd'un bu etkilerini, endotel hücre membranını bozarak, membran üzerinde bulunan eNOS enzimini inhibe ederek oluşturduğu ileri srlmştir (Kishimoto vd 1994). Ayrıca, Cd'un inflamasyona neden olduğu ve bunun sonucunda, immün sistemde görevli hücreler olan makrofajlarda bulunan ve daha çok inflamatuvar süreçlerde rol alan iNOS enziminin aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (Ramirez ve Gimenez 2000). Dolayısıyla, artan bu NO seviyelerinin Cd toksisitesiyle ilişkili olabileceği ileri srlmştir. Ancak, iNOS inhibitörlerinin kullanılması Cd'un neden olduğu hepatotoksiteyi önlemede başarısız olmuştur (Harstad ve Klaassen 2002). Diğer yandan, NO donörlerinin Cd toksisitesini azalttığına dair bulgular da literatürde mevcuttur (Qu vd 2005). Sonuç olarak, Cd toksisitesinde NO'in rolü henüz aydınlatılamadıysa da bu bulgular, Cd'un NOS enzimi üzerindeki etkilerinin, NOS türlerine göre değişlik gösterdiğini düşündürmektedir.

İn vitro çalışmalarda kullanılan Cd dozları in vivo sistemlerde hücrelerin maruz kaldığı dozlarla uyumlu olmayabilir. İn vivo sistemlerde, Cd kan dolaşımına geçtikten sonra öncelikli olarak böbrek ve karaciğer tarafından biriktirilerek kandan uzaklaştırılır (Zalups 2000). Bu nedenle, in vivo sistemlerde endotel ve düz kas hücrelerinin maruz kaldığı dozlar, in vitro çalışmalarda kullanılan dozlardan muhtemelen daha dşktir. Buna göre, Cd'un in vitro çalışmalarda gösterilen etkileri, doz yksekligi nedeniyle açıkça ortaya çıkarken, in vivo sistemlerde bir takım kompensatuvar mekanizmaların devreye girmesi ve Cd'un kan dolaşımındaki konsantrasyonlarının organizmaya girdikten sonraki 1 saat içinde önemli düzeyde azalması (Zalups 2000), alışmamızda değişmeyen endotel hücre ölümünün ve NO seviyelerinin bir açıklaması olabilir. Bizim alışmamızda kullanılan 25 günlük 1 mg/kg dozdaki Cd protokolü, plazma NO seviyelerini etkilememiştir.

NO ve NO veren bileşiklerin doza bağımlı olarak ACE aktivitesini inhibe ettiği ve ayrıca ACE aktivitesindeki artışın NO salınımını azalttığı bildirilmiştir (Ackermann vd 1998). ACE anjiotensin I'i, anjiotensin II'ye dönüştürürken, aynı zamanda bradikinin de yıkar. Bradikinin, endotelden NO salınımını sağlayarak damarlarda

gevşemeye yol açar. ACE inhibitörlerinin endotelial fonksiyonları geliştirmesi, kısmi olarak azalan bradikinin yıkımı nedeniyle endotelden NO salınımının artmasına bağlıdır (Ackermann vd 1998). Bu bulgulara dayanarak, Cd'un NO salınımını bir yandan kendi direk etkisi ile arttırdığı, diğer yandan artan ACE aktivitesi nedeniyle NO yapımının baskılandığı ve belkide bu iki etkinin total sonucu olarak NO seviyelerinin değişmeden kaldığı varsayımında bulunulabilir. Ancak, NO ve ACE sistemleri arasındaki ilişki ve ilgili mekanizmanın aydınlatılabilmesi için daha ileri düzeyde çalışmalara gereksinim vardır.

Endotel hücreleri dışında kan yoluyla en çok Cd'a maruz kalan hücreler kan hücreleri ve dolayısıyla eritrositlerdir. Çalışmalar, alüminyum ve kurşun gibi bazı toksik metallerin eritrosit membran yapısını değiştirdiğini göstermiştir (Suwalsky vd 2003 ve 2004). Literatürde, Cd'un hemoreolojik parametreler üzerindeki etkisi hakkında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda, Cd eritrosit deformabilitesini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Eritrosit şekil değiştirme yeteneğini düzenleyen 3 faktör vardır. Bunlar: 1) Eritrosit geometrisi 2) Sitoplazmik viskozite 3) Eritrosit membranının reolojik özellikleri şeklinde sıralanabilir. İn vitro bir çalışmada, Cd'a maruz bırakılan eritrositlerin membran yapısının bozulduğu ve eritrositlerin bikonkav disk şeklinden ekinosit şekline dönüştükleri gösterilmiştir (Suwalsky vd 2004). Ayrıca Cd'un, 6.25 microM konsantrasyonda in vitro ortamda eritrositlerin Na/K ATPaz pompalarını inhibe ettiği de bildirilmiştir (Lijnen vd 1991). Cd'un bu etkilerini; hücrelerin membran fosfolipidleriyle etkileşmesi ve sonuçta lipid-protein yüzey değişikliklerine yol açarak iyon kanallarının aktivitesini etkilemesi yada direkt olarak membran proteinlerinin sülfidril, karboksil ve fosfat gruplarıyla reaksiyona girerek fonksiyonlarını değiştirmesi yoluyla oluşturabileceği düşünülmektedir (Suwalsky vd 2004). Aslında Cd dışında, alüminyum ve kurşun gibi metallerin de eritrosit fosfolipid membran yapısı üzerinde etkili olduğu bilinmekte (Suwalsky vd 2003 ve 2004) ve ayrıca alüminyum ve kurşunun eritrosit deformabilitesini azalttığı da yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Levander vd 1977, Turgut vd 2006). Diğer yandan, Cd hücrenin membran yapısı dışında, Na/K ATPaz aktivitesinde meydana getirdiği değişikliklerle de eritrosit hacmini değiştirerek hücrenin şekil değiştirme yeteneğini etkileyebilir, hücrenin yüzey alanı sabit kaldığı halde, hücre hacminde meydana gelen artış onun şekil değiştirme yeteneğini olumsuz etkiler (Katyukhin vd 1998). Bunlara ilaveten, Cd toksisitesinde hemoglobin ve total eritrosit sayısının düştüğü ve Cd'un anemiye neden olduğu gösterilmiştir (Ktapchinska

vd 2000, El-Demerdash vd 2004). Bu bulgular, eritrosit şekil değiştirme yeteneğinin azalmasıyla uyumludur. Çünkü eritrositlerin küçük damarlardan geçerken yeteri kadar şekil değiştirmemesi, onların dolaşımdaki ömürlerinin kısalmasına ve yıkımlarının artmasına yol açabilir.

Yapılan in vitro ęalıřmalar, NO'in eritrosit deformabilitesi üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur (Bor-Küçükataı vd 2002). Bu ęalıřmalara göre, eritrositlerin NO donörleri ile inkübasyonu sonucunda, NO dozuna bağlı olarak eritrosit deformabilitesi anlamlı şekilde artmaktadır. Cd'un NO salımlarını ve NOS enzim aktivitesini etkilediğine dair bulgular olmasına karşın, bizim araştırmamızda plazma NO seviyelerinde gruplar arasında bir değişiklik oluşmamıştır. Bu durum, en azından bizim ęalıřmamızdaki doz ve sürede Cd'un eritrosit deformabilitesi üzerindeki olumsuz etkilerinin mekanizmasında, NO'in önemli bir rolü olmadığını düşündürmektedir.

Ęalıřmamızda, düzenli egzersiz yapan hayvanlarda eritrosit deformabilitesinin, anlamlı düzeyde arttığı ve Cd'un neden olduğu eritrosit deformabilitesindeki azalmayı önlediği gösterilmiştir. Daha önce yapılan bazı ęalıřmalar da egzersizin eritrosit deformabilitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir (Ernst vd 1985 ve 1987). Egzersizin kan sirkülasyonunu arttırdığı ve buna bağlı olarak dolaşımda genç eritrosit sayısının da artışına neden olduğu ve ayrıca genç eritrositlerin şekil değiştirme yeteneklerinin, yaşlı olanlara göre daha yüksek olması nedeniyle, ölçülen deformabilite sonuçları düzenli egzersiz yapan kişilerde veya atletlerde daha yüksek bulunabilir (Muravyov vd 2002). Ayrıca, bazı ęalıřmalar egzersizin bundan bağımsız olarak eritrosit deformabilitesi üzerinde, eritrositlerin toplam su miktarını artırarak veya OEHK (Ortalama eritrosit hemoglobın konsantrasyonu) değerlerini düşürerek eritrosit deformabilitesi üzerinde olumlu etkiler ortaya ęıkarabileceęini göstermiştir (Ernst vd 1985, Peyreigne vd 1998). Daha önce de söz edildiği gibi, eritrosit sitoplazmik viskozitesi, eritrosit deformabilitesini etkileyen önemli etmenlerden biridir ve büyük oranda, hücre iği hemoglobın konsantrasyonlarına bağlıdır. Ęalıřmamızda, egzersizin Cd'un neden olduğu eritrosit deformabilitesindeki bozulmayı engellediğinin gösterilmiş olması ve Cd'un daha ziyade eritrosit membran yapısı üzerinde etkili olması, egzersizin eritrosit membranı üzerinde etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, Cd'un hücre hacmini düşürücü etkileri yanında, egzersizin OEHK düşürmesi, bu sonucu meydana getirmiş olabilir.

Düzenli egzersizin hemoreolojik yararlar sağlaması dışında, endotelial fonksiyonları geliştirdiği ve endotelial NO salınımını artırdığı bildirilmiştir (Higashi ve Yoshizumi 2002). Araştırmamızda, egzersiz yapan grupta plazma NO seviyelerinin sabit kalması, önceki çalışmalarda uygulanan egzersiz şiddet ve süresinin bizim çalışmamıza göre daha fazla olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, bizimle benzer egzersiz protokolünü uygulayan başka bir çalışmada egzersiz yapan grupta plazma NO miktarları bakımından bir fark saptanmamıştır (Kuru vd 2000).

Bu çalışmada, ölçülen diğer bir hemoreolojik parametre eritrosit agregasyonudur. Agregasyon indeksi (AI), eritrosit agregasyonunun ortaya çıkışı ve süresi hakkında bilgi veren parametredir. Çalışmamızda, sadece Cd grubunda, K grubuna göre AI' da anlamlı bir artış gözlenmiştir. Cd fosfolipidlerin fosfat gruplarına bağlanarak, eritrosit membranının biyolojik özelliklerini değiştirebilir (Suwalsky 2004a). Eritrositlerin agregasyonunda meydana gelen değişiklikler olasılıkla, eritrosit yüzey özelliklerindeki değişikliğe bağlıdır. Eritrosit deformabilitesi, agregasyonu, plazma viskozitesi ve hematokrit kan viskozitesini belirleyen faktörlerdir. Eritrosit agregasyonunun artışı kan viskozitesinin artmasına ve kapiller dolaşımın yetersizleşmesine neden olabilir. Ayrıca kan viskozitesinin artması, kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür (Ernst vd 1986, Bonithon-Kopp vd 1993).

