

Kadmiyum ve Biyokimyası

Biochemistry of Cadmium

H. Hakan AYDIN¹

Biltan ERSÖZ¹

Özet

Kadmiyum (Cd) toksik ve karsinojenik etkileri olan, vücutta biriken bir elementtir. Sindirim ve solunum yoluyla vücuda alınır. Hücre içine kalsiyum kanalları yoluyla giren Cd sitoplazmik ve nükleer elemanlara bağlanarak hücre içinde birikir. Temel olarak tiol gruplarına bağlanıp mitokondria fonksiyonlarını bozarak toksik etki gösteren Cd²⁺ inflamatuvar mekanizmaları da tetikleyerek toksik etkisini artırır. Akciğer ve prostat başta olmak üzere kanser riskini artırmakta, gebelerde fetusun gelişimini etkilemekte, esansiyel iz elementler, hormonlar ve vitaminlerle etkileşerek normal metabolizmayı da bozmaktadır.

Anahtar kelimeler : Kadmiyum, toksikoloji, teratojenез, karsinogenез.

Abstract

Cadmium (Cd) is an element accumulates in the body with toxic and carcinogenic effects. It uptakes to the organism via respiratory and digestive pathways. Cd ions are taken up through calcium channels of the plasma membrane and accumulated intracellularly due to its binding to cytoplasmic and nuclear material. Toxicity primary appears to be caused by the binding of Cd²⁺ to thiol groups in mitochondria; causes mitochondrial dysfunction, subsequent injury produced by inflammation. It increases tumorigenesis risk mainly in lung and prostate, effects fetal development in pregnant, and also perturbed normal metabolism by interacts with essential trace elements, hormones and vitamins.

Keywords : Cadmium, toxicology, teratogenesis, carcinogenesis.

GİRİŞ

Kadmiyum (Cd) toksik ve karsinojenik etkileri olan, metabolizmayı etkileyen vücutta biriken bir element olup biyolojik yarı ömrü 10 yıldan fazladır (1-3). Başta sindirim ve solunum sistemi olmak üzere Cd çeşitli yollarla vücuda alınır. Sigara içmeyen popülasyonda besinler temel kaynaktır. Normal bir diyet günde yaklaşık 10-25 µg Cd içermektedir; lifli ve deniz kabuklularından zengin beslenme Cd alınımını artırmaktadır (4-6). Topraktaki Cd düzeyi fazla olan yerlerde yaşayanlarda veya bu topraklarda yetişmiş sebzeleri yiyenlerde vücut Cd'si, kan Cd düzeyi ve idrarda atılan Cd miktarı daha fazladır. Cd barsakların proksimal kısmından absorbe olur, kanda albumine bağlanır ve karaciğere taşınır. Plazma membran ligantlarına bağlanan Cd, kalsiyum kanalları ile hücre içine alınır, sitoplazmik ve nükleer elemanlara bağlanarak hücre içinde birikir (7-9).

Cd amino asit ve şekerlerin emilimini etkileyebilir, ayrıca ince barsağın proksimalinde su transferini glukoz transferindeki azalmaya paralel olarak bozabilir (10, 11). Diyet demir (Fe) eksikliği Cd absorpsiyonunu artırır ve normalde % 2-7 olan oral emilim oranı, düşük Fe depoları varlığında % 25-50'ye çıkabilir (7,12-13).

Cd solunum yoluyla sigara içimi sonucu veya

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bornova, 35100 İZMİR



tuzlarının kaynama noktasının üzerine ısıtıldığı koşullarda (321 °C) ortama salınan dumanlarıyla alınır. Bir sigara ortalama 0.5- 2.0 µgr Cd içermektedir. Bunun % 10'u inhale edilir ve inhalasyonun % 27-54'ü ise respiratuvar epitelden alınır (4,14). Ortalama vücutta 5-20 mg olan total Cd miktarı sigara içenlerde iki kat daha fazladır. Cd düzeyi yaşla artar 40-59 yaşlarda plato yapar, sonra hafifçe düşer. Büyük bir kısmı dokularda sisteinden zengin düşük molekül ağırlıklı (6800 Da) bir protein olan metallothioneine (MT) bağlanır. Karaciğer ve böbrek epiteliyal hücrelerinde MT'ye bağlanan Cd nontoksiktir fakat plazmada MT'ye bağlı olan Cd idrarla atılırken renal tübüler hücrelere toksik etki yapar (1, 15). Dolaşımdaki Cd'nin % 90'ı eritrositlere bağlandığı için, kan Cd'si son birkaç aylık düzeyi yansıtmaktadır (2).

Kan-beyin bariyeri merkezi sinir sistemini (MSS) Cd'ye karşı korur ancak gelişim esnasında bildirilen ağır nörotoksik etkiler yeni doğanlarda kan-beyin bariyerinin artmış geçirgenliğine ve Cd'nin çinko (Zn) metabolizması ile etkileşimine bağlı olabilir. Başta etanol olmak üzere çeşitli maddeler Cd'nin kan beyin bariyerinden geçirgenliğini ve nörotoksik etkilerini artırır (16-18). Cd beyinde spesifik olarak monoamin oksidaz-A'yı inhibe eder ve bu etkisi Cd nörotoksitesinde fizyopatolojik olarak önemli rol oynayabilir (19). Cd'nin sıçanlarda davranış değişikliğine sebep olduğu, serotonin ve katekolamin düzeylerini etkilediği bildirilmiştir. Davranış değişiklikleri yetişkin hayvanlarda irritabilite ve hiperaktivite şeklindedir (17).

