

KADMIYUMUN İMMÜNOMODÜLATÖR ETKİLERİ

Asuman KARAKAYA (*)

Berran YÜCESOY (*)

Özet: Ağır metallerin birçoğu gibi kadmiyumun da hayvanlarda ve insanlarda immün sistemi etkilediği gösterilmiştir. Kadmiyumun immünotoksisite mekanizması halen tartışma konusudur. Çünkü immün sistem üzerindeki etkisi oldukça çelişkilidir. Kadmiyumun immün sistem üzerinde baskılayıcı, arttırıcı veya etkisiz kalabildiği gösterilmiş, çoğunlukla da hümmoral immün yanılarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Hüccresel immün yanıtın hümmoral immün yanıtardan farklı olarak daha çok baskılandığı gösterilmiştir. Fagositoz ve konakçı-direnç testlerinde yine çoğunlukla baskılanma gözlenmiştir. Bu nedenle kadmiyumun immünomodülatör etkileri değerlendirilirken maruziyet süresi, düzeyi, yolu ve tür farklılıkları da dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Kadmiyum immünotoksisitesi, İmmünosupresyon, İmmünostimülasyon

IMMUNOMODULATOR EFFECTS OF CADMIUM

Summary: As many heavy metals, cadmium has been shown to influence immune system both in animals and humans. The mechanisms for the immunotoxicity of cadmium is still debatable. Because the influence of cadmium on the immune system is rather controversial. Indeed, mostly conflicting results are available in humoral immune responses since cadmium has been shown to enhance, depress and exert no influence. In contrast to humoral immune responses, cell-mediated responses have been shown more consistently to be depressed. Mostly, phagocytosis and host-resistance assays were markedly decreased. For that reason duration and level of exposure, route of entry and also strain differences should be taken into consideration.

Keywords : Cadmium immunotoxicity, Immunosuppression, Immunostimulation

Başvuru Tarihi : 24.3.1992

Kabul Tarihi : 11.5.1992

(*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Tandoğan-ANKARA.

GİRİŞ

İmmünotoksisite, ksenobiyotiklerin ve biyolojik maddelerin immün sistem üzerinde oluşturdukları ters etkilerdir. Bu etkilerden immüno-supresyon, immün yanıtta azalma sonucu enfeksiyonlara ve tümör gelişimlerine duyarlılığın artması, immüno-stimülasyon ise immün yanıtta aşırı artış sonucu alerji veya otoimmünitenin görülmesi olayıdır (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, birçok çevresel kirleticinin immün sistem yanıtlarında değişimlere neden olduğunu göstermiştir. Günümüzde metallerin de immün sistem üzerinde immüno-stimülasyon ya da immüno-supresyona bağlı olarak birtakım istenmeyen etkilere yol açtığı ortaya konulmuştur (2-5). Bugün immün fonksiyonların en az birine etkileyen birçok metal bulunmuştur (6). Bu metallerden biri olan kadmiyum ve bileşiklerinin artan endüstriyel kullanım oranı, insan sağlığı üzerindeki etkilerine yönelik çalışmalara hız vermiştir.

Kadmiyum, esas olarak kaplama-cılıkta kullanılan bir metaldir. Bunun yanı sıra çeşitli kadmiyum bileşikleri renk pigmenti ve stabilizatör olarak kullanılmaktadır. Kadmiyum ayrıca gümüş lehimlemede, kaynak elektrodlarında ve alaşımların bileşiminde de yer almaktadır. Bu yaygın kullanımına bağlı olarak kadmiyuma akut ve kronik maruziyet, doz, maruziyet şekli ve etkilenen vücut birimine bağlı olarak birtakım sağlık problemlerine neden olmaktadır.

Kadmiyum buharlarının akut inhalasyonu pulmoner ödem, pnömoni ve

akciğer yetmezliğine neden olur (7). İnhalasyon ve beslenme yolu ile düşük miktarlara uzun süre maruziyet, etkisini kronik renal tubuler hasar, anemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve osteomalasi şeklinde gösterir (8-10). Kadmiyumun ayrıca hipertansiyon ile karakterize kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde de rolü olduğu düşünülmektedir (11, 12). Yüksek oranda kadmiyuma mesleki olarak maruz kalan kişilerde prostat ve akciğer kanseri riskinin artabileceği ileri sürülmektedir (13 - 15).

