

ENDÜSTRİYEL TOKSİK MARUZİYETLER VE KARDİYOLOJİ



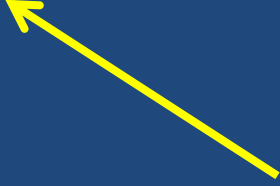
Dr. Uğur Nadir KARAKULAK
Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi
Kardiyoloji Birimi
7 Aralık 2017

GENEL BAKIŞ

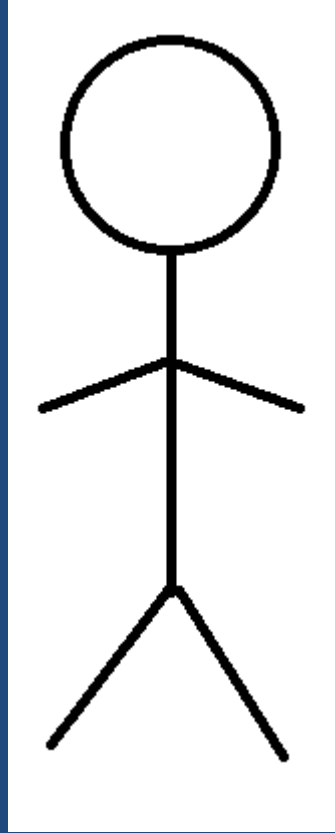
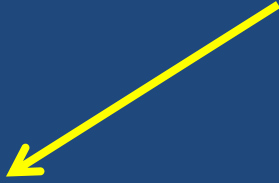
- İnsanoğlu yaşamın başlamasından günümüze kadar çevre ile sürekli etkileşim halinde
- Genellikle bu etkileşim olumsuz yönde
- Salgın hastalıklar, çocuk ve anne ölümleri, koruyucu tıbbi uygulamalar
- Daha sağlıklı ve daha uzun bir yaşam
- 19. yüzyılda yaşam süresi 50 yıl
- Türkiye 2013 – 2014 itibariyle 78 ± 2.7 yıl ¹

*Türkiye İstatistik Kurumu; Türkiye’de doğuşta beklenen yaşam süresi. 7 Ekim 2015 Sayı 18618

gıdalar



yaptığımız iş?



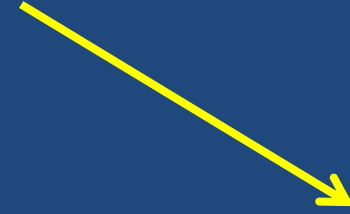
çevre



hastalıklar



diğer
canlılar



GENEL BAKIŞ

- Artan endüstriyel üretim ve kullanım sonucu “maruziyet” özellikle son 50 yılda dramatik bir artış gösterdi
- Kurşun, kadmiyum, civa ve benzeri ağır metallere maruziyet tüm dünyada giderek artan bir sorun
- Hem çevresel hem de mesleki maruziyet

TARİHÇE

- Hipokrat >> kurşun zehirlenmesi
- Çin kaynakları >> kurşun, gümüş, altın, bakır
- Georgius Agricola >> altın ve gümüş madenlerinde akciğer hastalıklarına karşı maske ²
- Paracelsus >> *biz toprağı kazarak altın, gümüş gibi kıymetli maddeleri elde etmek isteyebiliriz, ancak karşılığında sağlık sorunlarının olabileceğini önceden bilmeliyiz* ³

AĞIR METAL – TOKSİK ETKİLER

- Metallerin hepsi birden fazla organ veya sistemi etkileyebilir
- Sistemik toksinler ile olabileceği gibi spesifik toksinlerle de gerçekleşebilir
- Nörotoksisite
- Nefrotoksisite
- Genitoüriner sistem toksisitesi
- Fetotoksik ve Teratojonik etkiler
- Sitotoksite – İmmunotoksisite



Where do we stand in occupational cardiology?

Dr. Uğur N. Karakulak

Yazar Adresleri

Yazışma Adresi

Yayın Tarihi

[ARAÇLAR](#)[Tam Metin \(PDF\)](#)[Pubmed](#)[Eposta](#)[Paylaş](#)[Künyeyi İndir](#)[GİDİN](#)[İÇERİK](#)[BAŞA DÖN](#)

TKD Arşivi 2015, Cilt 43, Sayı 6, Page 581-, DOI: 10.5543/tkda.2015.10270

[Tam Metin](#)[Kaynaklar](#)

İÇERİK

To the Editor,

I read with great interest the study entitled 'Levels of awareness of occupational and general cardiovascular risk factors among metal industry employees' by Gürdoğan et al. in the June issue of your journal.[1] Using the Cardiovascular Disease Risk Factors Knowledge Level (CARRF-KL) Scale,[2] the authors arrived at some striking results in their