Cd'un organizma için gerekli olan Zn, Cu, Fe gibi birçok eser element ile etkileştiği ve toksik etkisini bu elementlerin metabolizmasında meydana getirdiği değişikliklerle gösterebileceği ileri sürülmüştür. Bu etkileşimler, özellikle bu elementleri yapılarında bulduran enzimlerin aktivitelerinde meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkabilir. Cd +2 değerlikli bir metaldir ve yapısal olarak özellikle Zn'ya çok benzemektedir, bu nedenle Zn emilimi, taşınımı ve depolanmasında görev alan birçok proteine bağlanarak, Zn homeostasisini etkileyebilir. Nitekim bu konuda yapılan çok sayıda hayvan çalışması, Cd toksisitesinde karaciğer, böbrek, kemik, beyin ve testis dokularında Zn seviyelerinin değişmediği, azaldığı ve arttığı gibi çok çelişkili sonuçlar içermektedir (Bonner vd 1980, Liu vd 1994, Oishi vd 2000, Brzoska vd 2002). Fakat, literatürde özellikle Cd'un karaciğer ve böbrek dokusunda Zn seviyelerinin arttırdığını saptayan çalışmalar ağırlık kazanmıştır ve gene bu çalışmalardan bazıları bu durumun, kemik Zn konsantrasyonlarındaki düşüşle beraber ortaya çıktığını göstermiştir (Bonner

vd 1980, Mahaffey vd 1981, Oishi vd 2000, Brzoska vd 2000 ve 2002). Cd benzer şekilde Cu metabolizması üzerinde de etkilidir (Mahaffey vd 1981, Brzoska vd 2000 ve 2002). Cd özellikle karaciğer ve böbrekte Cu konsantrasyonlarını artırır ve bu artış konsantrasyonla doğrusal ilişkili gibi gözükmetedir (Brzoska vd 2000 ve 2002).

Zn ve Cu kanda albumine bağlı olarak taşınırken, dokularda MT'ye bağlı olarak depolanırlar. Cd'un, karaciğer ve böbrekte Cu ve Zn konsantrasyonlarını artırmasının, Cd'un bu dokularda birikerek MT sentezini tetiklemesi nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmiştir (Liu 1992, Brzoska 2000). MT, hücrede Zn ve Cu depolanmasını sağlayarak, bu elementlere bağlı biyolojik süreçlere Zn ve Cu vericisi olarak katılırken, aynı zamanda, Cd gibi toksik metallerle bağlanarak onların hücre içinde serbest kalmasını ve hücre molekülleriyle reaksiyona girmesini engelleyerek, Cd detoksifikasyonunu da sağlar (Liu vd 1994, Klassen vd 1999). Araştırmamızda, plazma Zn ve Cu seviyelerinin Cd grubunda anlamlı derecede artmış olması, bu elementlerin metabolizmasında bir takım değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Ayrıca Cd'un intestinal emiliminin büyük oranda duodenumda gerçekleşmesi ve Fe'nin de aynı bölgede emilmesi, bu iki metalin aynı taşıyıcı protein ile taşınabileceğini düşündürmüştür. DMT1 olarak bilinen enterositlerin luminal membranı üzerinde bulunan ve Fe emiliminden sorumlu olan proteinin Cd emiliminde de rolü olabileceğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Tallkvist vd 2001, Park vd 2002). Ortamda Cd gibi elementlerin bulunması durumunda, diğer elementler DMT1'e bağlanmak için Cd'la yarışır ve sonuçta Cd karaciğer, dalak ve serum Fe seviyelerini düşürür (Jurczuk vd 1997, Oishi vd 2000). Çalışmamızda, her iki Cd grubunda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak plazma Fe seviyeleri azalmıştır, bu azalma büyük oranda Fe emiliminin azalması ile ilişkilidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak araştırmamızda: (1) Cd, plazma ACE aktivitesini anlamlı düzeyde artırırken, aort ACE aktivitesini etkilememiştir, ACE aktivitesindeki artış, Cd'un ortaya çıkardığı kardiyovasküler risklerin bir nedeni olabilir. (2) Cd, eritrosit deformabilitesini anlamlı düzeyde azaltmış, egzersiz ise deformabilite üzerinde olumlu etkilere neden olmuş ve Cd'un neden olduğu olumsuz etkileri ortadan kaldırmıştır. Eritrosit agregasyonu bakımından sadece Cd grubunda anlamlı artış olmuştur. Bu bulgulara göre, Cd'un ortaya çıkardığı kardiyovasküler risklerde hemoreolojik değişikliklerin önemli rolü olabilir. (3) Endotel hücre ölümü bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (4) Plazma NO seviyeleri açısından gruplar arasında bir fark oluşmamıştır. Buna göre maruz bırakılan Cd dozu ve seçilen egzersiz protokolü, NO salınımlarını değiştirmemiştir. (5) Çalışmamızda ölçülen plazma Cu, Zn seviyeleri artarken, Fe seviyelerinin ise azaldığı bulunmuştur. Dolayısıyla, bu sonuçlar, Cd'un bu metallerin homeostasisi ve yapılarında bu elementleri içeren enzim aktiviteleri üzerinde etkileri olabileceğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

- [ACKERMANN, A.](#), [FERNANDEZ-ALFONSO, M. S.](#), [SANCHEZ DE ROJAS R.](#), [ORTEGA T.](#), [PAUL M.](#), [GONZALEZ C.](#) (1998). MODULATION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME BY NITRIC OXIDE. *BR. J. PHARMACOL.*, 124: 291-298
- AKDOĞAN, I., ADIGÜZEL, E., TURGUT, G., GENÇ, O., TUFAN, C. (2005). GRANULE CELL APOPTOSIS INDUCED BY OVERDOSE COPPER AND ETHANOL IS COUNTERBALANCED BY CO-INDUCED CELLULAR PROLIFERATION IN RAT DENTATE GYRUS. *TOHOKU. J. EXP. MED.*, 205: 171-175.
- Allen, K. G., Arthur, J. R., Morrice, P. C., Nicol, F., Mills, C. F. (1988). Copper deficiency and tissue glutathione concentration in the rat. *Proc. Soc. For. Exp. Biol.* 187: 38-43.
- Antonio, M.T., Corredor, L., Leret, M. L. (1999). Neurochemical changes in newborn rat's brain after gestational cadmium and lead exposure. *Toxicol. Lett.*, 104: 1-9.
- Arakawa, K. (1993). Hypertension and exercise. *Clin and Exper Hypertension.*, 15: 1171-1179
- Aydın, H. H., Çoker, C., Ersöz, B. (2001). In vivo interaction between cadmium and essential trace elements copper and zinc in rats. *Turk. J. Med. Sci.* 31: 127-129.
- BALARAMAN, R., GULATI, O. D., BHATT, J. D., RATHOD, S. P., HEMAVATHI, K. G. (1989) CADMIUM-INDUCED HYPERTENSION IN RATS. *PHARMACOLOGY.*, 38: 226-234.
- [BASTER, T.](#), [BASTER-BROOKS, C.](#) (2005). EXERCISE AND HYPERTENSION. *AUST. FAM. PHYSICIAN.*, 34: 419-424
- Blazka, M. E., Shaikh, Z. A. (1991). Differences in cadmium and mercury uptakes by hepatocytes: role of calcium channels. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 110: 355-363.
- Bonner, F. W., King, L. J., Parke, D.V. (1980). The effect of dietary cadmium on zinc, copper and iron levels in the bone of rats. *Toxicol. Lett.*, 5: 105-108.
- Boo, Y. C., Hwang, J., Sykes, M., Michell, B. J., Kemp, B. E., Lum, H., Jo, H. (2002). Shear stress stimulates phosphorylation of eNOS at Ser635 by a protein kinase A-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 283: 1819-1828.
- [BONITHON-KOPP, C.](#), [LEVENSON, J.](#), [SCARABIN, P. Y.](#), [GUILLANNEUF, M. T.](#), [KIRZIN, J. M.](#), [MALMEJAC, A.](#), [GUIZE, L.](#) (1993). LONGITUDINAL ASSOCIATIONS BETWEEN PLASMA VISCOSITY AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN A MIDDLE-AGED FRENCH POPULATION. *ATHEROSCLEROSIS.*, 104: 173-182.
- [BOR-KUCUKATAY, M.](#), [WENBY, R. B.](#), [MEISELMAN, H. J.](#), [BASKURT, O. K.](#) (2003). EFFECTS OF NITRIC OXIDE ON RED BLOOD CELL DEFORMABILITY. *AM. J. PHYSIOL. HEART. CIRC. PHYSIOL.* 284: 1577-1584.
- Bray, T. M., Bettger, W. J. (1990). The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic. Biol. Med.*, 8: 281-291.
- Bridges, C. C., Zalups, R. K. (2005). Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. (Review) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 204: 274-308.
- Brown, A., Halls, J. D., Taylor, A. (1986). Atomic spectrometry update-clinical materials, foods and beverages. *J. Anal. Atom. Spect.*, 1: 21-35.
- Bruckdorfer, R. (2005). The basics about nitric oxide. *Mol. Aspects. Med.*, 26: 3-31.