Kadmiyum, insan sağlığı üzerinde bu gibi istenmeyen etkilere yol açan önemli bir çevre kirleticisidir. Kadmiyumun çevredeki rolü üzerinde değişik faktörlerin etkisi vardır. Bunların en önemlisi, diğer toksik çevre kirleticilerinden farklı olarak ağır metallerin biyolojik olarak parçalanmamasıdır. Bu nedenle kadmiyum biyolojik yarı ömrünün uzun olması ve çevredeki dayanıklılığı nedeniyle insana kadar ulaşmakta ve birikime uğramaktadır (16).

Bunların yanısıra yapılan immünotoksisite çalışmaları, kadmiyumun birçok sistemde immün fonksiyonları etkileyen immünomodülatör bir ajan olduğu sonucunu vermiştir (17-24). Kadmiyumun immün yanıtları baskıladığı, arttırdığı ve bazende etkisiz kaldığına ilişkin değişik bulgular vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda kadmiyumun in vivo ve in vitro olarak primer ve sekonder antikor yanıtlarında supresyona neden olduğu gösterilmiştir (24-29).

Değişik araştırmacılar da kadmiyumun belirli immün yanıtlarda, çeşitli faktörlere

bağlı olarak ortaya çıkan immünostimulan etkilerini incelemiştirler (30-33). Bazı araştırmalarda ise, kadmiyumun bazı immün fonksiyonlar üzerine bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (34, 35).

A - Kadmiyuma Maruz Bırakılan Deneysel Hayvanlarında Yapılan İmmünotoksikolojik Çalışmalar

Kadmiyumun Hümorale İmmünite Üzerine Etkisi

Hümorale immünite, antijen tarafından uyarılan plazma hücrelerinin bu antijene spesifik olarak sentez edip salgıladıkları antikorlar (immüoglobulinler) aracılığı ile gerçekleşen spesifik bir savunma mekanizmasıdır. Yapılan çalışmalarda kadmiyumun immün yanıtlarda immünosupresyona (20, 25, 26, 36, 37), immünostimülasyona (30, 38, 39) yol açtığı ve bazen de etkisiz kaldığı şeklinde

(40) değişik sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 1). Bu değişik bulgular kadmiyumun immün sistem üzerindeki etkilerinde dozun, maruziyet şeklinin, süresinin ve kullanılan deney hayvanının cinsinin önemini göstermektedir.

Kadmiyumun Hücrele İmmünite Üzerine Etkisi

Hücrele immünite, duyarlaşmış T-lenfositleri aracılığı ile gerçekleşen bir diğer spesifik savunma mekanizmasıdır. T-hücreleri organizmayı antijenlere ve tümör hücrelerine karşı savunan efektif hücrelerdir. Etkinliklerini içerdikleri iki ana alt grup ile gerçekleştirirler. Bunlar, regülatör ve efektör alt gruplardır. Efektör hücreler;

- sitotoksik T-hücreleri ve
- gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarına aracılık eden T-hücreleri, regülatör hücreler ise;

Tablo 1 - Kadmiyumun Hümorale İmmünitede Meydana Getirdiği Bazı Değişimler

Deneysel Hayvanı	Maruziyet Şekli	Parametre	Etki	Kaynak
Fare	Kronik/oral	Antikor yanıtı	Azalma	37
Tavşan	Kronik/oral	Antikor yanıtı	Azalma	26
Fare	Akut/oral	Antikor yanıtı	Azalma	20
Fare	İn vitro (20-40 µM)	Antikor yanıtı	Azalma	30
Fare	İn vitro (4-8 µM)	Antikor yanıtı	Artış	30
Fare	Subakut/oral	B-lenfositlerinin proliferasyonu	Artış	38
Fare	Kronik/oral	Antikor yanıtı	Artış	39
Fare	Kronik/oral	Antikor yanıtı	—	40

- yardım edici T-hücreleri ve

- baskılayıcı T-hücreleri olmak üzere kendi içlerinde iki alt gruba ayrılırlar. Kadmiyuma maruziyet sonucu değişen immün yanıtların çoğu T-lenfositlerine bağlıdır (24, 36, 41). Bununla birlikte bu değişimlerin derecesi ve karakteri henüz tam anlaşılamamıştır. Ancak kadmiyumun hücrel immünitede hasarlar meydana getirdiği de kesinlik kazanmıştır. Kadmiyuma gerek akut (42) gerekse kronik (38, 40) maruziyet sonucu hücrel immün yanıtlarda daha çok supresyon meydana geldiği gösterilmiştir. Kadmiyumun supressif etkisi ayrıca in vitro olarak uygulanan T-lenfositleri proliferasyon testleri (41) ve spesifik mitojenlerle stimülasyonlara karşı (40) alınan yanıtlarla da ortaya konulmuştur (Tablo 2). Kadmiyumun bu immünosupressif etkileri kadmiyuma maruziyetin indüklediği lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluğun sonucudur. Bu nedenle lenfosit ya da lenfosit alt popülasyonlarının sayısındaki azalmanın da kadmiyumun immünosupressif etkisi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Kadmiyumun Nonspesifik Savunma Mekanizmasına Etkisi:

Nonspesifik savunma mekanizması organizmada bulunan birtakım hücreler aracılığı ile gerçekleşir. Bu hücreler; nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri, makrofajlar ve doğal öldürücü hücrelerdir. Kadmiyumun en belirgin toksik etkisi direkt makrofajlar üzerinedir. Makrofajların görevleri; ölü hücre ve doku kalıntılarının fagositozu, patojenlerle savaş ve T-, B-lenfositlerine antijen hazırlamaktır. Kadmiyuma maruziyet sonrası değişik makrofaj fonksiyonlarında belirgin bir azalma meydana gelmektedir. Bu toksik etki insan ve hayvan sağlığı için makrofajların vücut savunmasındaki rolü gözönüne alınırsa son derece önemlidir (43). Yapılan çalışmalarda kadmiyumun makrofaj aktivitelerinde hem supresyona (19, 44-46) hem de stimülasyona (32, 47) neden olabildiği gösterilmiştir. Nonspesifik savunma mekanizmasının diğer önemli üyesi olan doğal öldürücü hücre fonksiyonlarının da kadmiyuma maru-

Tablo 2 - Kadmiyumun Hücrel Immünitede Meydana Getirdiği Bazı Değişimler

<i>Deney Hayvanı</i>	<i>Maruziyet Şekli</i>	<i>Parametre</i>	<i>Etki</i>	<i>Kaynak</i>
Fare	Akut/IP	Gecikmiş tip aşırı duyarlılık	Azalma	42
Fare	Subakut/oral	T-lenfositlerinin proliferasyonu	Azalma	38
Fare	Kronik/oral	Gecikmiş tip aşırı duyarlılık	Azalma	40
Fare	Kronik/oral	T-lenfositlerinin proliferasyonu	Azalma	47

ziyet sonrası hem inhibe hem de stimüle olduğu rapor edilmiştir (23, 32) (Tablo 3).

Konakçı-direnç Testlerinde Kadmiyumun Etkisi:

Konakçı-direnç model, immünotoksitesi araştırılacak madde veya bileşiğe maruz bırakılmış konakçı bir organiz-

manın herhangi bir enfeksiyon ajanına karşı gösterdiği direncin test edilmesi esasına dayanır. Kadmiyuma maruziyet sonrasında bakteriyel (47, 48), viral (48, 49) ve protozoal (50) enfeksiyonlara karşı duyarlılığın önemli oranda arttığı gösterilmiştir. Kadmiyuma maruz bırakılmış ve değişik gruplar halinde bak-

Tablo 3 - Kadmiyumun Nonspesifik Savunma Mekanizmasında Meydana Getirdiği Bazı Değişimler

<i>Deney Hayvanı</i>	<i>Maruziyet Şekli</i>	<i>Parametre</i>	<i>Etki</i>	<i>Kaynak</i>
Sıçan	İn vitro	Alveolar makrofajların oksidatif reaksiyonları	Azalma	44
Tavşan	İn vitro	Fagositoz	Azalma	45
Fare	Kronik/oral	İmmün kompleks katabolizması	Azalma	19
Fare	İn vitro	Fagositoz	Azalma	46
Fare	Kronik/oral	Fagositoz	Artış	32,47

teri ve viruslarla enfekte edilmiş farelerde ölüm oranının bakteri ile enfekte edilmiş grupta yüksek olduğu gözlenmiştir (51). Bu da kadmiyuma maruz kalan hayvanların enfeksiyon ajanlarına karşı yanıtlarının değiştiğini göstermektedir (Tablo 4).

B - Kadmiyumun İnsanlardaki İmmünotoksisitesi

Kadmiyuma maruz kalmış insanlarda yapılan immünolojik çalışmalar ve bu ko-

nudaki veriler son derece azdır. 1983 yılında Williams ve arkadaşları (35) tarafından yapılan bir çalışmada itai-itai hastaları incelenmiştir. Bu hastaların kan kadmiyum konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ancak immünolojik parametrelerde önemli değişimler kaydedilememiştir. Guillard ve Lauwerys tarafından 1989'da (52) kadmiyuma maruz kalmış işçilerde yapılan bir çalışmada ise nötrofillerin fagositik aktivitelerinde önemli oranda azalma olduğu bulunmuştur.