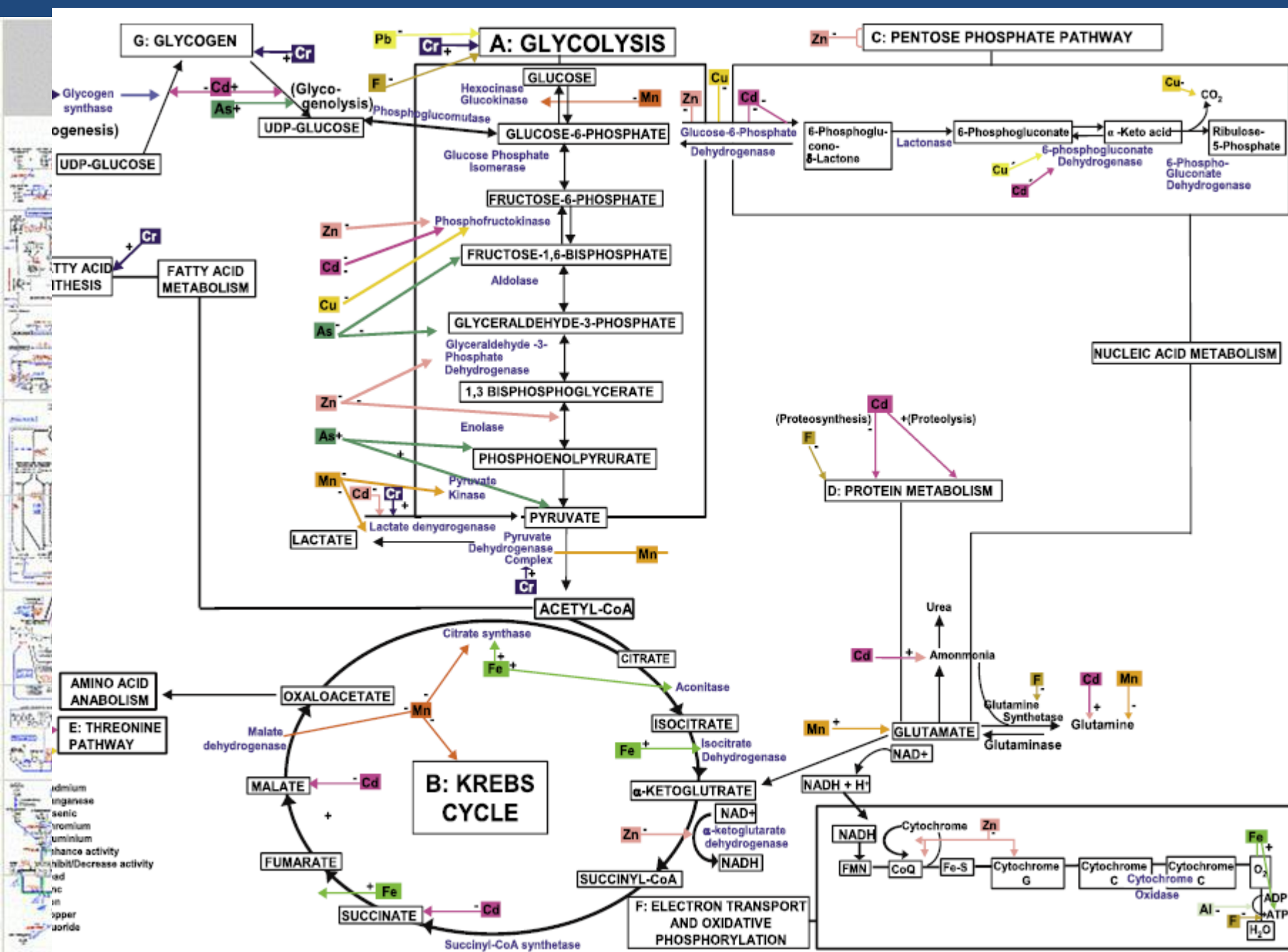


Figure 2

KURŞUN

Kaynaklar:

- Kaynak ve döküm işçileri
- Baca tozu geri dönüşümü
- Akü imalatı
- Askeri sanayi çalışanları (*anabakım kmtnlığı*)
- Cami kubbesi hammaddesi
- Altın cevherinin ayrıştırılması (*kuyumcular*)

KURŞUN

Klinik araştırmalarda yöntem:

- *Kan* kurşun düzeyi $< 10 \text{ mcg/dL}$ ⁴
- 24 saat *idrar* kurşun düzeyi $< 10 \text{ mcg/L}$ ⁵
- K-x-ray floresan ile ölçülen mid *tibial* şaft veya *patellar* kurşun düzeyi altın standart
- Cut off olmalı mı olmamalı mı?

⁴ American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH Handbook)

⁵ US National Toxicology Program (NP) 2012

KURŞUN

Kardiyovasküler sistem etki mekanizmaları:

- İnflamasyon ve oksidatif stres
 - Azalmış NO üretimi
 - Ekstraselüler matriks birikimi
 - Vasküler düz kas hücre proliferasyonu
 - Nöron işlev bozukluğu
 - Otonom sinir sistemi bozuklukları
 - Kan basıncı regülasyonunda bozulma
-
- Endotel disfonksiyonu
- Kalsiyum agonisti

KURŞUN

Klinik kardiyovasküler etkiler:

- Sistolik ve diyastolik kan basıncında yükselme ⁶
- İskemik kalp hastalıkları ⁷
- Sol ventriküler hipertrofi ⁸
- Sol ventriküler diyastolik disfonksiyon ⁸
- EKG değişiklikleri, kardiyak aritmiler ⁹

⁶ Nomiya K, et al. Lead induced increase of blood pressure in female lead workers. Occupational and environmental medicine. 2002; 59 (11):734-8.

⁷ Jain NB, et al. Lead levels and ischemic heart disease in a prospective study of middle-aged and elderly men: the VA Normative Aging Study. Environmental health perspectives. 2007; 115 (6):871-5.

⁸ Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. Environmental health perspectives. 2007; 115 (3):472-82

⁹ Cheng et al. JACC. 1998 Sep 1;82(5)Electrocardiographic conduction disturbances in association with low-level lead exposure (the Normative AgingStudy.):594-9.