- Brzoska, M. M., Moniuszko-Jakoniuk, J. (2001). Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food. Chem. Toxicol.* 39: 967-980.
- Brzoska, M. M., Moniuszko-Jakoniuk, J., Jurczuk, M., Gaazyn-Sidorczuk, M. (2002). Cadmium turnover and changes of zinc and copper body status of rats continuously exposed to cadmium and ethanol. *Alcohol Alcohol.*, 37: 213-221.
- Buchet, J.P., Lauwerys, R., Roels, H., Bernard, A., Bruaux, P., Claeys, F., Ducoffre, G., de Plaen, P., Staessen, J., Amery, A., et al. (1990). Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, 336: 699-702.
- CAMBIEN, F. (1994).** THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE) GENETIC POLYMORPHISM: ITS RELATIONSHIP WITH PLASMA ACE LEVEL AND MYOCARDIAL INFARCTION. *CLIN. GENET.*, 46: 94-101
- CARROLL, R. E. (1966).** THE RELATIONSHIP OF CADMIUM IN THE AIR TO CARDIOVASCULAR DISEASE DEATH RATES. *JAMA.*, 198: 267-269.
- CHAMBERS, R. C., LAURENT, G. J., WESTERGREN-THORSSON, G. (1998).** CADMIUM INHIBITS PROTEOGLYCAN AND PROCOLLAGEN PRODUCTION BY CULTURED HUMAN LUNG FIBROBLASTS. *AM. J. RESPIR. CELL MOL. BIOL.*, 19, 498-506.
- Coates, D. (2003). Molecules in focus The angiotensin converting enzyme (ACE). *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 35: 769-773.
- Convertino, V. A., Brock, P. J., Keil, C., Bernauer, E. M., Greenleaf, J. E. (1980). Exercise training-induced hypervolemia: role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *J. App. Physiol. Respirat. Environ. Exercise. Physiol.*, 48: 665-669.
- Cushman, D. W., and Cheung, H.S. (1971). Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochem. Pharm.*, 20: 1637-1648
- Dunbar, C.C. (1992). The antihypertensive effects of exercise training. *NY, State, J. Med.*, 92: 250-255.
- Dunlap, W.M., James, G. I., Hume, D.M. (1974). Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann. Intern. Med.*, 80: 470-476.
- El-Demerdash, F. M., Yousef, M. I., Kedwany, F.S., Baghdadi, H. H. (2004). Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and beta-carotene. *Food, Chem, Toxicol.*, 42: 1563-1571.
- El-Sayed, M., Ali, N., El-sayed, A. Z. (2005). Hemorheology in exercise and training. *Sports, Med.*, 35: 649-670.
- Endo, T., Kimura, O., Hatakeyama, M., Takada, M., Sakata, M. (1997). Effects of zinc and copper on cadmium uptake by brush border membrane vesicles. *Toxicol. Lett.*, 91: 111-120.
- Ercal, N., Gurer-Orhan, H., Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr. Top. Med. Chem.*, 1: 529-539.
- Ernst, E. (1985). Changes in blood rheology produced by exercise. *J. Am. Med. Ass.*, 253: 2962-2963.
- ERNST, E., WEIHMAYR, T., SCHMID, M., BAUMANN, M., MATRAI, A. (1986).** CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND HEMORHEOLOGY. PHYSICAL FITNESS, STRESS AND OBESITY. *ATHEROSCLEROSIS.*, 59: 263-269.
- Ernst, E., Matrai, A. (1987). Regular physical exercise increases blood fluidity. *Rev. Port. Hemorreol.*, 1: 33-40.
- FLEMING, I. (2006).** SIGNALING BY THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME. *CIRC. RES.*, 98: 887-896.

Silinmiş: .
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [238]
Biçimlendirilmiş ... [239]
Biçimlendirilmiş ... [240]
Biçimlendirilmiş ... [241]
Silinmiş: .
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [242]
Biçimlendirilmiş ... [243]
Biçimlendirilmiş ... [244]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [245]
Silinmiş: , 1990
Biçimlendirilmiş ... [246]
Silinmiş: .
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [247]
Silinmiş: .
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [248]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [249]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [250]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [251]
Silinmiş: L
Biçimlendirilmiş ... [252]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [253]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [254]
Biçimlendirilmiş ... [255]
Biçimlendirilmiş ... [256]
Biçimlendirilmiş ... [257]
Biçimlendirilmiş ... [258]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [259]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [260]
Biçimlendirilmiş ... [261]
Biçimlendirilmiş ... [262]
Biçimlendirilmiş ... [263]
Biçimlendirilmiş ... [264]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [265]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [266]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [267]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [268]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [269]
Silinmiş: .
Biçimlendirilmiş ... [270]
Biçimlendirilmiş ... [271]
Biçimlendirilmiş ... [272]
Biçimlendirilmiş ... [273]

Francis, K. (1996). Physical activity in the prevention of cardiovascular disease. *Phys. Ther.* 76, 456-468.

FURCHGOTT, R. F, ZAWADZKI J. V.(1980). THE OBLIGATORY ROLE OF ENDOTHELIAL CELLS IN THE RELAXATION OF ARTERIAL SMOOTH MUSCLE BY ACETYLCHOLINE. *NATURE.*, 288: 373-376.

Fujiwara, Y., Watanabe, S., Kaji, T. (1998). Promotion of cultured vascular smooth muscle cell proliferation by low levels of cadmium. *Toxicol. Lett.* 94, 175-180.

Fujiwara, Y., Tsumura, N., Yamamoto, C., Kaji, T. (2002). Differential effects of cadmium on proteoglycan synthesis of arterial smooth muscle cells: increase in small dermatan sulfate proteoglycans, biglycan and decorin, in the extracellular matrix at low cell density. *Toxicology.* 1701: 89-101.

Goering, P. L., Klaassen, C.D. (1984). Zinc-induced tolerance to cadmium hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 74: 299-307.

Gupta, P., Kar, A. (1997). Role of testosterone in ameliorating the cadmium induced inhibition of thyroid function in adult male Mouse. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 58:422-428.

GUYTON, A. C., HALL, J. E.(2001). ARTER BASINCININ UZUN SÜRELİ DÜZENLENMESİ VE HİPERTANSİYONDA BÖBREKLERİN ROLÜ, TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY X. EDİSYON,(ÇAVŞOĞLU H) NOBEL TIP KİTAPEVLERİ S:196-210.

Hamilton, D., Valberg, L. (1974) Relationship between cadmium and iron absorption. *Am. J. Physiol.*, 227: 1033-1037.

Hamilton, T. C. (1975) Influence of anti-hypertensive drug treatment on vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.*, 54: 429-436.

Hardeman, M. R., Dobbe, J. G. G., Ince, C. (2001). The Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clin. Hemorheo. Microcirc.*, 25: 1-11.

HARTWIG, A. (1994). ROLE OF DNA REPAIR INHIBITION IN LEAD- AND CADMIUM-INDUCED GENOTOXICITY: A REVIEW. *ENVIRON. HEALTH PERSPECT.*, 102: 45-50.

HART, B. A., POTTS, R. J., WATKIN, R. D. (2001). CADMIUM ADAPTATION IN THE LUNG-A DOUBLE-EDGED SWORD? *TOXICOLOGY.*, 160: 65-70

HARSTAD, E. B., KLAASSEN, C. D. (2002). İNOS-NULL MİCE ARE NOT RESISTANT TO CADMIUM CHLORİDE-INDUCED HEPATOTOXICITY. *TOXICOLOGY.*, 175:30-39.

Hellstrom, L., Elinder, C. G., Dahlberg, B., Lundberg, M., Jarup, L., Persson, B., Axelson, O. (2001). Cadmium exposure and end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 38: 1001-1008.

Henson, M., Chedrese, J. (2004). Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. *The Society for Exp. Biol. Med.*, 4: 383-391.

Higashi, Y., Yoshizumi, M. (2004). Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Therapeutics*, 102: 87-96.

Horiguchi, H., Teranishi, H., Niya, K., Aoshima, K., Kato, T., Sakuragawa, N., Kasuya, M. (1994). Hypoproduction of erythropoietin contributes to anemia in chronic cadmium intoxication: clinical study on Itai-itai disease in Japan. *Arch. Toxicol.*, 68: 632-636.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Tümü Büyük

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş ... [274]

Biçimlendirilmiş ... [275]

Silinmiş: , 1997

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Tümü Büyük

Biçimlendirilmiş ... [276]

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [277]

Biçimlendirilmiş ... [278]

Silinmiş: 1975

Biçimlendirilmiş ... [279]

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [280]

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [281]

Biçimlendirilmiş ... [282]

Silinmiş: , 2001

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş ... [283]

Biçimlendirilmiş ... [284]

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [285]

Silinmiş: ,1994

Houtman, J. P. (1993). Prolonged low-level cadmium intake and atherosclerosis. *Sci. Total. Environ.*, 30: 31-36.

Jarup, L., Hellstrom, L., Alfven, T., Carlsson, M. D., Grubb, A., Persson, B., Pettersson, C., Spang, G., Schutz, A., Elinder, C. G. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup. Environ. Med.*, 57: 668-672.

Jarup, L. (2002). Cadmium overload and toxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 17, 35-39.

JURCZUK, M., BRZOSKA, M. M., GALAZYN-SIDORCZUK, M., MONIUSZKO-JAKONIUK, J. (1997). CHANGES IN THE LEVELS OF IRON IN SELECTED RAT TISSUES DEPENDING ON THE TIME OF EXPOSURE TO CADMIUM. *POL. J. ENVIRON. STUD.*, 6: 74-76.

Kaji, T., Mishima, A., Yamamoto, C., Sakamoto, M., Koizumi, F. (1992). Effect of cadmium on the monolayer maintenance of vascular endothelial cells in culture. *Toxicology.*, 71: 267-276.

Kaji, T., Suzuki, M., Yamamoto, C., Mishima, A., Sakamoto, M., Kozuka, H. (1995). Severe damage of cultured vascular endothelial cell monolayer after simultaneous exposure to cadmium and lead. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 28: 168-172.

Kanjaksha, G. (2006). Non haematological effects of iron deficiency - A perspective. *Ind. J. Med. Sci.*, 60: 30-37.

Katakai, K., Liu, J., Nakajima, K., Keefer, L. K., Waalkes, M. P. (2001). Nitric oxide induces metallothionein (MT) gene expression apparently by displacing zinc bound to MT. *Toxicol. Lett.*, 119: 103-108.

KATYUKHIN, L. N., KAZENNOV, A. M., MASLOVA, M. N., MATSKEVICH, Y. u. A. (1998) RHEOLOGIC PROPERTIES OF MAMMALIAN ERYTHROCYTES: RELATIONSHIP TO TRANSPORT ATPASE. *COMP. BIOCHEM. PHYSIOL. BIOCHEM. MOL. BIOL.*, 120: 493-498.

Kishimoto, T., Oguri, T., Ohno, M., Matsubara, K., Yamamoto, K., Tada, M. (1994). Effect of cadmium(CdCl₂) on cell proliferation and production EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells. *Arch. Toxicol.*, 68: 555-559.

KIRSCHVINK, N., VINCKE, G., FÉVEZ, L., ONCLINX, C., WIRTH, D., BELLEFLAMME, M., LOUIS, R., CATALDO, D., PECK, J. M., GUSTIN, P. (2005). REPEATED CADMIUM NEBULIZATIONS INDUCE PULMONARY MMP-2 AND MMP-9 PRODUCTION AND ENPHYSEMA IN RATS. *TOXICOLOGY.*, 211: 36-48.

KLASSEN, C. D., LIU, J., CHOUDHURI, S. (1999). METALLOTHIONEIN: AN INTRACELLULAR PROTEIN TO PROTECT AGAINST CADMIUM TOXICITY. *ANN. REV. PHARMACOL. TOXICOL.*, 39: 267-294.