Tablo 4 - Kadmiyumun Konakçı-direnç Testlerinde Gösterdiği Bazı Değişimler

Deney Hayvanı	Maruziyet Şekli	Enfeksiyon Ajanı	Direnç	Kaynak
Sıçan	Akut /oral	Escherichia coli	Azalma	48
Fare	Kronik/oral	Listeria monocytogenes	Azalma	47
Fare	Kronik/oral	Herpes virusu	Azalma	47
Fare	Subakut/oral	Hexamita muris	Azalma	50
Fare	Akut/inhalasyon	Pasteurella	Azalma	51
Fare	Akut/inhalasyon	Orthomyxovirus	Artış	51

Ülkemizde 1991 yılında kadmiyuma maruz kalmış işçilerde yapılan bir çalışmada, maruz grubun kan kadmiyum düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış bulunurken, incelenen bazı immünolojik parametrelerde bir değişiklik gözlenmemiştir (53).

Kadmiyum immünotoksitesinin mekanizması bugün tam olarak açıklık kazanmamıştır. Elde bulunan veriler kadmiyum maruziyetinin immün yeterlilikte birtakım değişimlere yol açtığını kanıtlamıştır. Ancak bu kısıtlı bulgularla kesin yargılara varmak son derece zordur. Bu nedenle bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Descotes, J. "Immunotoxicology of Drugs and Chemicals", Amsterdam, Elsevier, pp. 299-304, 1988.
2. Blakley, B.R., Archer, D.L., "The Effect of Lead Acetate on the Im-

mune Response in Mice", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 61, 18-26, 1981.

3. Koller, L.D., "Immunotoxicology of Heavy Metals", *Int. J. Immunopharmacol.*, 2, 269-279, 1980.
4. Luster, M.I., Blank, J.A., "Molecular and Cellular Basis of Chemically Induced Immunotoxicity", *Ann. Res. Pharmacol. Toxicol.*, 27, 23-49, 1987.
5. Descotes, J., Verdier, F., Brouland, C.P., "Immunotoxicity of Lead, Cadmium and Arsenic: Experimental Data and Their Relevance to Man" In Dayan, A.D., Hertel, R.F., Heseltine, E., Kazantzis, G., Smith, E.M., Van der Venne, M.T. (eds), *Immunotoxicity of Metals and Immunotoxicology*, London, Plenum Press, pp. 211, 1990.

6. Stacey, N.H., "Effects of Cadmium and Zinc on Spontaneous and Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity", *J. Toxicol. Environ. Health*, 18, 293-300, 1986.
7. Lauwerys, R., *Criteria (Dose/Effect Relationship) for Cadmium*, Oxford, C.E.C., Pergamon Press, pp. 98-104, 1978.
8. Friberg, L., "Health Hazards in the Manufacture of Alkaline Accumulators with Special Reference to Chronic Cadmium Poisoning", *Acta. Med. Scand.*, 138, suppl. 240, 1-124, 1950.
9. Kjellström, T., Renal Effects. In Friberg, L., Elinder, C., Kjellström, T., Nordberg, G. (eds): "Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal" Vol 2. Boca Raton, CRC Press, pp. 22-109, 1986.
10. Nordberg, F.G., "On the Distribution of Cadmium in Blood", *Acta. Pharmacol. et Toxicol.*, 30, 289-295, 1971.
11. Bernard, A., Lauwerys, R., "Cadmium in Human Population", *Experientia*, 40, 143-153, 1984.
12. Schroeder, H.A., "Cadmium as a Factor in Hypertension", *J. Chron. Dis.*, 18, 647-656, 1965.
13. Kipling, M.D., Waterhouse, J.A.H., "Cadmium and Prostatic Carcinoma", *Lancet*, 1, 730-731, 1967.
14. Potts, C.L., "Cadmium Proteinuria. The Health of Battery Workers Exposed to Cadmium Oxide Dust", *Ann. Occup. Hyg.*, 8, 55-61, 1965.
15. Kazantzis, G., "Cadmium Mortality Assessment", *Am. J. Ind. Med.*, 20, 701-704, 1991.
16. Yost, K.J., "Cadmium, the Environment and Human Health, An Overview", *Experientia*, 40, 157-164, 1984.
17. Fujimaki, H., Shimizu, F., Kawamura, R., Kubota, K., "Inhibition of Delayed Hypersensitivity Reaction in Mice by Cadmium", *Toxicol. Letters*, 19, 241-245, 1983.
18. Greenspan, B.J., Morrow, P.E., "The Effects of In vitro and Aerosol Exposures to Cadmium on Phagocytosis by Rat Pulmonary Macrophages", *Fundam. Appl. Toxicol.*, 4, 48-57, 1984.
19. Knutson, D.W., Vredevse, D.L., Aoki, K.R., Hays, E.F., Levy, I., "Cadmium and RES", *Immunology*, 40, 17-26, 1980.
20. Koller, L.D., Exon, J.H., Roan, J.G., "Humoral Antibody Response in Mice After Single Dose Exposure to Cadmium or Lead", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 151, 339-342, 1976.
21. Loose, I.D., Silkworth, J.B., Warrington, D., "Cadmium-induced Phagocyte Cytotoxicity", *Bull.*