Lead Levels and Ischemic Heart Disease in a Prospective Study of Middle-Aged and Elderly Men: the VA Normative Aging Study

Nitin B. Jain,¹ Vijayalakshmi Potula,² Joel Schwartz,³ Pantel S. Vokonas,⁴ David Sparrow,^{1,4} Robert O. Wright,^{1,3} Huiling Nie,^{1,3} and Howard Hu^{1,3}

¹Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA;

²Health Investigations Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, USA; ³Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; ⁴Normative Aging Study, VA Boston Healthcare System and Department of Medicine at Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

BACKGROUND: Lead exposure has been associated with higher blood pressure, hypertension, electrocardiogram abnormalities, and increased mortality from circulatory causes.

OBJECTIVE: We assessed the association between bone lead—a more accurate biomarker of chronic lead exposure than blood lead—and risk for future ischemic heart disease (IHD).

METHODS: In a prospective cohort study (VA Normative Aging Study), 837 men who underwent blood or bone lead measurements at baseline were followed-up for an ischemic heart disease event between 1 September 1991 and 31 December 2001. IHD was defined as either a diagnosis of myocardial infarction or angina pectoris that was confirmed by a cardiologist. Events of fatal myocardial infarction were assessed from death certificates.

RESULTS: An IHD event occurred in 83 cases (70 nonfatal and 13 fatal). The mean blood, tibia, and patella lead levels were higher in IHD cases than in noncases. In multivariate Cox-proportional hazards models, one standard deviation increase in blood lead level was associated with a 1.27 (95% confidence interval, 1.01–1.59) fold greater risk for ischemic heart disease. Similarly, a one standard deviation increase in patella and tibia lead levels was associated with greater risk for IHD (hazard ratio for patella lead = 1.29; 95% confidence interval, 1.02–1.62).

CONCLUSIONS: Men with increased blood and bone lead levels were at increased risk for future IHD.

Although the pathogenesis of IHD is multifactorial, lead exposure may be one of the risk factors.

KEY WORDS: angina, epidemiology, myocardial infarction. *Environ Health Perspect* 115:871–875 (2007). doi:10.1289/ehp.9629 available via <http://dx.doi.org/> [Online 6 February 2007]

were health-screened from the Greater Boston area; those with chronic medical conditions such as heart disease, diabetes, cancer, peptic ulcer, gout, recurrent asthma, bronchitis, or sinusitis were excluded. Those with either systolic blood pressure > 140 mm Hg or diastolic blood pressure > 90 mm Hg were also excluded. The men were between 21 and 80 years of age (mean, 42 years) on entry into the cohort. Participants subsequently returned for examinations every 3–5 years during the follow-up period. At each visit, extensive physical examination, laboratory, anthropometric, and questionnaire data were collected.

Measurement of blood lead began in 1988 during each continuing regularly scheduled visit of the participant. Beginning in September 1991, permission was sought from

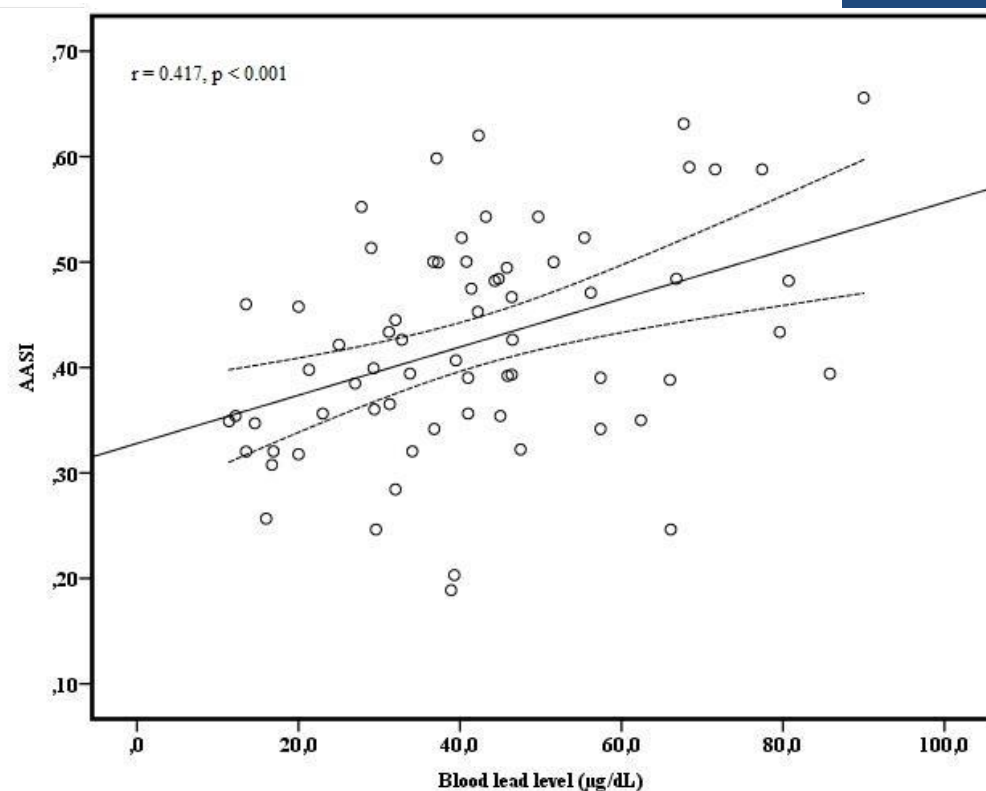
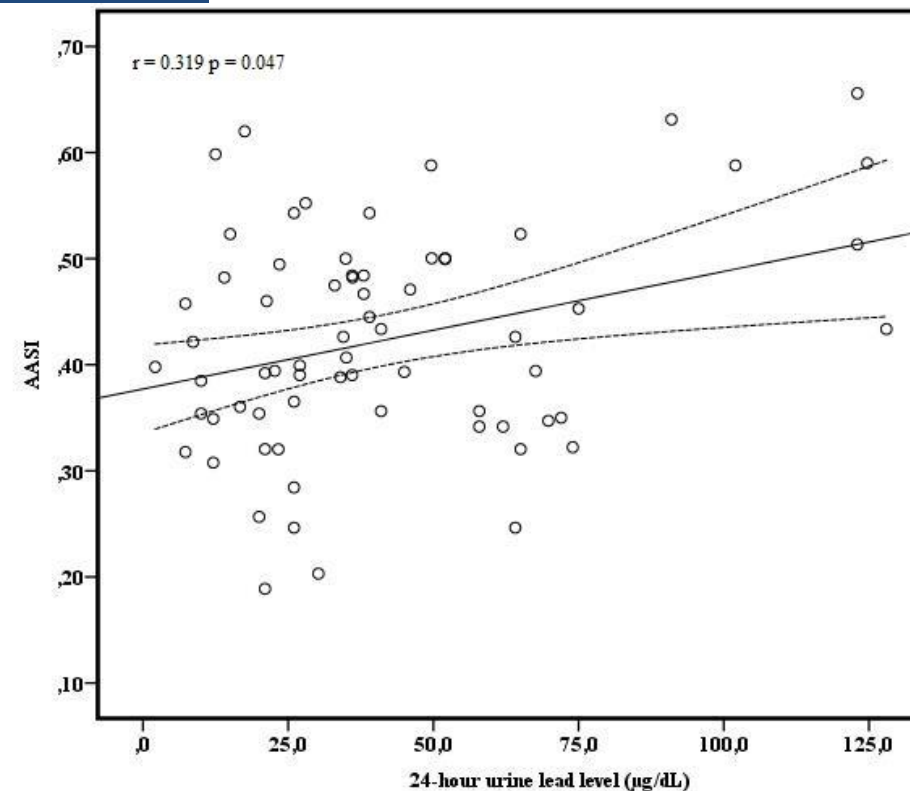
Address correspondence to N.B. Jain, Programs in