Kobayashi, E., Okubo, Y., Suwazono, Y., Kide, T., Nishijo, M., Nakagawa, H., Nogawa, K. (2002). Influence of years engaged in agriculture and number of pregnancies and deliveries on mortality of inhabitants of the Jinzu River basin area, Japan. *Occup. Environ. Med.*, 59: 897-850.

Kotchen, T. A., Hartley, L. H., Rice, T. W., Mougey, E. H., Jones, L. G., Mason, J. W. (1971). Renin, norepinephrine, and epinephrine responses to graded exercise. *J App. Physiol.*, 31: 178-184.

Ktapchinska, B., Poprzeczki, S., Dolezych, B., Kimsa, E. (2000). Cadmium-induced changes in hematology and 2,3- DPG levels in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 64: 93-99.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş ... [286]

Silinmiş: , 2000

Biçimlendirilmiş ... [287]

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Tümü Büyük

Biçimlendirilmiş ... [288]

Silinmiş: .

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [289]

Silinmiş: .

Silinmiş: .

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş ... [290]

Biçimlendirilmiş ... [291]

Biçimlendirilmiş ... [292]

Biçimlendirilmiş ... [293]

Biçimlendirilmiş: HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [294]

Biçimlendirilmiş ... [295]

Silinmiş: , 2001

Biçimlendirilmiş ... [296]

Silinmiş: , 1994

Biçimlendirilmiş ... [297]

Biçimlendirilmiş ... [298]

Silinmiş: , 2000

- Kuhnert, B. R., Kuhnert, P. M., Debanne, S., Williams, T. G. (1987), The relationship between placental cadmium, zinc and birth weight in pregnant women who smoke. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 157: 1247-1251.
- Kuru, O., Şentürk, Ü., Demir, N., Yesilkaya, A., Ergüler, G., Erkilic, M. (2002). Effects of exercise on blood pressure in rats with chronic NOS inhibition. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 87: 134-140.
- Lafuente, A., Esquifino, A. I. (1999). Cadmium effects on hypothalamic activity and pituitary hormone secretion in the male. *Toxicol. Lett.*, 110: 209-218.
- Letcher, R. L., Pickering, T. G., Chien, S., Laragh, J. H. (1981). Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects. *Clin. Cardiol.*, 4: 172-179.
- Leeuwenburg, C., Heinecke, J. W. (2001). Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr. Med. Chem.*, 8: 829-838.
- Leeuwenburg, C., Hansen, P. A., Holloszy, J. O., Heinecke, J. W. (1999). *Am. J. Physiol.*, 276: 128-135.
- LEVANDER, O. A., MORRIS, V. C., FERRETTI, R. J. (1977). FILTERABILITY OF ERYTHROCYTES FROM VITAMIN E-DEFICIENT LEAD-POISONED RATS. *J. NUTR.*, 107: 363-372.**
- LIU, X. Y., JIN, T. Y., NODBERG, G. F., RANNAR, S., SJOSTROM, M., ZHOU, Y. (1992). A MULTIVARIATE STUDY OF PROTECTIVE EFFECTS OF ZN AND CU AGAINST NEPHROTOXICITY INDUCED BY CADMIUM METALLOTHIONEIN IN RATS. *TOXICOL APPL. PHARMACOL.*, 114: 239-245.**
- LIU, X. Y., JIN, T. Y., NODBERG, G. F., SJOSTROM, M., ZHOU, Y. (1994). INFLUENCE OF ZINC AND COPPER ADMINISTRATION ON METAL DISPOSITION IN RATS WITH CADMIUM-METALLOTHIONEIN-INDUCED NEPHROTOXICITY. *TOXICOL APPL. PHARMOCOL.* 126: 84-90.**
- Lowe, G. D. O., Smith, W. C. S., Tunstall-Podeo, H., Crombie, E. K., Lenni, S. E., Anderson, J., Barbenel, J. C. (1988). Cardiovascular risk and hemorheology. *Clin. Hemorheol.*, 8: 517-524.
- LIJNEN, P., STAESSEN, J., FAGARD, R., AMERY, A. (1991). EFFECT OF CADMIUM ON TRANSMEMBRANE NA+ AND K+ TRANSPORT SYSTEMS IN HUMAN ERYTHROCYTES. *BR. J. IND. MED.*, 48: 392-398.**
- Lloyd-Jones, D. M., Bloch, K. (1996). The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu. Rev. Med.*, 47: 365-367.
- Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L., Randell, R. J. (1953), Protein measurement with folin-phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193: 265-275.
- Marzinzig, M., Nussler, A. K., Stadler, J., Marzinzig, E., Barthlen, W., Nussler, N. C., Beger, H. G., Morris, S. M., Brückner, U. B. (1997). Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate and S-nitrodothiols. *Nitric Oxide*, 1: 177-189.
- MAHAFFEY, K. R., CAPAR, S. G., GLADEN, B. C., FOWLER, B. A. (1981). CONCURRENT EXPOSURE TO LEAD, CADMIUM AND ARSENIC. EFFECT ON TOXICITY AND TISSUE METAL CONCENTRATIONS IN THE RAT. *J. LAB. CLIN. MED.*, 98: 463-481.**
- Melin, B. J. P., Eclache, G., Gelen, G., Annat, A., Allevard, A. M., Jarsaillon, E., Zebidi, A., Legros, J. J., Gharib, C. (1980). Plasma AVP, neurophysin, renin activity, and aldosterone during submaximal exercise performed until exhaustion in trained and untrained men. *Eur. J. App. Physiol, Occup. Physiol.*, 44: 141-151.

Biçimlendirilmiş	...	[299]
Silinmiş:		
Silinmiş:		
Silinmiş:		
Silinmiş:		
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[300]
Biçimlendirilmiş	...	[301]
Biçimlendirilmiş	...	[302]
Biçimlendirilmiş	...	[303]
Biçimlendirilmiş	...	[304]
Biçimlendirilmiş	...	[305]
Biçimlendirilmiş	...	[306]
Biçimlendirilmiş	...	[307]
Biçimlendirilmiş	...	[308]
Silinmiş:	75, 1996	
Biçimlendirilmiş	...	[309]
Silinmiş:		
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[310]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[311]
Biçimlendirilmiş	...	[312]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[313]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[314]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[315]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[316]
Biçimlendirilmiş	...	[317]
Biçimlendirilmiş	...	[318]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[319]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[320]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[321]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[322]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[323]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[324]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[325]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[326]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[327]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[328]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[329]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[330]
Biçimlendirilmiş	...	[331]
Biçimlendirilmiş	...	[332]
Biçimlendirilmiş	...	[333]
Biçimlendirilmiş	...	[334]
Biçimlendirilmiş	...	[335]

MENDEZ-ARMENTA, M., VILLEDA-HERNANDEZ, J., BARROSO-MOGUEL, R., NAVA-RUIZ, C., JIMENEZ-CAPDEVILLE, M. E., RIOS, C. (2003). BRAIN REGIONAL LIPID PEROXIDATION AND METALLOTHIONEIN LEVELS OF DEVELOPING RATS EXPOSED TO CADMIUM AND DEXAMETHASONE. *TOXICOL. LETT.*, 144: 151-157

Meplan, C., Mann, K., Hainaut, P. (1999). Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J. Biol. Chem.*, 274:31663-31670.

Milledge, J. S., Catley, D. M. (1982). Renin, aldosterone, and converting enzyme during exercise and acute hypoxia in humans. *J. App. Physiol.*, 52: 320-323.

Minami, A., Takeda, A., Nishibaba, D., Takefuta, S., Oku, N. (2001). Cadmium toxicity in synaptic neurotransmission in the brain. *Brain Res.*, 894:336-339.

Misra, R. R., Smith, G. T., Waalkes, M. P. (1998). Evaluation of the direct genotoxic potential of cadmium in four different rodent cell lines. *Toxicology.*, 126:103-114.

Montani, J. P., VanVliet, B. N. (2004). General Physiology and Pathophysiology of the Renin-Angiotensin System. In: *Handbook of Experimental Pharmacology, Volume 163/1: Angiotensin* (Editors: Thomas Unger and Bernward A. Scholkens). *Springer Verlag*, pp. 3-29.

Morris, J. N., Heady, P. A., et al. (1953) Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet.*, 265:1111-1120.

MURAVYOV, A. V., GRAYGIN, S. V., EREMİN, N. N., ET AL. (2002) THE MICRORHEOLOGICAL BEHAVIOUR OF YOUNG AND OLD RED BLOOD CELLS IN ATHLETES. *CLIN. HEMORHEOL. MICROCIRC.*, 26:183-188.

Nishi, Y. (1996). Zinc and growth. *J. Am. Nutr.*, 15: 340-344.

OISHI, S., NAKAGAVA, J. I., ANDO, M. (2000) EFFECTS OF CADMIUM ADMINISTRATION ON THE ENDOGENOUS METAL BALANCE IN RATS. *BÍOL. TRACE. ELEM. RES.*, 76: 257-278.

Özdem, S. S., Ögütman, Ç. (1999). The effects of short-term nifedipine treatment on responsiveness of aortic rings of cadmium-hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.*, 21: 423-440.

PAKSY, K., RAJCZY, K., FORGA'CS, Z., LAZAR, P., BERNARD, A., GATI, I., KAALI, G. S. (1997). EFFECT OF CADMIUM ON MORPHOLOGY AND STEROİDOGENESIS OF CULTURED HUMAN OVARIAN GRANULOSA CELLS. *J. APPL. TOXICOL.*, 17: 321-327.

PARK, J. D., CHERRINGTON, N. J., KLAASSEN, C. D. (2002). INTESTINAL ABSORPTION OF CADMIUM IS ASSOCIATED WITH DIVALENT METAL TRANSPORTER 1 IN RATS. *TOXICOL. SCI.*, 68: 288-294.

Patrick, L. (2003). Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Altern. Med. Rev.*, 8: 106-128.

Perry, H. M. Jr., Erlanger, M., Perry, E. F. (1977). Elevated systolic pressure following chronic low-level cadmium feeding. *Am. J. Physiol.*, 232: 114-121.

PEYREİGNE, C., BOUIX, D., MICALLEF, J. P., ET AL. (1998). EXERCISE-INDUCED GROWTH HORMONE SECRETION AND HEMORHEOLOGY DURING EXERCISE IN ELITE ATHLETES. *CLIN. HEMORHEOL.*, 19: 169-176.

Pulido, M. D., Parrish, A. R. (2003). Metal-induced apoptosis: mechanisms. *Mutat. Res.*, 533:227-241.