Cd'nin büyük kısmı idrar yoluyla, küçük bir kısmı ise safra, GİS, tükürük, saç, tırnak ve süt ile atılmaktadır. Fekal Cd, günlük Cd alımının iyi bir göstergesidir (2). Normal şartlarda ortalama üriner Cd atılımı 0.2 µg/L'dir. İdrarla atılan Cd temel olarak metallothioneine bağlıdır. WHO (World Health Organization)'nun idrar Cd limiti ise 5 µg/g kreatinin'dir. 24 saatlik üriner Cd düzeyi 2 µg kadar düşük olanlarda bile tübüler fonksiyonlarda subklinik değişiklikler saptanabilir (20).

I. TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ

Canlı hücreler için potansiyel bir zehir ve sülfidril aktif bir metal olan Cd'nin akut toksikolojik etkilerinin ortaya çıkmasında direkt etki ile oluşan öncü hasar ve inflamasyon sonucu oluşan ikincil hasar rol oynamaktadır. Primer hasar Cd²⁺'nin mitokondrilerde kritik moleküllere bağlanması ile olu-

şur. Tiol gruplarının aktivasyonu oksidatif strese ve mitokondrial permeabilite disfonksiyonuna sebep olur (21). Cd sitotoksitesinde mitokondrial en duyarlı hedeflerdir. Cd sitokrom oksidazdaki elektron akımını inhibe etmez fakat NAD(P)H'nin oksidasyonunu indükleyerek, mitokondrial NAD(P)H'nin substratlar tarafından redüksiyonunu önler (22); Cd enerji metabolizmasını etkileyerek ATP/ADP oranını düşürebilir (23).

Cd ayrıca lipid peroksidasyonunu artırmaktadır. Cd uygulamasının süreye ve doza bağlı olarak eritrosit superoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon reduktaz ve total glutatyon S-transferaz aktivitesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (24). Malondialdehit oluşum miktarı ise cinsiyete bağlı farklılıklar gösterebilir (25). Cd'nin akut hepatotoksitesinde MT ve glutatyon (GSH)'nun koruyucu rol oynadığı, eksojen GSH'nin ayrıca hücre içine Cd alımını azaltarak sitoprotektif etki sağladığı bildirilmiştir (26, 27). Cd²⁺'nin sitoskeletal elementlerin organizasyonuna, mikrotübüllere ve mikrofilamanlara, sitoskeletal protein sülfidrillerine ve hücre içinde GSH'ye etki ettiği, stress ve ısı şok proteinlerini artırdığı hücre kültürlerinde gösterilmiştir (28).

Cd hücrelerde apoptoz ve nekroz yapar. Artmış sitotoksik konsantrasyonlarda Cd, DNA, RNA ve protein biosentezini, lipid peroksidasyonunu, DNA kırılmalarını ve kromozom aberasyonlarını artırarak inhibe eder. 1 µM gibi düşük konsantrasyonlarda ise birçok genin (c-fos, c-jun, c-myc, tümör suppressor p53 ve protektif proteinleri sentezleyen genler: MT, glutatyon, ısı şok proteinleri) transkripsiyonunu artırarak DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu uyarır (9). Bir Ca kanal blokörü olan verapamil DNA fragmentasyonunu önler ve düşük düzeyde Cd'a maruz kalmış hücrelerin canlılığını artırır. Cd'nin apoptotik etkisi Cd'a in vivo maruz kalma sonucu oluşan lenfosit hasarının olası mekanizması olabilir (29). Cd hücresele immunitiyi suprese eder, fagositoz, "natural killer" hücre aktivitesini ve host rezistansını bozar (30). Cd'nin vasküler lezyonlardaki rolü antifibrinolitik aktivite ile düzenlenir. Endojen TGF β-1'in fizyolojik dağılımı endotel hücrelerinde Cd sitotoksitesini engeller. Bu şekilde muamele edilen hücrelerde Cd ekstrasellüler fraksiyonda artarken, intrasellüler fraksiyonda azalmaktadır (31).

Oral yol için fatal doz bilinmemektedir. 10 mg kadar küçük miktarlar semptomlara yol açabilir. Cd'nin oral yolla alınması gastrointestinal inflamasyon, karaciğer ve böbrek hasarına yol açar. Akut zehirlenme sonrası eritrosit ve lökosit sayısı düşer, eritrosit sedimentasyon hızı yükselir, karaciğer fonksiyon testleri bozulur. Uzun süreli kadmiyuma maruz kalma kanda monosit sayısında artmaya, aplastik anemiye ve hemolitik reaksiyonlara yol açabilir. Diyet ile kronik olarak Cd verilen sıçanlarda retikulozitoz, anizositoz, poikilositoz ve demir eksikliği ile karakterize anemi ve trombositoz gelişmiştir (17).

Cd'nin akut pulmoner inflamatuvar etkileri inhale edilen Cd formunun solubilitesi ile ilişkilidir, Cd sülfidin solubilitesi Cd klorid ve oksid'ten 10 kat fazla olup alveolar makrofajlardan fibronektin salınımını arttırarak interstisyel akciğer hastalığına sebep olur (32).