Evaluation of the Ambulatory Arterial Stiffness Index in Occupationally Lead-Exposed Workers

Running Head: Arterial Stiffness in Lead Exposure

¹Ugur Nadir Karakulak, MD, ²Omer Hinc Yilmaz, MD, Assoc. Prof., ²Engin Tutkun, MD, Assoc. Prof., ²Meside Gunduzoz, ¹Emine Ercan Onay, MD, ³Banu Evranos, MD, ⁴Ihsan Ates, MD, MD, ⁵Mehmet Ayturk, MD, ⁵Mujgan Tek Ozturk, MD

Departments of ¹Cardiology and ²Clinical Toxicology Ankara Occupational Diseases Hospital, Ankara, Turkey.



Assessment of Electrocardiographic Parameters in Workers Occupationally Exposed to



Variables	Lead-exposed group	Control group	p value
	(n = 60)	(n = 60)	
¹ Ug P wave dispersion (ms)	26.3 ± 9.7	22.0 ± 9.0	0.014*
² Me P maximum (ms)	116.2 ± 15.0	101.2 ± 14.2	<0.001*
P minimum (ms)	89.9 ± 13.8	79.2 ± 10.1	<0.001*
Dep QT maximum (ms)	377.0 ± 27.6	364.9 ± 28.5	0.020*
Dis QT minimum (ms)	338.3 ± 22.9	334.4 ± 27.2	0.390
Dep QT dispersion (ms)	38.4 ± 16.5	30.5 ± 12.4	0.004*
QTc (ms)	349.6 ± 27.1	357.6 ± 23.9	0.089
Tp-e interval (ms)	78.9 ± 16.5	70.3 ± 14.5	0.003*
Tp-e/QT ratio	0.22 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.013*

ARSENİK

Kaynaklar:

- Kaynak suları, pirinç, meyve suları
- Bakır işleme ve kaynak işçileri
- Cevher ayrıştırma
- İtfaiyeciler
- Asfalt ürünleri ile çalışan işçiler
- Tren yolu traversleri





ARSENİK

Klinik araştırmalarda yöntem:

- *Kan* arsenik düzeyi $< 1 \text{ mcg/L}$ ⁴
- 24 saat *idrar* arsenik düzeyi $< 35 \text{ mcg/L}$ ⁵
- Kan düzeyi yakın dönem, idrar düzeyi uzun dönem maruziyet hakkında bilgi verir
- Saç ve tırnak $< 1 \text{ ppm}$
- Cut off olmalı mı olmamalı mı?

⁴ American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH Handbook)

⁵ US National Toxicology Program (NP) 2012

ARSENİK

Kardiyovasküler sistem etki mekanizmaları:

- Vasküler sistem üzerinde proliferatif etki
- NADPH oksidaz stimülasyonu ile özellikle torasik aortada yapısal değişiklikler
- Vazorelaksasyonda azalma
- Vazokonstruksiyonda artış
- Anjiyotensin 2 üretiminde artış
- Serbest yağ asidi üretiminde artış
- Ters kolesterol transportunun inhibisyonu

HİPERTANSİYON

- **Arsenik**

- Yüksek arsenik içerikli su içirilen farelerde diyastolik ve sistolik kan basıncında yükselme ve sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır (Sanches Soria et al. 2012)
- 871 hastalık çalışmada arsenik maruziyeti ile hipertansiyonun tetiklendiği gösterilmiştir (Huang et al. 2007)

ARSENİK

Klinik kardiyovasküler etkiler:

- Kardiyovasküler mortalitede artış
- Periferik damarlarda hızlanmış aterogeneze¹⁰
- Blackfoot disease , Raynould Fenomeni
- Sistolik ve diyastolik kan basıncında yükselme
- Koroner kalp hastalığı ve inme riskinde artış¹¹
- QT uzaması, atipik ventriküler taşikardi¹²

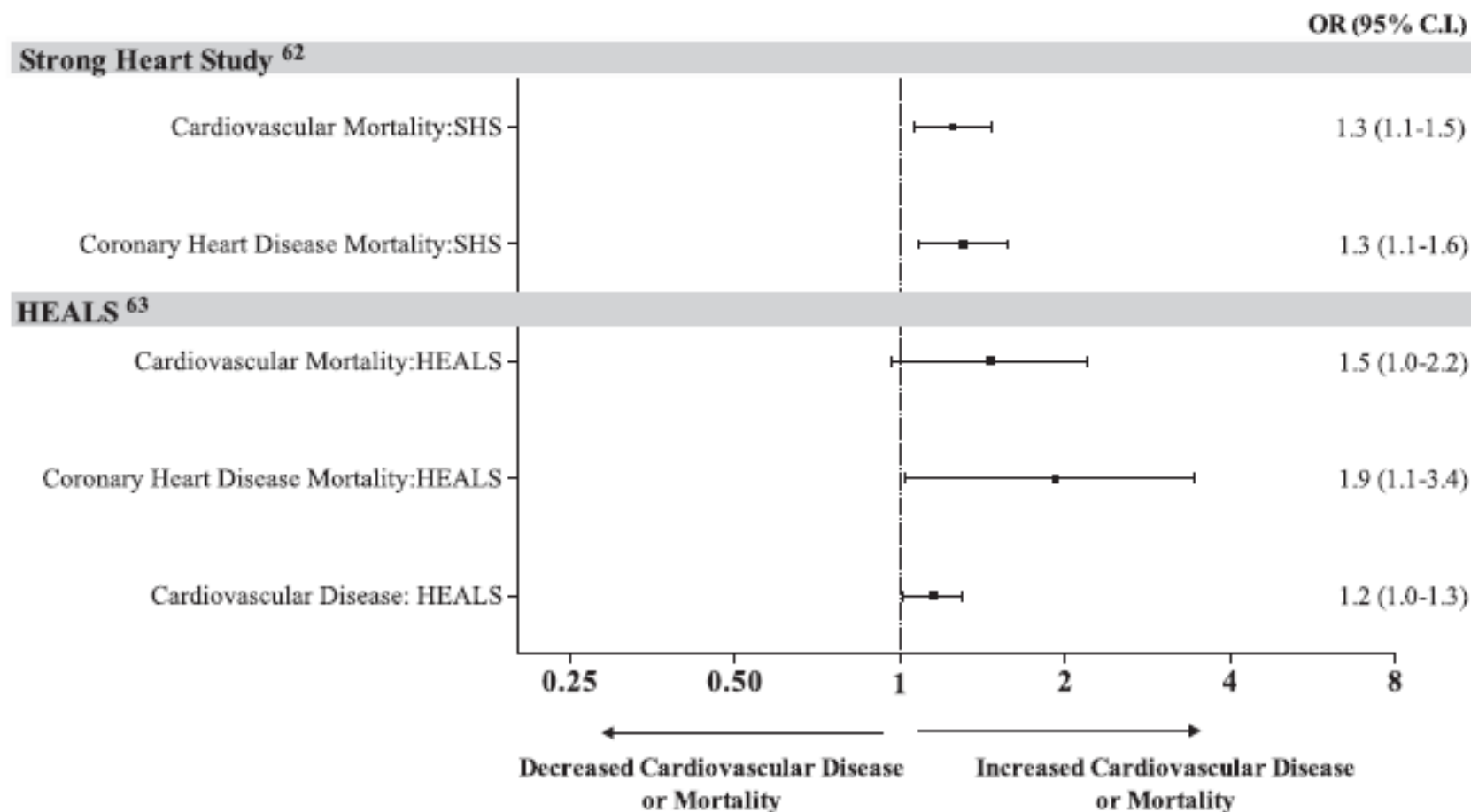
¹⁰ Navas Acien . Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence, *Am J Epidemiol* 2005 Dec 1;162(11):1037-49.

¹¹ Moon et al., 2013; Gong and O'Bryant, 2012.