Puri, V. N. (1992). Acute effects of cadmium on the renin angiotensin system in rats. *Biochem. Pharmacol.*, 44: 187-188.

Biçimlendirilmiş	...	[337]
Biçimlendirilmiş	...	[338]
Biçimlendirilmiş	...	[339]
Biçimlendirilmiş	...	[340]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[341]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[342]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[343]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[344]
Biçimlendirilmiş	...	[345]
Biçimlendirilmiş	...	[346]
Biçimlendirilmiş	...	[347]
Biçimlendirilmiş	...	[348]
Biçimlendirilmiş	...	[349]
Silinmiş:	2004	
Biçimlendirilmiş	...	[350]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[351]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[352]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[353]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[354]
Biçimlendirilmiş	...	[355]
Biçimlendirilmiş	...	[356]
Biçimlendirilmiş	...	[357]
Biçimlendirilmiş	...	[358]
Biçimlendirilmiş	...	[359]
Biçimlendirilmiş	...	[360]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[361]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[362]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[363]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[364]
Biçimlendirilmiş	...	[365]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[366]
Silinmiş:		
Biçimlendirilmiş	...	[367]
Biçimlendirilmiş	...	[368]
Biçimlendirilmiş	...	[369]
Biçimlendirilmiş	...	[370]

- PURI, V. N., TANDON, V. (1997). EFFECT OF REPEATED ADMINISTRATION OF CADMIUM, CAPTOPRIL AND ITS COMBINATION ON PLASMA RENIN ACTIVITY IN RATS. *PHARMACOL. RES.*, 36: 411-414.
- RAMÍREZ, D. C., GÍMENEZ, M. S. (2000). VARIED PROTOCOLS OF CADMIUM EXPOSURE PRODUCE DIFFERENT EFFECTS ON NITRIC OXIDE PRODUCTION IN MACROPHAGES. *TOXICOLOGY*, 146:61-72.
- REEVES, P. G., O'DELL, B. L. (1986). EFFECTS OF DIETARY ZINC DEPRIVATION ON THE ACTIVITY OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN SERUM OF RATS AND GUINEA PIGS. *J. NUTR.*, 116: 128-134.
- REVÍS, N. W., ZINSMEISTER, A. R., BULL, R. (1981). ATHEROSCLEROSIS AND HYPERTENSION INDUCTION BY LEAD AND CADMIUM IONS: AN EFFECT PREVENTED BY CALCIUM ION. *PROC. NATL. ACAD. SCI.*, 78: 6494-6498.
- Ross, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 29: 801-809.
- Roe, M. W., Hepler, J. R., Harden, T. K., Herman, B. (1989). Platelet-derived growth factor and angiotensin II cause increases in cytosolic free calcium by different mechanisms in vascular smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.*, 139: 100-108.
- Qu, W., Liu, J., Fuquay, R., Shimoda, R., Sakurai, T., Saavedra, J. E., Keefer, L. K., Waalkes, M. (2005). The nitric oxide prodrug V-PYRRO/NO, protects against cadmium toxicity and apoptosis at the cellular level. *Nitric Oxide*, 12: 114-120.
- Ribeiro, M. O., Antunes, A., Nucci, G., Lovisolo, S. M., Zatz, R. (1992). Chronic inhibition of nitric oxide synthesis-A new model of arterial hypertension. *Hypertension*, 20: 298-303.
- Satarug, S., Baker, J. R., Urbenjapol, S., Haswell-Elkins, M., Reilly, P. E. B., Williams, D. J., Moore, M. R. (2003). A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol. Lett.*, 137: 65-83.
- Satarug, S., Moore, M. R. (2004). Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ. Health Perspect.*, 112: 1099-1103.
- Satarug, S., Nishijo, M., Ujjiin, P., Vanavanitkun, Y., Moore, M. R. (2005). Cadmium-induced nephropathy in the development of high blood pressure. *Toxicol. Lett.*, 157: 57-68.
- Sato, M., Kondoh, M. (2002). Recent studies on metallothionein: Protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku, J. Exp. Med.*, 196: 9-22.
- Sato, M., Koyama, H., Kaji, T., Kito, H., Tohyama, C. (2002). Perspectives on cadmium toxicity research. *Tohoku, J. Exp. Med.*, 196: 23-32.
- Shinde, U. A., Mehta, A. A., Goyal, R. K. (2000). Nitric oxide :A molecule of milenium. (Review) *Indian J. Exp. Biol.*, 38: 201-210.
- Shigematsu, I. (1984) The epidemiological approach to cadmium pollution in Japan. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 13:231-236
- SHUKLA, A., SHUKLA, G. S., SRIMAL, R. C. (1996). CADMIUM-INDUCED ALTERATIONS IN BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEABILITY AND ITS POSSIBLE CORRELATION WITH DECREASED MICROVESSEL ANTIOXIDANT POTENTIAL IN RAT. *HUM. EXP. TOXICOL.*, 15: 400-405.
- SKOCZYNSKA, A., MARTYNOWICZ, H. (2005). THE IMPACT OF SUBCHRONIC CADMIUM POISONING ON THE VASCULAR EFFECT OF NITRIC OXIDE IN RATS. *HUM EXP TOXICOL.*, 24: 353-361.

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Biçimlendirilmiş ... [371]

Biçimlendirilmiş: İki Yana
Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, Asılı: 0,63 cm, Madde işaretleri veya numaralandırma yok

Biçimlendirilmiş ... [372]

Biçimlendirilmiş ... [373]

Biçimlendirilmiş ... [374]

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [375]

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş ... [376]

Biçimlendirilmiş ... [377]

Biçimlendirilmiş ... [378]

Biçimlendirilmiş ... [379]

Biçimlendirilmiş ... [380]

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Tümü Büyük Harf

Biçimlendirilmiş: Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Tümü Büyük Harf

- Solomons, N. W. (1985). Biochemical, metabolic, and clinical role of copper in human nutrition. *J. Am. Coll. Nutr.*, 4: 83-105.
- Stayner, L., Smith, R., Thun, M., Schnorr, T., Lemen, R. (1992). A quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *IARC, Sci. Publ.*, 118: 447-455.
- STAESSEN, J. A., KUZNETSOVA, T., ROELS, H. A., EMELIANO, V. D., FAGARD, R. (2000) EXPOSURE TO CADMIUM AND CONVENTIONAL AND AMBULATORY BLOOD PRESSURES IN A PROSPECTIVE POPULATION STUDY. PUBLIC HEALTH AND ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO CADMIUM STUDY GROUP. *AM. J. HYPERTENS.*, 13:146-156.
- Suwalsky, M., Villena, F., Norris, B., Cuevas, F., Sotomayor, C. P. (2004). Cadmium-induced changes in the membrane of human erythrocytes and molecular models. *J. Inorg. Biochem.*, 98: 1061-1066.
- SUWALSKY, M., NORRIS, B., VILLENA, F., CUEVAS, F., SOTOMAYOR, P., ZATTA, P. (2004A) ALUMINUM FLUORIDE AFFECTS THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF CELL MEMBRANES. *FOOD. CHEM. TOXICOL.*, 42: 925-933.
- SUWALSKY, M., VILLENA, F., NORRIS, B., CUEVAS, Y. F., SOTOMAYOR, C. P., ZATTA, P. (2003) EFFECTS OF LEAD ON THE HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE AND MOLECULAR MODELS. *J. INORG. BIOCHEM.*, 97: 308-313.
- TALLKVIST, J., BOWLUS, C. L., LONNERDAL, B. (2001). DMT1 GENE EXPRESSION AND CADMIUM ABSORPTION IN HUMAN ABSORPTIVE ENTEROCYTES. *TOXICOL. LETT.*, 122: 171- 177.
- Takeshita, S., Inoue, N., Ueyama, T., Kawashima, S., Yokoyama, M. (2000). Shear stress enhances glutathione peroxidase expression in endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 273: 66-71.
- TREASURE, C. B., ALEXANDER, R. W. (1993). THE DYSFUNCTIONAL ENDOTHELIUM IN HEART FAILURE. *J. AM. COLL. CARDIOL.*, 22: 129-134.
- Tsukahara, T., Ezaki, T., Moriguchi, J., Furuki, K., Fukui, Y., Ukai, H., Okamoto, S., Sakurai, H., Ikeda, M. (2003). No significant effect of iron deficiency on cadmium body burden or kidney dysfunction among women in the general population in Japan. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.*, 76: 275-281.
- Tsuritani, I., Honda, R., Ishizaki, M., Yamada, Y., Kido, T., Nogawa, K. (1992). Impairment of vitamin D metabolism due to environmental cadmium exposure, and possible relevance to sex-related differences in vulnerability to the bone damage. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 37: 519-533.
- TURGUT, S., BOR-KUCUKATAY, M., EMMUNGİL, G., ATSAK, P., TURGUT, G. (2006). THE EFFECTS OF LOW DOSE ALUMINUM ON HEMORHEOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN RATS. *ARCH. TOXICOL.*, IN PRESS.
- Waalkes, M. P., Rehm, S., Riggs, C. W., Bare, R. M., Devor, D. E., Poirier, L. A., Wenk, M. L., Henneman, J. R., Balaschak, M. S. (1988). Cadmium carcinogenesis in the male Wistar rats: dose-response analysis of tumor induction in the prostate and testes and at the injection site. *Cancer, Res.*, 48: 4656-4663.
- Waisberg, M., Joseph, P., Hale, B., Beyersmann, D. (2003). Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, 192: 95-117.
- Wannamethee, S. G., Shaper, A. G. (2001). Physical activity in the prevention of cardiovascular disease. *Sports, Med.*, 31: 101-114.

Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [381]
Silinmiş :
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [382]
Biçimlendirilmiş ... [383]
Biçimlendirilmiş ... [384]
Biçimlendirilmiş ... [385]
Biçimlendirilmiş ... [386]
Biçimlendirilmiş ... [387]
Biçimlendirilmiş ... [388]
Biçimlendirilmiş ... [389]
Biçimlendirilmiş ... [390]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [391]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [392]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [393]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [394]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [395]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [396]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [397]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [398]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [399]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [400]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [401]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [402]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [403]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [404]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [405]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [406]
Biçimlendirilmiş ... [407]
Biçimlendirilmiş ... [408]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [409]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [410]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [411]
Silinmiş :
Biçimlendirilmiş ... [412]

Warburton, D. E. R., Nicol, C. W., Bredin, S. S. D. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 174: 801-809.

WHO (World Health Organization) (1992). *Environmental Health Criteria*, 134, IPCS, Geneva.