Parenteral Cd-MT'nin enjeksiyonu Cd tuzlarından daha fazla toksik etkilidir. İntravenöz enjekte edilen Cd-MT öncelikle böbrekte birikirken, Cd tuzları primer olarak karaciğerde birirmektedir (33). Cd-MT'nin glomerular filtrasyonu CdCl₂'den daha fazladır. Glomerular filtrasyondaki bu farklılık Cd-MT'nin daha fazla olan nefrotoksik etkisini açıklar. Cd öncelikle renal proksimal tübüllerde ve bu tübüllerin ilk segmentlerinde (S1 segmenti) hasara yol açar (34). Proksimal tübüller özellikle yüksek geri emilim aktivitelerinden ötürü spesifiktir (35). Distal tübüller lümen içi kadmiyuma yüksek derecede rezistandır (36). Cd-MT'nin protein kısmı renal proksimal tüp hücrelerinden reabsorbe olarak hücre içinde hızla yıkıma uğrar. Cd-MT'nin nefrotoksik etkisini Zn ve bakır (Cu) önleyebilir. Cu MT'de sulfidril gruplarına Cd'den daha sıkı bağlanır; Zn ise Cd'nin dokulardaki immobilizasyonunu önler (37).

Nefrotoksisite oluşan vakalarda serum alkalen fosfotaz aktivitesi ve renal tübüler disfonksiyon markırları (retinol bağlayıcı protein, N-asetil β-glukozaminidaz, β2 mikroglobulin ve amino asitler) atılan üriner Cd miktarı ile koreledir (38). Cd'ye maruz kalmanın erken evrelerinde α-1 mikroglobulin ve NAG taraması yararlı olabilir. İdrar NAG'ının büyük kısmı tübül hücrelerindeki lizozomal ekzositozdan köken alır. Cd'ye maruz kalan işçilerde üriner 6-keto-PGF_{1α}, PGE₂, Na ve Ca atılımının arttığı gösterilmiştir. 6-keto-PGF₁ kan Cd düzeyi ile

anamlı bir ilişki gösterir (39). Cd'nin indüklediği glomerüler proteinüriye glomeruler kapillerdeki heparan sülfat kaybının etkisi olabilir. İdrarda artmış glukozaminoglikan (GAG) konsantrasyonu glomerüler membrandaki sülfat miktarı ile koreledir. Bu açıdan GAG Cd'nin indüklediği nefropatinin teşhisinde yararlı olabilir (40).

Kronik Cd zehirlenmelerinde proteinüri renal disfonksiyonun erken bir belirtisidir. Kronik Cd'ye maruz kalma sonucu glomeruller etkilenir, Bowman kapsülü kalınlaşır, sialik asid metabolizmasının bozulması sonucu glomerülün bariyer fonksiyonu bozulur (41). Cd-MT ile indüklenen glikozüri Cd nefrotoksisitesinin belirtilerinden olabilir. Cd'nin indüklediği renal tübüler değişiklikler irreversibl ve ılımlı progresyon gösterme eğilimindedir (41). Tübül hücrelerinde apoptotik hücre sayısındaki artış ile üriner Cd atılımı arasında korelasyon tespit edilmiştir. Apoptoz Cd'nin idrara ekskresyonunu kolaylaştırabilir (34). Cd nefrotoksisitesinin ağırlığı türden türe değişik olabilir (42).

II. KADMİYUMUN KARSİNOJENİK ETKİLERİ

Cd'nin karsinojenik ve genotoksik etkileri, memeli kültür hücrelerinde DNA prereplikasyon onarımını, UV irradiasyonu ve alkilleyici substansları benzer şekilde inhibe etmesine ve bu ajanların etkisini arttırmasına bağlanabilir (43). DNA biosentezinde anahtar bir enzim olan timidin kinazı etkileyerek aktivitesini düşürebilir (44). Cd ile tümör oluşumu arasında bir doz ilişkisi olabilir (45).

Karsinogenez bu toksik elementin solunum yoluyla alınması veya deney hayvanlarında enjeksiyonu ile oluşur. Subkutan. ve intramuskuler Cd verilmesinin tümörogenik etkileri 1961 yılından beri bilinmesine rağmen, inhalasyona maruz kalma sonucu akciğer tümörleri oluşumu ilk kez 1983'te rapor edilmiştir (46). Akciğer ve prostat, kanser riskinin en fazla arttığı organlardır (47). İnhal edilen Cd'ye pulmoner yanıt türler arasında farklıdır. Subletal Cd dozunda trakeal hücrelerin DNA onarım hızının farklı olması hamsterlerde niçin kanser gelişmediğini açıklayabilir (48). Diğer taraftan inhale edilen Cd'nin farklı derecelerde MT protein ekspresyonuna sebep olması türler arasındaki bu farklılığın diğer bir nedeni olabilir. Cd ile ilişkili alanlarda çalışan işçilerde artan akciğer kanseri Cd ile ilişkili olabilir. Risk, maruz kalınan periyod ile bağ-



lantılıdır, fakat arsenik ve sigara partiküllerine maruz kalmanın bu işçilerde Cd'den daha fazla akciğer kanserine sebep olabileceği de unutulmamalıdır (49)

Oral yolun karsinogenezdeki etkisi açık olmamakla beraber prostat, testis ve hemopoetik sistem tümörlerinin oluşumu ile bağlantılı olabilir. Prostatın ventral lobu Cd karsinogenezine karşı duyarlı iken dorsolateral lobun etkilenmemesi, MT gen ekspresyonunun ventral lobta yeterli olmamasından olabilir (50-53).