¹² Manna et al. 2008

D

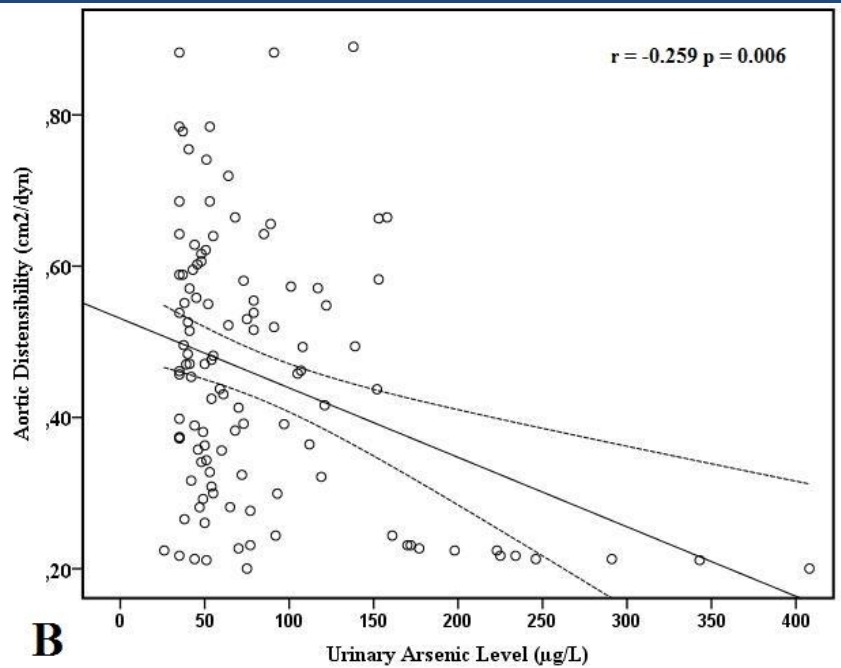
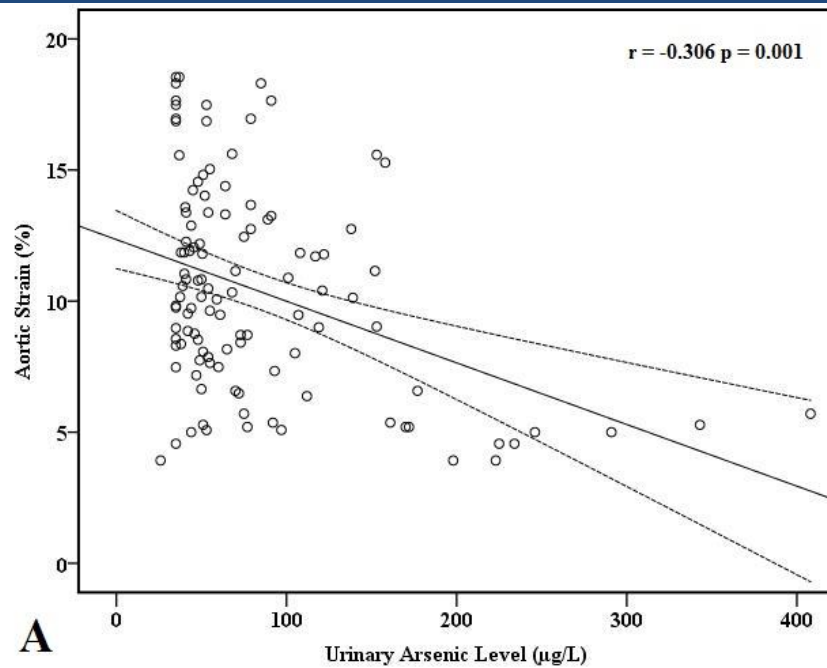
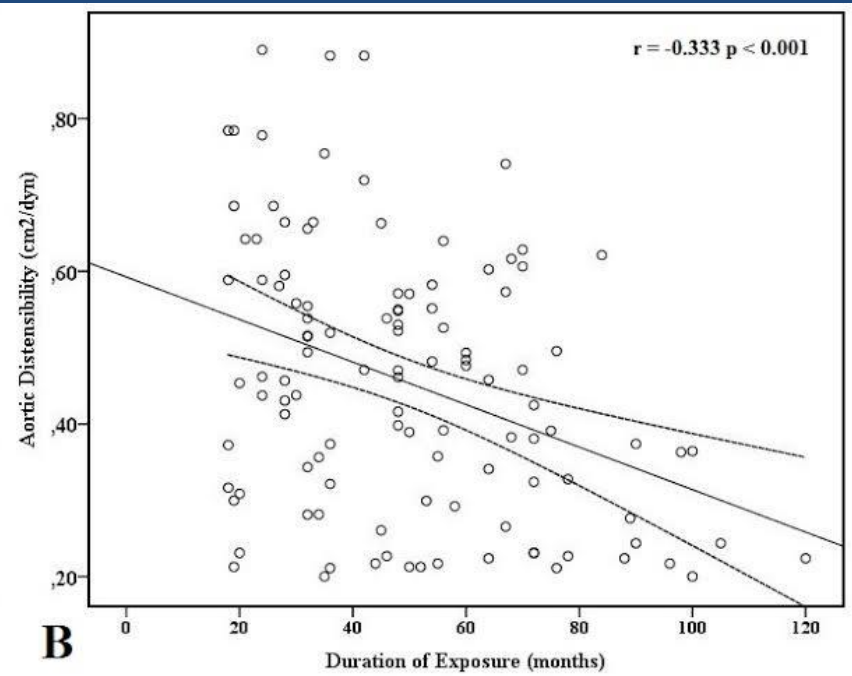
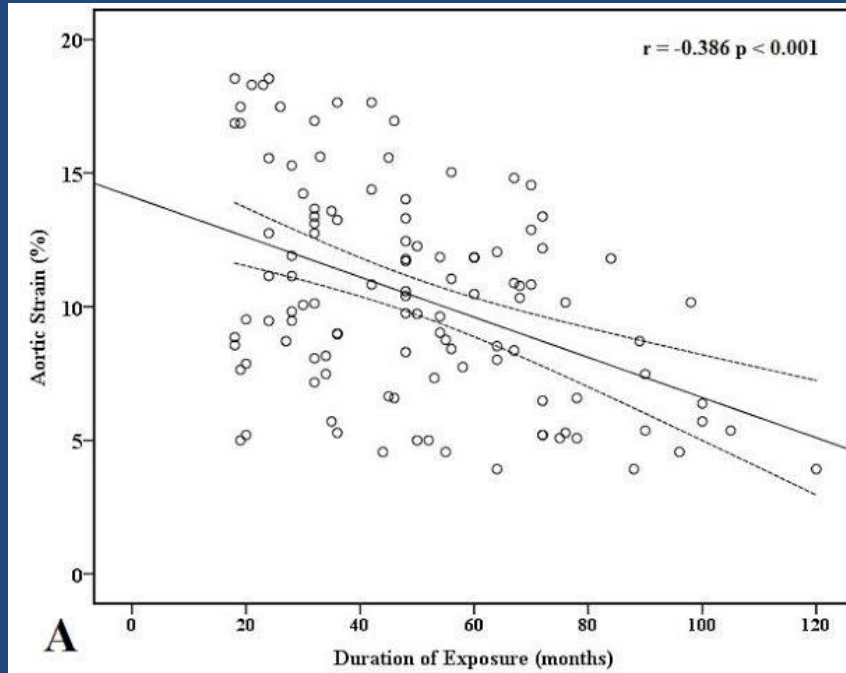
Arsenic Exposure: Odds Ratios for CVD or Mortality for Urine Arsenic