Web 1: <http://www.bookrags.com/sciences/biology/cadmium-enve-01.html>

Web 2: <http://www.cadmium.org/>

Web 3: <http://www.vanderkrogt.net/elements/elem/cd.html>

Yalçın, O., Erman, A., Muratlı, S., Bor-kucukatay, M., Baskurt, O. K. (2003). Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J. Appl. Physiol.*, 94: 997-1002.

VARLET-MARIE, E., GAUDARD, A., MERCIER, J., ET AL. (2003). IS FEELING OF HEAVY LEGS IN OVERTRAINED ATHLETES RELATED TO IMPAIRED HEMORHEOLOGY? *CLIN. HEMORHEOL. MICROCIRC.*, 28: 151-159.

ZALUPS, R. K. (2000). EVIDENCE FOR BASOLATERAL UPTAKE OF CADMIUM IN THE KIDNEYS OF RATS. *TOXICOL. APPL. PHARMACOL.*, 164: 15– 23.

Silinmiş: .

Silinmiş: .

Silinmiş: .

Silinmiş: .

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Silinmiş: .

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

Biçimlendirilmiş: HTML Cite,
Yazı tipi: 12 nk

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KADMİYUMUN KAYNAKLARI ,TOKSİSİTESİ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM
ÜZERİNE ETKİLERİ**

SEMİNER

Biyolog

Piray ATSAK

DENİZLİ-2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa 18: [2] Silinmiş

piray

09.11.2005 11:08:00

Hipertansiyon

Tanımı ve Etyolojisi

Kadmiyum Hipertansiyonunda Mekanizmalar

Renin-Anjiotensin Sisteminin Rolü

Damar Yapısı ve NOS enziminin Rolü

Sempatik Sinir Sisteminin Rolü

Kalsiyum Kanallarının Rolü

Sayfa 18: [3] Biçimlendirilmiş

PİRAY ATSAK

06.03.2006 22:42:00

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 18: [4] Silinmiş

piray

09.11.2005 11:30:00

İÇİNDEKİLER

1.

Sayfa 18: [5] Silinmiş

piray

09.11.2005 11:30:00

Giriş

Kadmiyum

Sayfa 18: [6] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil		
Sayfa 18: [6] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [7] Silinmiş	tıp	01.11.2005 10:40:00

1.6. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sayfa 18: [8] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
------------------------	-------	---------------------

2 Hipertansiyon

2.1.Tanımı ve Etyolojisi

2.2.Kadmiyum Hipertansiyonunda Mekanizmalar

Sayfa 18: [9] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:03:00
------------------------	-------	---------------------

Kadmiyumun Keşfi ve Kimyasal Özellikleri

Sayfa 18: [10] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

Kadmiyuma Maruziyet Yolları

Sayfa 18: [11] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Tümü Büyük Harf

Sayfa 18: [11] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Tümü Büyük Harf

Sayfa 18: [12] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: Kalın Değil

Sayfa 18: [13] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

1.1.

Sayfa 18: [14] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

1.2.

Sayfa 18: [15] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

1.3.

Sayfa 18: [16] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: Kalın Değil

Sayfa 18: [17] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

1.4.

Sayfa 18: [18] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

Kadmiyum Metabolizması ve Toksikitesi

Sayfa 18: [19] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

1.5.

Sayfa 18: [20] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00
-------------------------	-------	---------------------

Sistemik Etkileri

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sayfa 18: [21] Silinmiş piray 09.11.2005 11:30:00

2.2.1. Renin-Anjiotensin Sisteminin Rolü

2.2.2. Damar Yapısı ve NOS enziminin Rolü

2.2.3. Sempatik Sinir Sisteminin Rolü

2.2.4. Kalsiyum Kanallarının Rolü

Sayfa 18: [22] Silinmiş piray 09.11.2005 11:15:00

Tedavisi

Egzersiz ve Hipertansiyon

Sayfa 18: [23] Silinmiş piray 09.11.2005 11:30:00

3. Egzersiz ve Hipertansiyon

Sayfa 18: [24] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:42:00

Yazı tipi: İtalik

Sayfa 18: [25] Silinmiş piray 09.11.2005 11:30:00

Sayfa 18: [26] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:42:00

Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil, İtalik

Sayfa 18: [27] Silinmiş piray 09.11.2005 11:30:00

Sayfa 18: [28] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Tümü Büyük Harf		
Sayfa 18: [29] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [30] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:30:00

Sayfa 18: [31] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil, Tümü Büyük Harf

Sayfa 18: [32] Silinmiş

piray

09.11.2005 11:30:00

GİRİŞ

Kadmiyum 1940' lı yıllardan beri endüstride geniş kullanım alanına sahip, canlılar üzerinde toksik etkileri olan çevresel bir kirleticidir (1,2). Bugün insanlar ve hayvanlar üzerinde ki bir çok toksik etkisi gösterilmiş ve etki mekanizmaları ise açıklanmıştır. Diğer yandan önemli etkilerinden biri de kan basıncını arttırmasıdır fakat bu etkiyi hangi mekanizma ile ortaya çıkardığı bilinmemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda Renin-Anjiotensin sistemi, endotel yapısı ve Nitrik Oksit, sempatik sinir sisteminin ve kalsiyum kanallarının kadmiyum hipertansiyonunun mekanizmasında rol alabileceği ileri sürülmüştür.

Sistemik kan basıncındaki kalıcı yükselmeler olarak bilinen hipertansiyon hastalığı, geniş popülasyonları tehdit eden bir hastalıktır. Hipertansiyon hastalarının sadece %5-10'luk diliminin hastalık nedeni tam olarak bilinmektedir. Geriye kalan hasta grubu esansiyel hipertansiyon olarak tanımlanmış, açıklanamayan nedenlerle ortaya çıkan hipertansiyon grubuna dahildir. Özellikle esansiyel hipertansiyonlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, orta şiddette ,düzenli olarak yapılan egzersizin, kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir.

Sayfa 18: [33] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Tümü Büyük Harf		
Sayfa 18: [33] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil		
Sayfa 18: [33] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 18: [33] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 18: [33] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 18: [33] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil		
Sayfa 18: [34] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [35] Silinmiş	PİRAY ATSAK	07.01.2006 21:47:00

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı

EGZERSİZ YAPAN SIÇANLARDA KADMIYUMUN BAZI PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİLERİ

Piray ATSAK

Yüksek Lisans Tezi

DENİZLİ-2006

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkı ve yardımlarından dolayı, Sayın **Yrd.Doç.Dr.Sabahat Turgut** a, **Doç.Dr.Çevik Tufan** a, **Yrd.Doç.Dr. Melek Bor-Küçükataay** 'a, fikir, bilgi ve bilimsel tecrübelerini benimle paylaşan danışman hocam **Doç.Dr.Günfer Turgut** a, ayrıca benimle beraber bu çalışmaya verdiği emek ve destek nedeniyle yeri doldurulamayacak hocam **Yrd. Doç.Dr. Nedim Karagenc** e ve maddi, manevi desteğiyle her zaman yanımda olan aileme gönülden teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

GENEL BİLGİLER

Kadmiyum

Kadmiyumun Keşfi ve Kimyasal Özellikleri

Kadmiyum Kaynakları

Kadmiyuma Maruziyet Yolları

Kadmiyum Metabolizması ve Toksisitesi

Sistemik Etkileri

Üriner Sistem ;Üzerine Etkileri

Endokrin ve Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Hareket Sistemi Üzerine Etkileri

Hematolojik ve Hemoreolojik Etkileri

Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Hipertansiyon

Tanımı ve Etiyolojisi

Esansiyel Hipertansiyon

Sekonder Hipertansiyon

Hipertansiyonun Tedavisi

Kadmiyum Hipertansiyonunda Mekanizmalar

Renin-Anjiotensin Sisteminin Rolü

Damar Yapısı ve NOS enziminin Rolü

Sempatik Sinir Sisteminin Rolü

Kalsiyum Kanallarının Rolü

Egzersiz ve Hipertansiyon

GEREÇ VE YÖNTEMLER

BULGULAR

TARTIŖMA

KAYNAKLAR

ÖZGEÇMİŖ

KISALTMALAR

ACE

ACTH

AKB

DMT1

GH

HDL

IARC

JECFA

LDL

L-NAME

MT

NE

NO

NOS

ROS

TPD

TSH

WHO

GİRİŞ

Kadmiyum 1940' lı yıllardan beri endüstride geniş kullanım alanına sahip, canlılar üzerinde toksik etkileri olan çevresel bir kirleticidir (1,2). Kadmiyumun mesleki ve çevresel maruziyetinin yaygınlığı, bu metal üzerine yapılan çalışma sayısının fazla olmasının nedenidir. Bugün insan ve hayvanlar üzerindeki bir çok toksik etkisi gösterilmiş fakat etki mekanizmaları henüz tamamiyle aydınlatılmamıştır. Bir çok sistem üzerinde olumsuz etkileri gösterilen kadmiyum metalinin, en önemli etkilerinden biri de kardiyovasküler sistem üzerinedir. Bazı insan ve hayvan çalışmalarında kadmiyum maruziyetinin hipertansiyon, ateroskleroz gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışı açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Son dönemde popüler olarak çalışılan bir konu ise kadmiyumun vasküler etkileridir. Yapılan hücre kültürü çalışmaları kadmiyumun damar yapısını bozabileceğini ileri sürerken, literatürde in vivo olarak damar yapısı üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca kadmiyumun hipertansiyon, ateroskleroz gibi hastalıkları hangi mekanizma yoluyla ortaya çıkardığı bugün hala daha bilinmemektedir. Diğer yandan bir çok kardiyovasküler hastalık ile hemoreolojik bozuklukların eş zamanlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Buna göre kadmiyumun hemoreolojik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması, kadmiyumun kardiyovasküler etkileri üzerine aydınlatıcı bilgiler sağlayabilir.

Ortaya çıkan bir çok kardiyovasküler hastalıkta bozulan damar yapısı önemli bir nedendir, özellikle endotel hücre tabakasının hasarlanması ateroskleroz ve hipertansiyon gibi hastalıkların gelişimine önemli oranda katkıda bulunabilir. Endotelde, Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından oluşturulan Nitrik Oksit (NO), damar düz kasının gevşemesini sağlayarak, damarlarda vazodilatasyona neden olur. Bu fizyolojik fonksiyonun bozulması durumunda yada deneysel olarak NOS enzim inhibitörlerinin verilmesiyle NO üretiminin engellenmesi, hipertansiyon oluşumuna neden olur.

Egzersiz kardiyovasküler sistem başta olmak üzere solunum, endokrin, sinir, kas ve hareket sistemi gibi bir çok sistem üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler etkileri açısından en iyi bilinen etkisi, bozulmuş endotel fonksiyonların geri kazandırılmasını sağlamasıdır. Bunun sonucunda kan basıncında düşmeyle beraber ayrıca sağlıklı damar yapısının devamını sağlar.