III. KADMIYUMUN TERATOJENİK ETKİLERİ VE GEBELİK

Sigara içimi ile alınan Cd'nin ejakulat Zn içeriğini azaltması sperm kromatininin stabilitesini etkileyebilir, üreme ve fetal gelişme geriliğine yol açabilir. Öte yandan sperm hareketliliği de semen Cd düzeyi ile ilişkilidir (54); Cd sperm sayısını ve penetrasyon yeteneğini azaltmaktadır. Cd'ye maruz kalma sonucu testislerin yapısal dejenerasyonu Leydig hücrelerinde androjen üretiminin inhibisyonu ile oluşabilir (55).

Sigara içenlerde fetal morbidite ve mortalitenin bir tek spesifik nedeni olmamakla beraber Cd'de gebeliği etkileyebilen nedenler arasında yer alabilir. Kontroller ile kıyaslandığında sigara içen hamilelerde plasenta, amniyotik sıvı ve anne kanında Cd düzeyleri belirgin artmıştır ve bu artış mikronükleuslara, kromozomal aberasyonlara ve "Sister Chromatid Exchange"ine (SCE) sebep olur. Cd'nin en duyarlı mutajenik etki indikatörü SCE'dir (56, 57). Önceden düşük doz Cd verilmesi Cd'nin indüklediği genotoksititeyi azaltır. Bu etki MT gen ekspresyonunun stimülasyonu ile olabilir (44, 58). Prenatal Cd'ye maruz kalma çocukluk çağında kognitif yetenekleri etkileyebilir ancak bu konuda yapılan araştırmalar henüz tatminkar değildir (59). Esansiyel iz element Zn, Cd'nin teratojenik etkilerine karşı koruyucu olabilir; bu koruyucu etki her iki elementin de aynı ligantlara olan kompetisyonu sonucu oluşabilir (60). Gebeliğin annede Cd'nin doku dağılımını etkilediği ve karaciğerden böbreğe Cd mobilizasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (61).

Plasenta maternal-fetal Cd transferi için bir bariyer oluşturur. Zn ve Cu'nun plasentadan transfer olması fakat Cd'nin olamamasının sebepleri henüz aydınlanmamıştır ancak plasental MT'nin geçişi önlemede rolü olabilir (61). Plasenta Cd konsantrasyonu

daha ziyade lifli tahıllar ile beslenen ve geç gebelikte Fe depoları yetersiz olan kadınlarda normallere göre iki kat fazladır (62). Multiparlarda plasental Cd ile plasental Zn ve Cu arasında korelasyon tanımlanmış ve ilişki sigara içimi ile değişmemiştir (63). Cd plasental membranın akışkanlığını azaltır; sonuçta da membran fonksiyonunun etkilenmesi fetal gelişmeyi bozabilir (64). Cd'nin ayrıca bazı plasental enzimler üzerine de etkisi olabilir. Düşük dozda Cd, aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) ve katekolamin-o-metil transferaz (COMT) üzerine stimülatör etkiliyken, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz aktivitesini baskılar (65). Cd'nin plasentada biyolojik membranların aktif transportunu bozması Mg^{2+} iyonu ile stimüle edilen ATPase'nin reaktivitesinde azalma, hücre içi katabolizmanın ve asid fosfataz aktivitesinin artması ile karakteristiktir. Bu toksik metal plasentanın fetal yüzünde daha çok lezyona yol açmaktadır (66).

IV. METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Sülfidril enzimlerini inhibe eden Cd, hücrede hidroksil, karboksil, fosfatil, sisteinil ve proteinlerin histidil yan zincirlerine, pürinler ve porfirinler gibi diğer ligantlara etki eder. Kısmen periferik vaskuler rezistansı arttırarak hipertansiyona sebep olabilir. Konstriktif etkisi geniş arterioller için spesifik olup ekstrasellüler Ca düzeyi burada etkileyicidir ancak alfa adrenarjik reseptörlerin bir rolü yoktur (67). Ayrıca Cd'a maruz kalanlarda üriner Na atılımı belirgin olarak azalmaktadır (68,69). Sigara içenlerde, idrar Cd düzeyi ile kadınlarda hem diastolik hem de sistolik kan basıncı, erkeklerde ise sadece diastolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (70). Kadmiyum, renin'i stimüle ederek angiotensin II'de ve karaciğerde ornitin dekarboksilaz'da artışa sebep olabilir. Kadmiyum verilen sıçanlarda ACE düzeyi kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (71). Kronik Kadmiyum toksikasyonuna 9 yıl maruz bırakılan Rhesus maymunlarında 100 ppm ve üstünde Cd alan grupta gelişme geriliği (azalan kilo ve boy) tespit edilmiştir (72). Kadmiyum total lipid, kolesterol, serbest yağ asidi ve fosfolipidleri kalp ve böbrekte belirgin olarak arttırır, fakat serum ve karaciğerde düşürür; aterosklerotik değişikliklerde rol oynayabilir ancak burada mekanizma tam olarak net değildir (73).

Kadmiyum, Zn'nin aktivitesine, absorpsiyonuna, doku dağılımına, ve hücre içi organellere taşınmasına etki eder, buna karşın Cd'nin sterilizan, teratogenik ve karsinogenik etkilerinin çoğu Zn ile

önlenebilir veya azaltılabilir. (74). Zn ve Cu, Cd sitotoksitesine karşı koruyucu rollerini sitozoldeki partiküler ve yüksek molekül ağırlıklı Cd fraksiyonunun birikimini azaltarak gösterebilirler (75). Aynı şekilde magnezyum ve selenyum, Cd toksitesinde sitoprotektif etkilidirler (76). Sıçanlarda Cd verilmesinin tüm organlarda Fe düzeyini azalttığı da gösterilmiştir (77).