Arsenik ile kardiyovasküler mortalitede artış, özellikle diyabetik hastalarda



Tromboanjitis obliterans, arterial duvar hasarı ve arteriosklerosis
Tayvan, Çin, Bangladeş, Şili



CİVA

Kaynaklar:

- Doğada sıvı halde bulunan 5 elementten
- Özgül ağırlığı yüksek
- Kabuklu deniz ürünleri ve balıklar
- Floresan lamba
- Termostat, termometre
- Akülü arabalar, bataryalar
- Amalagam, hastalar ve diş hekimleri / teknisyenler

AB ülkelerinde kullanım oranları (%)

Ülke	Amalgam	Diğerleri
Danimarka	5	95
Estonya	5	95
Finlandiya	3	97
İtalya	1	99
İsveç	0	100
Belçika	32	68
Bulgaristan	30	70
Kıbrıs	30	70
Almanya	10	90
İspanya	26	74
Çek C.	92	8
Fransa	50	50
Türkiye	75	25





EDİRNE
ÇOK BULUTLU 6°C

CIVA ZEHİRLEDİ
7 ÖĞRENCİ YOĞUN BAKIMDA

CİVA

Kardiyovasküler sistem etki mekanizmaları:

TABLE III. Summary of the Overall Vascular Biologic Effects of Mercury

1. Oxidative stress
2. Inflammation
3. Thrombosis
4. Vascular smooth muscle proliferation and migration
5. Endothelial dysfunction
6. Dyslipidemia (oxidation of high-density lipoprotein and paraxonase)
7. Immune dysfunction
8. Mitochondrial dysfunction

CİVA

Klinik kardiyovasküler etkiler:

- Genellikle merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkileri ile bilinir
- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı ve MI
- İnme ve karotid arter hastalıkları
- Kardiyak otonom sinir sistemi tutulumu ve kardiyak aritmilere yatkınlık

Role of Mercury Toxicity in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Stroke

Mark C. Houston, MD, MS^{1,2,3}

From the Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine;¹ Hypertension Institute and Vascular Biology;² and the Division of Human Nutrition, Saint Thomas Medical Group, Saint Thomas Hospital,³ Nashville, TN

Mercury has a high affinity for sulfhydryl groups, inactivating numerous enzymatic reactions, amino acids, and sulfur-containing antioxidants (N-acetyl-L-cysteine, alpha-lipoic acid, L-glutathione), with subsequent decreased oxidant defense and increased oxidative stress. Mercury binds to metallothionein and substitute for zinc, copper, and other trace metals, reducing the effectiveness of metalloenzymes. Mercury induces mitochondrial dysfunction with reduction in adenosine triphosphate, depletion of glutathione, and increased lipid peroxidation. Increased oxidative stress and reduced oxidative defense are common. Selenium and fish containing omega-3 fatty acids antagonize mercury toxicity. The overall vascular effects of mercury include increased oxidative stress and inflammation, reduced oxidative defense, thrombosis, vascular smooth muscle dysfunction, endothelial dysfunction, dyslipidemia, and immune and mitochondrial dysfunction. The clinical consequences of mercury toxicity include hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, cardiac

arrhythmias, reduced heart rate variability, increased carotid intima-media thickness and carotid artery obstruction, cerebrovascular accident, generalized atherosclerosis, and renal dysfunction, insufficiency, and proteinuria. Pathological, biochemical, and functional medicine correlations are significant and logical. Mercury diminishes the protective effect of fish and omega-3 fatty acids. Mercury inactivates catecholamine O-methyl transferase, which increases serum and urinary epinephrine, norepinephrine, and dopamine. This effect will increase blood pressure and may be a clinical clue to mercury-induced heavy metal toxicity. Mercury toxicity should be evaluated in any patient with hypertension, coronary heart disease, cerebral vascular disease, cerebrovascular accident, or other vascular disease. Specific testing for acute and chronic toxicity and total body burden using hair, toenail, urine, and serum should be performed. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:621-627. ©2011 Wiley Periodicals, Inc.

An arrhythmic episode after mercury exposure and successful treatment with chelation therapy: A case report

Uğur Nadir Karakulak, Meside Gündüzöz*, Engin Tutkun*,
Ömer Hınç Yılmaz*

Departments of Cardiology and *Clinical Toxicology, Occupational
Disease Hospital; Ankara-Turkey

Introduction

People are exposed to mercury in daily life by means of food, batteries, broken thermometers and fluorescent lamps, and amalgam. Neurotoxicity and reproductive toxicity of mercury are well known. However, the relationship between mercury poisoning and its effects on the cardiac conduction system has not been clearly identified. Sodium 2, 3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS) is a metal chelating agent approved for oral or intravenous use to treat poisoning with mercury (1). In this case, a patient with neuromuscular symptoms and an arrhythmic episode that started after exposure to mercury and alleviated with DMPS therapy is presented.