Çalışmamızın amacı kadmiyumun, hemoreolojik parametreler ve endotel üzerine etkilerini araştırmak, bu etkilerin fiziksel antreman ile değişimini incelemek, diğer yandan kadmiyumun diğer bazı elementlerin metabolizmasını nasıl etkilediğini ortaya koymaktır.

Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 18: [36] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00

Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik

Sayfa 18: [37] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Madde işaretleri veya numaralandırma yok, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 18: [38] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 18: [39] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Madde işaretleri veya numaralandırma yok, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 18: [40] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 18: [40] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 18: [41] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 19: [42] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Madde işaretleri veya numaralandırma yok, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 19: [43] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 19: [44] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [45] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [46] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 19: [46] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 19: [47] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk, Altı Çizili

Sayfa 19: [47] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk, Altı Çizili		
Sayfa 19: [47] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk, Altı Çizili		
Sayfa 19: [48] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk, Altı Çizili		
Sayfa 19: [49] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [50] Değiştir	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:54:00
Biçimlendirilmiş Tablo		
Sayfa 19: [51] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [52] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 19: [53] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [53] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [53] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [53] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [54] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [55] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Ortadan, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 19: [56] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [56] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [57] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 19: [58] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [59] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 19: [60] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 19: [61] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:59:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk		
Sayfa 19: [62] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [63] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [64] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [65] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:59:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Sayfa 19: [66] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [67] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:59:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Sayfa 19: [68] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [69] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:59:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Sayfa 19: [69] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:59:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 10 nk

Sayfa 19: [70] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [71] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [72] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 09.03.2006 00:58:00

Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Satır aralığı: 1.5 satır, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 19: [73] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:42:00

Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 19: [74] Silinmiş ttp 01.11.2005 15:29:00

Food item	Cd content (mg/kg)		Intake (g per day)	Exposure (µg per day)	
	Maximum	Typical		Extreme	Typical
Vegetables, including potatoes	0.1	0.05	250	25	12.5
Cereals, pulses and legume, including rice and wheat grain	0.2	0.05	200	40	10
Fruit	0.05	0.01	150	7.5	1.5
Oilseeds and cocoa beans	1.0	0.5	1	1	0.5
Meat of cattle, poultry, pig, sheep	0.1	0.02	150	15	3.0
Liver of cattle, poultry, pig, sheep	0.5	0.1	5	2.5	0.5
Kidney of cattle, poultry, pig, sheep	2.0	0.5	1	2	0.5
Fish	0.05	0.02	30	1.5	0.6
Crustaceans, molluscs	2	0.25	3	6	0.75
Total				93.5	30

Sayfa 19: [75] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın		
Sayfa 19: [75] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 19: [76] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 19: [76] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 19: [77] Silinmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:50:00

Besin Çeşidi	Kadmiyum	
	İçeriği (g/gün)	Maruziyet (µg/gün)
	(g/gün)	(µg/gün)
	-----	-----
	-----	-----
	Maksimum Tipik	Maksimu m Tipik
Sebzeler	0,1 05	25 2 5
Tahıl ve bakliyatlar Pirinç,	0,2 05	40 0
Meyvaalaar	0,05 01	7,5 , 5

Sayfa 19: [78] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 19: [79] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Madde işaretleri veya numaralandırma yok, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [80] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [81] Değiştir PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:50:00

Biçimlendirilmiş Tablo

Sayfa 19: [82] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [82] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [82] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [82] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [83] Silinmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:50:00

Zeytin ve 1,0 0 1 0
,5 ,5

Sayfa 19: [84] Biçimlendirilmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:45:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 19: [85] Silinmiş PİRAY ATSAK 06.03.2006 22:50:00

KoyunSığır, tavuk, koyun ve domuz 0,1 0, 15
Eti 02 ,
0
Sığır, tavuk, koyun ve domuzKoyun 0,5 0, 2,5
karaciğeri 1 ,

				5
Sığır, tavuk, koyun ve domuz	20	0,	2	
Böbreği		5		,
				5
Balık	0,05	0,	1,5	
		02		,
				6
Midye ve Kabuklu deniz ürünleri	2	0,	6	
		25		,
				7
				5
Toplam			93,5	
				0

Sayfa 19: [86] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 19: [87] Değiştir	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:50:00
Biçimlendirilmiş Tablo		
Sayfa 19: [88] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 19: [88] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 19: [88] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 19: [88] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 19: [88] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 19: [88] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:45:00
Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 19: [89] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 20: [90] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 20: [90] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 20: [95] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 20: [95] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 20: [96] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Siyah

Sayfa 20: [96] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 20: [96] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [97] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil

Sayfa 21: [98] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [99] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
---------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [100] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [101] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil

Sayfa 21: [102] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Kalın Değil

Sayfa 21: [103] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [104] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [105] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [106] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [107] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [108] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [109] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [110] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [111] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [112] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [113] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 21: [114] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:38:00
HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 21: [115] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [116] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Girinti: Sol: 0 cm, İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 21: [117] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [118] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [119] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [120] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [121] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [122] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [123] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [124] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [125] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [126] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [127] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [128] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [129] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 21: [130] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 22: [131] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 25: [132] Silinmiş	PİRAY ATSAK	07.01.2006 21:52:00

ÇİNKO İLE ETKİLEŞİMİ

ÇİNKO BİR ÇOK YAŞAMSAL FAALİYETTE ROL ALAN ÖNEMLİ BİR ELEMENTTİR. ÇİNKO ÖZELLİKLE HÜCRELERİN BÜYÜMESİ, GELİŞMESİ VE

FONKSİYON GÖRMELEİNDE ÖNEM TAŞIR. KOFAKTÖR OLARAK ÖZELLİKLE DNA VE RNA BİYOSENTEZİNDE VE TAMİRİNDE ÖNEMLİ OLAN ENZİMLERİN YAPISINA KATILIR. KADMİYUM YAPISAL OLARAK ÇİNKOYA BENZEDİĞİ BİLİNMEKTEDİR. YAPILAN SON ÇALIŞMALARDA KADMİYUMUN, ÇİNKOYA OLAN BENZERLİĞİ VE TOKSİSİTESİ ARASINDA BAĞLANTI OLDUĞU İLERİ SÜRÜLMÜŞTÜR. ORTAMDA KADMİYUM BULUNDUĞUNDA, ÇİNKONUN FONKSİYONUNU YERİNE GETİRMEK İÇİN HÜCREYE GİRİŞİ VE ÇEŞİTLİ MOLEKÜLLERE BAĞLANMASI İÇİN KADMİYUMLA YARIŞTIĞI İLERİ SÜRÜLMÜŞTÜR. SONUÇTA ÇİNKO METABOLİZMASINDA VE FONKSİYONUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLER, SAĞLIK AÇISINDAN BİR ÇOK OLUMSUZ SONUCA NEDEN OLABİLİR.

Sayfa 25: [133] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Tümü Büyük Harf		
Sayfa 25: [133] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Otomatik, Tümü Büyük Harf		
Sayfa 25: [133] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Tümü Büyük Harf		
Sayfa 25: [133] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 25: [134] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Madde işaretleri veya numaralandırma yok, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [135] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [136] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 25: [136] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [136] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [136] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [136] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [137] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [137] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [137] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [138] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:38:00
----------------------------------	-------	---------------------

HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman

Sayfa 25: [139] Silinmiş	piray	09.11.2005 11:31:00
--------------------------	-------	---------------------

Sayfa 25: [140] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Girinti: İlk satır: 0 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola

Sayfa 25: [141] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [141] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [141] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [141] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [141] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 25: [142] Silinmiş	piray	26.10.2005 15:44:00
--------------------------	-------	---------------------

‘u

Sayfa 25: [142] Silinmiş	piray	15.05.2006 00:25:00
--------------------------	-------	---------------------

disfonksiyon gelişimine

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [150] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [151] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [152] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [152] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [152] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [153] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [153] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [153] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [153] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [153] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 26: [154] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Tümü Büyük Harf Değil

Sayfa 26: [154] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 27: [155] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
----------------------------------	-------------	---------------------

Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 27: [156] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [157] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [158] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [159] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [160] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [161] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [162] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [163] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [164] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [165] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [166] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [167] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 27: [168] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 27: [169] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 27: [170] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [171] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [172] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [173] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [174] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [175] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [176] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [177] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [178] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		

Sayfa 27: [179] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [180] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [181] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [182] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [183] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [184] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:09:00
HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 27: [185] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [186] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [187] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [188] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [189] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [190] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [191] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 27: [192] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:09:00
HTML Cite, Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman		
Sayfa 27: [193] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [194] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [195] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [196] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	09.03.2006 00:58:00
Girinti: İlk satır: 0,63 cm, Aralık Önce: Otomatik, Sonra: Otomatik, Sekmeler: 0,95 cm, Sola		
Sayfa 29: [197] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [198] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [199] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [200] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		

Sayfa 29: [201] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [202] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [203] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [204] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [205] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [206] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [207] Silinmiş	piray	26.10.2005 10:38:00

, eğer bu yeteneklerini kaybederlerse kolayca membran bütünlükleri bozulabilir.

Sayfa 29: [208] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [209] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [210] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [211] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [212] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [213] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [214] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [215] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [216] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [217] Biçimlendirilmiş	piray	15.05.2006 00:36:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [218] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [219] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [220] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [221] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		

Sayfa 29: [222] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [223] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [224] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [225] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 29: [226] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 29: [227] Silinmiş	piray	15.05.2006 00:39:00

HİPERTANSİYON

Tanımı ve Etyolojisi

Sistemik arteriyel kan basıncındaki (AKB) kalıcı yükselmeler olarak tanımlanan hipertansiyon, günümüzde sık görülen ve kardiyovasküler hastalıklara taban hazırlayan bir patolojidir. Normal kan basıncı değerleri sistolik kan basıncı için 120 mmHg, diastolik kan basıncı için 80 mmHg olarak kabul edilir. Aslında arteriyel kan basıncının kabul edilen sınırları günümüzde hala tartışmalıdır çünkü AKB, yaşa, ölçülen ortama, ölçen şahsa ve kişinin o andaki durumuna göre değişiklik gösterir. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği, 18 yaşın üstündeki erişkinlerde sistolik kan basıncının 140 mmHg' dan ve diastolik kan basıncınının 90 mmHg'dan daha yüksek olmasını hipertansiyon olarak kabul etmektedirler (43,44).