Kadmiyum ve Al (aliminyum) iskelet sisteminde etkileşerek osteodistrofilere sebep olur (78). Osteomalazi ve ileri osteoporoz ile kombine renal disfonksiyonla karakterize kronik Cd zehirlenmesi formu olan Itai-Itai hastalığında kan ve idrar Cd düzeyleri belirgin yüksektir. Bu hastalık Ca, vitamin D, Zn ve Fe'den eksik ve Cd'den zengin pirinçli diyetle beslenen Japonlarda bildirilmiştir (79). Cd serum 1- α 25-dihidroksi vitamin D'yi azaltırken, Paratiroid hormon düzeyinde artmaya sebep olur. Kadınlarda daha belirgin olan bu hormonal değişiklikler Cd'nin indüklediği kemik hasarının sekse bağlı olarak farklı gelişmesinde rol oynayabilir (80).

Cd enjeksiyonu tiroid peroksidaz aktivitesini artırır. T_2 'de düşme ve T_3/T_4 oranında azalmaya sebep olur. Akut olarak Cd alınması hipertiroidizme sebep olur. T_3 ve T_4 ölçümü kadmiyumun sebep olduğu uyukluğun tespitinde kabul edilebilir bir markır olabilir (81). Cd'nin adrenallere olan toksik etkisi bu bezde hiperaktiviteye sebep olur; ACTH salınımı stimüle edilir, 17-ketosteroid atılımı artar. Cd toksitesi adrenal, testiküler, ovaryal ve plasental bazal steroidogenik fonksiyonları etkileyebilir (82). Ovariectominin sıçanlarda Cd'nin indüklediği nefrotoksite ve hepatotoksititeyi arttırdığı bildirilmiştir (83). Cd diüretik ve vasküler düz kas gevşetici etkileri olan atriyal natriüretik peptid (ANP) düzeyini atrium ve hipotalamusta değiştirir; bu etkisini ANP reseptörlerini etkileyerek gösterir. Kardiovasküler toksitede bu etkisinin rolü önemli olabilir (84). Cd ayrıca, pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarını etkileyebilir (84).

C ve E vitaminleri Cd'nin böbrek ve diğer dokulardaki birikimini azaltır ve Cd nefrotoksisinde koruyucu rol oynayabilir (41, 85-86).

SONUÇ

Kadmiyum, renal tübüler disfonksiyon ve ağır böbrek hasarından başlayarak, pulmoner anfizem ve osteoporoz gibi değişik patolojilere yol açabilen, or-

ganizmada Zn gibi esansiyel iz elementler ile rekabete girebilen, son derece zararlı etkileri olan toksik bir iz elementtir. Kanıtlanmış karsinogenik ve teratogenik etkileri, bu toksik metalin toplum sağlığı açısından ciddi bir tehlike kaynağı oluşturduğunu işaret etmektedir. Sigara tiryakileri, bazı endüstri alanlarında çalışan işçiler, Cd'den zengin topraklarda yaşayan veya Cd içeriği yüksek besinlerle beslenenler yanı sıra Fe deposu yetersiz olan kadınlar da yüksek risk grupları arasında yer alırlar.

Sonuçta canlı hücreler için potansiyel bir zehir olan Cd'den organizmayı koruyabilmenin ancak vücutta bu metalin birikimini engelleyebilecek bilinçli pratik yöntemlerin geliştirilmesi ile başedilebileceğini vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Goyer, R.A. (1995) Nutrition and metal toxicity. *Am J Clin Nutr* 61(Suppl), 646S-50S.
2. Lauwerys, R.R., Bernard, A.M., Roels, H.A., Buchet, J.P. (1994) Cadmium: Exposure Markers as Predictors of Nephrotoxic Effects. *Clin Chem* 40(7), 1391-1394.
3. Elinder, C.G. (1992) Cadmium as an environmental hazard. *IARC Sci Publ* 118, 123-132.
4. Elinder, C.G. (1985) Cadmium: Uses, occurrence, and intake. In *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal*, Vol.1. Exposure, Dose and Metabolism (Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, Nordberg GF, Eds.) s. 23-65 CRC Press, Boca Raton, Florida.
5. Kreis, I.A., Wijga, A., van Wijnen, J.A. (1992) Assessment of the lifetime accumulation cadmium intake from food in Kempenland. *Sci Total Environ* 127(3), 281-292.
6. Jarup, L., Berlund, M., Elinder, C.G., Nordberg, G., Vahter, M. (1998) Health effects of cadmium exposure-a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health Suppl*, 1-51.
7. Blazka, M.E., Shaikh, Z.A. (1992) Cadmium and mercury accumulation in rat hepatocytes: Interactions with other metal ions. *Toxicol Appl Pharmacol* 113, 118-125.
8. Shaikh, Z.A., Blazka, M.E., Endo, T. (1995) Metal transport in cells: cadmium uptake by rat hepatocytes and renal cortical epithelial cells. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 1), 73-75.
9. Beyersmann, D., Hechtenberg, S. (1997) Cadmium, gene regulation, and cellular signalling in mammalian cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 144, 247-261.
10. Mesonero, J.E., Rodriguez Yoldi, M.C., Rodriguez Yoldi, M.J. (1994) Cadmium action on aminopeptidase N activity and L-threonine intestinal transport in rabbit.