Case Report

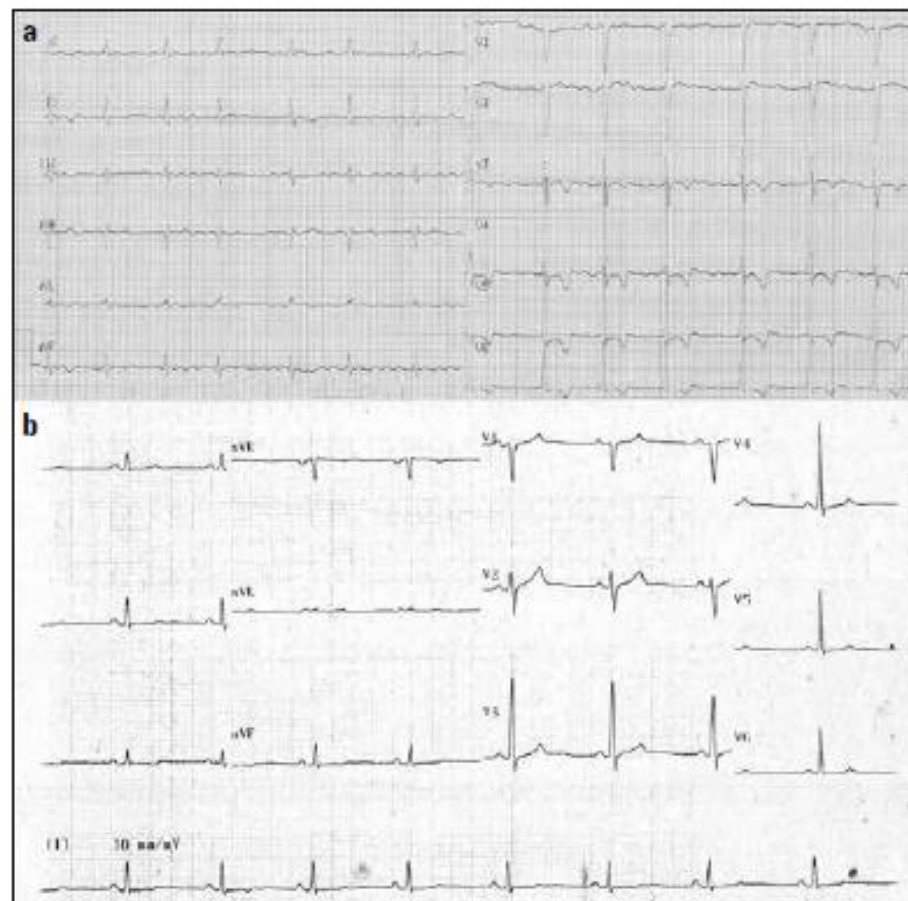


Figure 1. a, b. ECG at presentation shows rhythm to be atrial fibrillation and T-wave inversion in leads V3–V6 (a). ECG on the third day after DMPS therapy. Reversion to sinus rhythm and normalization of T wave (b)

Neler Yapılabilir? Tartışmalı konular

Nedensellik ?

- Spesifik metalin spesifik kardiyovasküler sonlanım noktasına etkisinin araştırıldığı
- Geniş popülasyonda gerçekleştirilen
- Diğer bütün risk faktörlerinin etkilerinden arındırarak analiz edilen
- Özellikle mekanistik ve patogenetik açıklamanın olduğu
- Biyobelirteçlerin kullanıldığı

daha fazla çalışmaya ihtiyaç var

Neler Yapılabilir? Tartışmalı konular

- Etkilenen kadar (exposed) etkileyen (exposure) de araştırılmalı ve kontrol edilmeli
- Klinik dalların farkındalık düzeyi ?
- Ulusal mesleki kardiyoloji kılavuzu ?
- Antioksidan tedavi, şelasyon tedavisi
- Kardiyovasküler risk faktörlerinin daha sıkı takip edilmesi, tedavi eşik değerlerinin düşürülmesi
- Mesleki maruziyetin risk faktörü olarak değerlendirilmesi

mesleki maruziyetler

“ateroskleroz, başlangıcından progresyonuna kadar hipertansiyon, obezite, diyabet gibi risk faktörlerinin katkıda bulunduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır”

HİPERTANSİYON

- Toplam hipertansiyon olgularının %90-95'i primer olarak adlandırılmıştır ve nedeni belirlenememiştir
- **Kurşun**
 - NHANES-I çalışması ile 9933 olguda kurşun maruziyeti ile hipertansiyon ilişkisi kanıtlanmıştır
 - EDEN çalışmasında (Yazbeck et al 2009) hipertansiyon tanısı konulan gebelerde kan kurşun düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksektir

HİPERTANSİYON

- **Kadmiyum**

- 958 erkek ve 944 kadının katıldığı çalışmada çevresel kadmiyum maruziyeti ile hipertansiyon arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Eum et al 2008)
- Japon kohort çalışmasında kadmiyuma maruz kalanlarda böbrek hasarı ve hipertansiyon daha sık (Nishijo et al 2006)

- **Civa**

- Kanada merkezli çalışmada civa ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki (Valera et al 2009)

- **Pestisitler**

- PCB grubu pestisitlere maruz kalanlarda hipertansiyon ile maruziyet arasında yakın ilişki (Goncharov et al 2010)



teşekkürler