Kardiyak output ve Total Periferik Damar Direnci (TPD) AKB'yi etkileyen önemli parametrelerdir. Bunlardan birinin ya da ikisinin yükselmesi, AKB' i artırır. Hipertansif hastalarda arteriyollerde ve venüllerde vasküler düz kasların kontraktilitesi veya kitlesi artarak, damar lümenini daraltır ve sonuçta TPD artar. Bu durumdan sorumlu olan uyarılar platelet-kaynaklı büyüme faktörü, endotelin, lokal anjiotensin gibi büyüme faktörlerinden kaynaklanır ayrıca damar duvarındaki yapısal değişiklikler vazokonstrüktör uyarılara karşı cevap verirliliği de artırır. Bu gelişmeler hipertansiyon ve ateroskleroz oluşumunda önemli etkenlerdir. Ayrıca vazodilatör ve vazokonstrüktör maddeler arasındaki dengenin bozulması da hipertansiyonla sonuçlanır. Diğer yandan Ca, potasyum ve magnezyum homeostasisi de önemlidir, özellikle Ca iyonlarındaki artış, damar düz kasının kasılmasına ve dolayısıyla kan basıncında yükselmelere neden olur (43,44,45).

HT etyolojisine göre, esansiyel ve sekonder HT olarak iki gruba ayrılır.

Esansiyel Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon henüz tam açıklanmamış nedenlerle AKB' nin sürekli normal kabul edilen değerlerden yüksek olmasıdır. Hipertansif hastaların %90 - 95'i esansiyel HT grubuna girer. Esansiyel hipertansiyonun etyolojisi henüz kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Fakat bir çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir, renin-anjiyotensin sistemi, protaglandinler, vasküler vazokonstriktör ve vazodilatör maddelerin bu HT türünde belirleyici olduğu ileri sürülmüştür. Diğer yandan en önemli faktörlerden biri de genetikdir. Epidemiyolojik çalışmalar, genetik ve çevresel faktörlerin esansiyel hipertansiyon oluşumunda % 30-70 gibi önemli derecede rol oynadığını göstermiştir. Bu konuda birden fazla genin ilgisi olduğu araştırmacılarca ileri sürülmüştür (43).

Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon ise nedeni saptanabilen ve daha çok 20 yaşın altındaki bireylerde görülen HT tipidir. Bu kişilerde hipertansiyon, başka bir patolojiye bağlı olarak ikincil şekilde gelişir. En sık karşılaşılan nedenleri çeşitli renal , hormonal ya da vasküler anomalilerdir. Bu türdeki hipertansiyon, yüksek kan basıncına sahip olan bireylerin yaklaşık %5' inde görülür (44).

Sekonder hipertansiyon sıklıkla renal arter stenozuna bağlı olarak renin yapımının baskılanamaması, adrenal korteks tümörleri nedeniyle aldosteron salgısında anormal artış olması ve sonuçta su ve tuz tutulumuna bağlı olarak ya da adrenal medulla tümörleri nedeniyle, artan katekolaminlerin damar direncini arttırması sonucunda gelişebilir. Bütün bu renal ve hormonal nedenler cerrahi müdahale ile ortadan kaldırılabilir (45).

KADMIYUM HİPERTANSİYONUNDA MEKANİZMALAR

Bugüne kadar yapılan insan ve hayvan çalışmalarında kadmiyumun hipertansiyona neden olduğu gösterilmişse de, mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalar Ca kanallarının, endotel yapısı, eNOS enziminin, renin-anjiotensin ve sempatik sinir sisteminin kadmiyum hipertansiyonuna katkısı olabileceği yönündedir.

Sayfa 29: [228] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 29: [229] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk, Kalın	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 29: [230] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk, Kalın	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 29: [231] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 29: [232] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk, Kalın	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 29: [233] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Tümü Büyük Harf Değil	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [234] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: 12 nk	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Sayfa 31: [235] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00

Sayfa 31: [237] Biçimlendirilmiş	PİRAY ATSAK	06.03.2006 22:42:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [238] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [239] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [240] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [241] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [242] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [243] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [243] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [243] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [243] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [244] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [245] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [245] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:01:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:14:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		

Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:14:00
Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:14:00
Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:14:00
Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:14:00
Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:14:00
Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:14:00
Sayfa 59: [246] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:14:00
Sayfa 59: [247] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [248] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [249] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [249] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [250] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [251] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [252] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [253] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [253] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [254] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [255] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [255] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [256] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:44:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:44:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:44:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:44:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:44:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:44:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [257] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:44:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [258] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:51:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [259] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:51:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [260] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:51:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [260] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:51:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [260] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:51:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [261] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:30:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [261] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:30:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [261] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:30:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [261] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:30:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [261] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:30:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 59: [261] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:30:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [261] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:30:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 59: [262] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:56:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [270] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:48:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 59: [270] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:48:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [270] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:48:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 59: [271] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:39:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [272] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [272] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [272] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [272] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [272] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, İtalik Değil

Sayfa 59: [272] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [272] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [273] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 59: [273] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:31:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 60: [277] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:59:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın, İtalik Değil		
Sayfa 60: [277] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:59:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın, İtalik Değil		
Sayfa 60: [277] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:59:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, İtalik Değil		
Sayfa 60: [277] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:59:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [278] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [279] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:17:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Yazı tipi rengi: Otomatik		
Sayfa 60: [279] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 60: [280] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 60: [280] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 60: [281] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 60: [281] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 60: [281] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 60: [281] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 60: [281] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 60: [281] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:50:00

Sayfa 60: [284] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [284] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [284] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [284] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [284] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [285] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [285] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [285] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [285] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 60: [285] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:10:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:00:00
Sayfa 61: [286] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:00:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 61: [298] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [299] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [300] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [301] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [301] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [302] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [303] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [303] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [304] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [304] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [305] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [305] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:11:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		

Sayfa 62: [307] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:48:00
Sayfa 62: [307] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:48:00
Sayfa 62: [307] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:48:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [308] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [309] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:24:00
Sayfa 62: [310] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [311] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [312] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [312] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [313] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [314] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [314] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [315] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:37:00
Sayfa 62: [316] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 62: [316] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:37:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [317] Biçimlendirilmiş	piray	16.06.2006 00:46:00
Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [318] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [318] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [319] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [319] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [320] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [321] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [321] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [322] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [322] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [323] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [323] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [324] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 62: [324] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:52:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		

Sayfa 62: [325] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [326] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [326] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [327] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [328] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [328] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [329] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [330] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [330] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [331] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [332] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [332] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [332] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [332] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:52:00
Sayfa 62: [333] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Tümü Büyük Harf	piray	16.06.2006 00:46:00
Sayfa 62: [334] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 62: [334] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 62: [335] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 62: [336] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:44:00
Sayfa 63: [337] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 63: [338] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 63: [338] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 63: [338] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [345] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:09:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [345] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:09:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [345] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:09:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [345] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:09:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [345] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:09:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [345] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:09:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [346] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, İtalik

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:43:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 63: [347] Biçimlendirilmiş piray 13.08.2006 19:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 63: [348] Biçimlendirilmiş piray 13.08.2006 19:17:00

HTML Önceden Biçimlendirilmiş, Girinti: Sol: 0 cm, Asılı: 0,63 cm

Sayfa 63: [349] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:13:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [350] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:28:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [351] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:28:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [352] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:28:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [352] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:28:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [353] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:28:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [354] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:28:00
Sayfa 63: [354] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:28:00
Sayfa 63: [354] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:28:00
Sayfa 63: [355] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:46:00
Sayfa 63: [355] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:46:00
Sayfa 63: [355] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:46:00
Sayfa 63: [355] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:46:00
Sayfa 63: [355] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:46:00
Sayfa 63: [355] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:46:00
Sayfa 63: [356] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk, Tümü Büyük Harf	piray	16.06.2006 00:46:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [357] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 04:38:00
Sayfa 63: [358] Biçimlendirilmiş İki Yana Yasla, Girinti: Sol: 0 cm, Asılı: 0,63 cm	piray	14.08.2006 11:28:00
Sayfa 63: [359] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:36:00
Sayfa 63: [359] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:36:00
Sayfa 63: [359] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:36:00
Sayfa 63: [359] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:36:00

Sayfa 63: [359] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:36:00
Sayfa 63: [359] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:36:00
Sayfa 63: [359] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:36:00
Sayfa 63: [360] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [361] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [362] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [362] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [362] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [363] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [363] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [364] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [364] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Türkçe	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [364] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [364] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [364] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [364] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:32:00
Sayfa 63: [365] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:38:00
Sayfa 63: [365] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:38:00
Sayfa 63: [366] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:38:00
Sayfa 63: [366] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:38:00
Sayfa 63: [366] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:38:00
Sayfa 63: [367] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:38:00
Sayfa 63: [367] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [367] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 63: [367] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [367] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 63: [368] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [369] Biçimlendirilmiş piray 15.08.2006 00:06:00

HTML Önceden Biçimlendirilmiş, Girinti: Sol: 0 cm, Asılı: 0,63 cm

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, İtalik

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 63: [370] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:18:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Kalın Değil

Sayfa 64: [371] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:21:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 12 nk

Sayfa 64: [371] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:21:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 11 nk, İtalik

Sayfa 64: [371] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:21:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 11 nk

Sayfa 64: [371] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:21:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 11 nk

Sayfa 64: [371] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:21:00

Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, 11 nk

Sayfa 64: [372] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 04:26:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [374] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 64: [374] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [374] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [375] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [375] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [376] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [376] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [377] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [377] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [377] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 64: [377] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 64: [377] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [378] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

Yazı tipi: Kalın Değil

Sayfa 64: [378] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

Yazı tipi: 12 nk, Tümü Büyük Harf Değil

Sayfa 64: [378] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:33:00

Yazı tipi: 12 nk, Tümü Büyük Harf Değil

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş piray 16.08.2006 03:38:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 64: [379] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:38:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 64: [380] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [381] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [381] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [382] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [382] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [383] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [383] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [384] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [384] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00

Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [385] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:42:00
Sayfa 65: [386] Biçimlendirilmiş Yazı tipi: (Varsayılan) Times New Roman, Tümü Büyük Harf	piray	16.06.2006 00:46:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın	piray	16.08.2006 03:33:00
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk	piray	16.08.2006 03:33:00

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın

Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:33:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:33:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [387] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:33:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:13:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [388] Biçimlendirilmiş	piray	16.06.2006 00:46:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [389] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 04:05:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		

HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk

Sayfa 65: [407] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:42:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [407] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:42:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [408] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [409] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [410] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [410] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [411] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [412] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [412] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [412] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk, Kalın		
Sayfa 65: [412] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		
Sayfa 65: [412] Biçimlendirilmiş	piray	16.08.2006 03:34:00
HTML Cite, Yazı tipi: 12 nk		