- Reprod Nutr Dev 34(2), 115-123.
11. Schumann, K., Elsenhans, B., Strugala, G., Hunder, G. (1993) Influence of low luminal cadmium concentrations on transfer of water and cadmium in the rat small intestine in vitro. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 80 (1), 93-104.
 12. Groten, J.P., Luten, J.B., van Bladereb, P.J. (1992) Dietary iron lowers the intestinal uptake of cadmium-metallothionein in rats. *Eur J Pharmacol* 228(1), 23-28.
 13. Tandon, S.K., Khandelwal, S., Jain, V.K., Mathur, N. (1994) Influence of dietary iron deficiency on nickel, lead and cadmium intoxication. *Sci Total Environ* 148(2-3), 167-173.
 14. Yue, L. (1992) Cadmium in tobacco. *Biomed Environ Sci* 5(1), 53-56.
 15. Cherian, M.G., Howell, S.B., Imura, N., Klaassen, C.D., Koropatnick, J., Lazo, J.S., Waalkes, M.P. (1994) Role of metallothionein in carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 126(1), 1-5.
 16. Jin, T., Lu, J., Nordberg, M. (1998) Toxicokinetics and biochemistry of cadmium with special emphasis on the role of metallothionein. *Neurotoxicology* 19, 529-535.
 17. Raman, P., Ravindra, N., Kian, D.G. (1993) Lipid peroxidation and antioksidant defence enzymes in various regions of adult rat brain after co-exposure to cadmium and ethanol. *Pharmacology & Toxicology* 73, 209-214.
 18. Shaham, J., Rosenboim, J., Ophire, D., Mikullsky, Y., Jucha, E., Ribak, J. (1993) The correlation between blood and urine level of cadmium and nasal and paranasal sinuses disorders. *Int Arch Occup Environ Health* 65(1 Suppl), S91-93.
 19. Leung, T.K., Lim, L., Lai, J.C. (1992) Differential effects of metal ions on type A and type B monoamine oxidase activities in rat brain and liver mitochondria. *Metab Brain Dis* 7(3), 139-146.
 20. Nomiyama, K., Liu, S.J., Nomiyama, H. (1992) Critical levels of blood and urinary cadmium, urinary beta 2-microglobulin and retinol binding protein for monitoring cadmium health effect. *IARC Sci Publ* 118, 325-340.
 21. Rikans, L.E., Yamano, T. (2000) Mechanism of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol* 14(2), 110-117.
 22. Miccadei, S., Floridi, A. (1993) Sites of inhibition of mitochondrial electron transport by cadmium. *Chem Biol Interact* 89(2-3), 156-167.
 23. Kostic, M.M., Ognjanovic, B., Dimitrijevic, S., Zikic, R.V., Stajin, A., Rosic, G.L., Zivkovic, R.V. (1993) *Eur J Heamatol* 51(2), 86-92.
 24. Stohs, S.J., Bagchi, D. (1995) Review Article Oxidative mechanism in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology & Medicine* 18(2), 321-336.
 25. Sato, M., Yamandoc, K., Nagai, Y. (1983) Sex-related differences in cadmium-induced lipid peroxidation in the rat. *Life Sciences* 33(10), 903-908.
 26. Klaassen, C.D., Liu, J. (1998) Metallothionein transgenic and knock-out mouse models in the study of cadmium toxicity. *J Toxicol Sci* 2, 97-102.
 27. Quig, D. (1998) Cysteine metabolism and metal toxicity. *Altern med Rev* 3, 262-270.
 28. Li, W., Zhao, Y., Chou, I.N. (1993) Alteration cytoskeletal protein sulfhydryls and cellular glutathionein cultured cells exposed to cadmium and nickel ions. *Toxicology* 77(1-2), 65-79.
 29. El Azzouzi, B., Tsangaris, G.T., Pellegrini, O., Manuel, Y., Benveniste, J., Thomas, Y. (1994) Cadmium induces apoptosis in a human T cell line. *Toxicology* 88 (1-3), 127-139.
 30. Descotes, J. (1992) Immunotoxicology of cadmium. *IARC Sci Publ* 118, 385-390.
 31. Kaji, T., Ohkawara, S., Yamamoto, C., Sakamoto, M., Kozuka, H. (1994) Transforming growth factor beta-induced tolerance to cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology* 88(1-3), 69-79.
 32. Driscoll, K.E., Maurer, J.K., Poynter, J., Higgins, J., Asquith, T., Miller, N.S. (1992) Stimulation of rat alveolar macrophage fibronectin release in a cadmium chloride model of lung injury and fibrosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 116(1), 30-37.
 33. Dorian, C., Gattone, V.H. 2d., Klaassen, C.D. (1992) Accumulation and degradation of the protein moiety of cadmium-metallothionein (Cd MT) in the mouse kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 117(2), 242-248.
 34. Tanimoto, A., Hamada, T., Koide, O. (1993) Cell death and regeneration of renal proximal tubular cells in rats with subchronic cadmium intoxication. *Toxicol Pathol* 21(4), 341-352.
 35. Madden, E.F., Fowler, B.A. (2000) Mechanisms of nephrotoxicity from metal combinations: a review. *Drug Chem Toxicol* 23(1), 1-12.
 36. Hayashi, T., Terui, J., Sudo, J. (1994) Clearance study for the estimation of glomerular filtration of Cd following the intravenous bolus of CdCl₂ and Cd-saturated metallothionein-II in rats. *Biol Pharm Bull* 17(4), 557-558.
 37. Xiaoyan, L., Taiyi, Y., Nordberg, G.F., Sjöström, M., Zhou, Y. (1994) Influence of zinc and copper administration on metal disposition in rats with cadmium-metallothionein induced nephrotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 126, 84-90.
 38. van Sittert, N.J., Ribbens, P.H., Huisman, B., Lugtenburg, D. (1993) A nine year follow up study of renal effect in workers exposed to cadmium in a zinc ore re-

- finery. *Br J Ind Med* 50(7), 603-612.
39. Cardenas, A., Ramis, I., Hotter, G., Rosello, J., Gelpi, E., Roels, H., Bernard, A. (1992) Human and experimental studies on renal eicosanoid response to long-term cadmium exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 116(2), 155-160.
40. Cardenas, A., Bernard, A., Lauwerys, R. (1992) Incorporation of [³⁵S] sulfate into glomerular membranes of rats chronically exposed to cadmium and its relation with urinary glycosaminoglycans and proteinuria. *Toxicology* 76 (3), 219-231.
41. Nagyova, A., Galbavy, S., Ginter, E. (1994) Histopathological evidence of vitamin C protection against Cd-nephrotoxicity in guinea pigs. *Exp Toxicol Pathol* 46(1), 11-14.
42. Shibasaki, T., Ohmo, I., Ishimoto, F., Sakai, O. (1993) Characteristics of cadmium-induced nephrotoxicity in Syrian hamsters. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 35(8), 913-917.
43. Yamada, H., Miyahara, T., Sasaki, Y.F. (1993) Inorganic cadmium increases the frequency of chemical induced chromosome aberrations in cultured mammalian cells. *Mutat Res* 302(3), 137-145.
44. Theocharis, S.E., Margeli, A.P., Ghiconti, I.K., Varanos, D. (1992) Liver thymidine kinase activity after cadmium-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol Lett* 63(2), 181-190.
45. Waalkes, M.P., Rehm, S., Sass, B., Ward, J.M. (1992) Induction of tumors of the haematopoietic system by cadmium in rats. *IARC Sci Publ* 118, 401-404.
46. Heinrich, U. (1992) Pulmoner carcinogenicity of cadmium by inhalation in animals. *IARC Sci Publ* 118, 405-413.
47. Boffetta, P. (1992) Methodological aspects of the epidemiological association between cadmium and cancer in humans. *IARC Sci Publ* 118, 425-434.
48. Maximilien, R., Poncy, J.L., Monchaux, G., Morin, M., Masse, R. (1992) Validity and limitations of animal experiments in assessing lung carcinogenicity of cadmium. *IARC Sci Publ* 118, 415-424.
49. Lamm, S.H., Parkinson, M., Anderson, M., Taylor, W. (1992) Determination of lung cancer risk among cadmium-exposed workers see comments. *Ann Epidemiol* 2(3), 195-211.
50. Collins, J.F., Brown, J.P., Painter, P.R., Jamall, I.S., Zeise, L.A., Alexeeff, G.V., Wade, M.J., Siegel, D.M., Wong, J.J. (1992) On the carcinogenicity of cadmium by the oral route. *Regul Toxicol Pharmacol* 16(1), 57-72.
51. Waalkes, M.P., Rehm, S., Perantoni, A.O., Coogan, T.P. (1992) Cadmium exposure in rats and tumours of prostate. *IARC Sci Publ* 118, 391-400.
52. Coogan, T.P., Shiraiishi, N., Waalkes, M.P. (1995) Minimal basal activity and lack of metal-induced activation of the metallothionein gene correlates with lobe-specific sensitivity to the carcinogenic effects of cadmium in the rat prostate. *Toxicol Appl Pharmacol* 132(1), 164-173.
53. Kazantzis, G., Blanks, R.G., Sullivan, K.R. (1992) Is cadmium a human carcinogen? *IARC Sci Publ* 118, 435-446.
54. Noack-Fuller, G., De Beer, C., Seibert, H. (1993) Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia* 25(1), 7-12.
55. Hew, K.W., Heath, G.L., Jiwa, A.H., Welsh, M.J. (1993) Cadmium in vivo causes disruption of tight junction-associated microfilaments in rat Sertoli cells. *Biol Reprod* 49(4), 840-849.
56. Chatterjee, M.S., Abdel-Rahman, M., Bhandal, M., Klein, P., Bogden, J. (1988) Amniotic fluid cadmium and thiocyanate in pregnant women who smoke. *J Reprod Med* 33, 417-420.
57. Lin, R.H., Lee, C.H., Chen, W.K., Lin-Shiau, S.Y. (1994) Studies on cytotoxic and genotoxic effects of cadmium nitrate and lead nitrate in Chinese hamster ovary cells. *Environ Mol Mutagen* 23(2), 143-149.
58. Coogan, T.P., Bare, R.M., Bjornson, E.J., Waalkes, M.P. (1994) Enhanced metallothionein gene expression is associated with protection from cadmium-induced genotoxicity in cultured rat liver cells. *J Toxicol Environ Health* 41(2), 233-245.
59. Lewis, M., Worobey, J., Ramsay, D.S., McCormack, M.K. (1992) Prenatal exposure to heavy metals: effects on childhood cognitive skills and health status. *Pediatrics* 89(6 Pt1), 1010-1015.
60. Hartsfield, J.K. Jr., Lee, M., Morel, J.G., Hilbelink, D.R. (1992) Statistical analysis of the effect of cadmium and zinc on hamster teratogenesis. *Biochem Med Metab Biol* 48(2), 159-173.
61. Chan, H.M., Cherian, M.G. (1993) Mobilization of hepatic cadmium in pregnant rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 120(2), 308-314.
62. Moberg, W.A., Wing, K., Tholin, K., Sjostrom, R., Sandstrom, B., Hallmans, G. (1992) The relation of the accumulation of cadmium in human placenta to the intake of high-fibre grains and maternal iron status. *European Journal of Clinical Nutrition* 46(8), 585-595.
63. Kuhnert, B.R., Kuhnert, P.M., Lazebnik, N., Erhart, P. (1993) The relationship between placental cadmium, zinc, and copper. *Journal of the American College of Nutrition* 12(1), 31-35.
64. Boadi, W.Y., Urbach, J., Brandes, J.M., Yannai, S. (1992) In vitro exposure to mercury and cadmium alters term human placental membrane fluidity. *Toxicol Appl Pharmacol* 116(1), 17-23.



65. Boadi, W.Y., Urbach, J., Barnea, E.R., Brandes, J.M. (1992) Enzyme activities in the term human placenta: in vitro effect of cadmium. *Pharmacol Toxicol* 71(3 Pt 1), 209-212.
66. Wloch, S. (1992) Examination of activity of certain phosphatases in the placenta of female rats exposed to cadmium. *Gynecol Pol* 63(6), 275-283.
67. Zhang, C., Thind, G.S., Joshua, I.G., Fleming, J.T. (1993) Cadmium-induced arteriolar constriction in skeletal muscle microcirculation. *Am J Hypertens* 6(4), 325-329.
68. Kido, T., Nogawa, K., Ohmichi, M., Honda, R., Tsuritani, I., Ishizaki, M., Yamada, Y. (1992) The renal handling of sodium and potassium in environmental cadmium-exposed subjects with renal dysfunction. *Toxicol Lett* 61(2-3), 205-212.
69. Pe-na, A., Iturri, S.J. (1993) Cadmium as hypertensive agent. Effect on ion excretion in rats. *Comp Biochem Physiol C* 106(2), 315-319.
70. Whittemore, A.S., DiCiccio, Y., Provenzano, G. (1991) Urinary cadmium and blood pressure: results from the NHALES survey. *Environ Health Perspec* 91, 133-140.
71. Davalli, P., Carpena, E., Astancolle, S., Viviani, R., Corti, A. (1992) Cadmium induction of renal and hepatic ornithine decarboxylase activity in the rat. Effect of sex hormones and involvement of the renin-angiotensin system. *Biochem Pharmacol* 44(4), 721-726.
72. Masaoka, T., Akahori, F., Arai, S., Nomiyama, K., Nomiyama, H., Kobayashi, K., Nomura, Y., Suzuki, T. (1994) A nine-year chronic toxicity study of cadmium ingestion in monkeys. I. Effects of dietary cadmium on the general health of monkeys. *Vet Hum Toxicol* 36(3), 189-194.
73. Subramanyam, G., Bhaskar, M., Govindappa, S. (1992): The role of cadmium in induction of atherosclerosis in rabbits. *Indian Heart J* 44(3), 177-180.
74. Bin, Q.H., Garfinkel, D. (1994) The cadmium toxicity hypothesis of aging a possible explanation for the zinc deficiency hypothesis of aging. *Med Hypotheses* 42(6), 380-384.
75. Kaji, T., Mishima, A., Koyanagi, E., Yamamoto, C., Saamoto, M., Kozuka, H. (1992) Possible mechanism for zinc protection against cadmium cytotoxicity in cultured vascular endothelial cells. *Toxicology* 76(3), 257-270.
76. Quamme, G.A. (1992) Free cadmium activity in renal epithelial cells is enhanced by Mg²⁺ depletion. *Kidney Int* 41(5), 1237-1244.
77. Shamm, J.K., Utne, F., Braekken, O.R. (1977) Interaction of cadmium with zinc and iron in different organ and tissues of the rat. *Acta Pharmacol and Toxicol* 41(5), 515-524.
78. Goyer, R. A. (1997) Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr* 17, 37-50.
79. Nogawa, K., Kido, T. (1993) Biological monitoring of cadmium exposure in Itai-Itai disease epidemiology. *Int Arch Occup Environ Health* 65(1 Suppl), S43-46.
80. Kjellstrom, T. (1992) Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. *IARC Sci Publ* 118:301-310.
81. Ghosh, N., Bhattacharya, S. (1992) Thyrotoxicity of the chlorides of cadmium and mercury in rabbit. *Biomed Environ Sci* 5(3), 236-240.
82. Mghonyebi, O.P., Smothers, C.T., Mrotek, J.J. (1994) Modulation of adrenal cell functions by cadmium salts. 2. Sites affected by CdCl₂ during unstimulated steroid synthesis. *Cell Biol Toxicol* 10(1), 23-33.
83. Katsuta, O., Hiratsuka, H., Matsumoto, J., Tsuchitani, M., Umemura, T., Maruma, F. (1993) Overectomy enhances cadmium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 119(2), 267-274.
84. Chowdhury, P., Doi, R., Inoue, K., Rayford, P.L. (1993) The effect of intravenous cadmium on exocrine and endocrine pancreatic functions in conscious dogs. *Biol Trace Elem Res* 39(1), 1-12.
85. Shiraishi, N., Uno, H., Waalkes, M.P. (1993) Effect of L-ascorbic acid pretreatment on cadmium toxicity in the male Fischer (F344/NCr) rat. *Toxicology* 85(2-3), 85-100.
86. Tandon, S.K., Sing, S., Dhawan, M. (1992) Preventive effect of vitamin E in cadmium intoxication. *Biomed Environ Sci* 51(1), 39-45.