- Environ. Contam. Toxicol.*, 20, 582-588, 1978.
22. Simonet, M., Berche, P., Fauchere, J.L., Veron, M., "Impaired Resistance to *Listeria Monocytogenes* in Mice Chronically Exposed to Cadmium", *Immunology*, 53, 155-163, 1984.
 23. Stacey, N.H., Graig, G., Müller, L., "Effects of Cadmium on Natural Killer and Killer Cell Functions In vivo", *Environ. Res.*, 45, 71-77, 1988.
 24. Stelzer, K.J., Pozdernik, T.L., "Cadmium Induced Immunotoxicity", *Int. J. Immunopharmacol.*, 5, 541-548, 1983.
 25. Graham, J., "Influence of Cadmium, Nickel or Chromium on Primary Immunity in Mice", *Environ Res.*, 16, 77-87, 1978.
 26. Koller, L.D., "Immunosuppression Produced by lead, Cadmium or Mercury", *Am. J. Vet. Res.*, 34, 1457-1458, 1973.
 27. Koller, L.D., Exon, J.H., Roan, J.G., "Antibody Suppression by Cadmium", *Arch. Envir. Health*, 30, 598-601, 1975.
 28. Lawrence, D. L., "Heavy Metal Modulation of Lymphocyte Activities", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 57, 439-451, 1981.
 29. Ohsawa, M., "Induction of Antinuclear Antibodies in Mice Orally Exposed to Cadmium at Low Concentrations", *Clin. Exp. Immunol.*, 73, 98-102, 1988.
 30. Fujimaki, H., Murakami, M., Kubota, K., "In vitro Evaluation of Cadmium-induced Augmentation of the Antibody Response", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 62, 288-293, 1982.
 31. Koller, L.D., "Some Immunological Effects of Lead, Cadmium or Methylmercury", *Drug. Chem. Toxicol.*, 2, 99-110, 1979.
 32. Koller LD., Roan, J.G., "Effects of Lead and Cadmium on Mouse Peritoneal Macrophages", *J. Reticuloendothel. Soc.*, 21, 7-12, 1977.
 33. Malave, I., DeRuffino, D., "Altered Immune Response During Cadmium Administration in Mice", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 74, 46-56, 1984.
 34. Wesenberg, G.B.R., Wesenberg, F., "Effect of Cadmium on the Immune Response in Rats", *Environ. Res.*, 31, 413-419, 1983.
 35. Williams, W.R., Kagamimori, S., Watanabe, M., Shinmura, T., "An Immunological Study on Patients with Chronic Cadmium Disease", *Clin. Exp. Immunol.*, 53, 651-658, 1983.
 36. Blakley, B.R., "The Effects of Cadmium Chloride on the Immune Response in Mice", *Can. J. Comp. Med.*, 49, 104-108, 1985.
 37. Fujimaki, H., "In vitro Effect of Cadmium on Primary Antibody Response to T-cell Independent

- Antigen", *Toxicol. Letters*, 24, 21-24, 1985.
38. Gaworski, C.L., Sharma, R.P., "The Effects of Heavy Metals ^3H -thymidine Uptake in Lymphocytes", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 46, 305-313, 1978.
39. Koller, L.D., Roan, J.G., "Effects of Lead, Cadmium and Methylmercury on Immunological Memory", *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 4, 47-52, 1980.
40. Muller, S., Gillert, K.E., Krause, C., Jantzke, G., Gross, U., Diamantstein, I., "Effects of Cadmium on the Immune System of Mice", *Experientia*, 35, 909-910, 1978.
41. Ohsawa, M., Sato, K., Takahashi, K., Ochi, T., "Modified Distribution of Lymphocyte Subpopulation in Blood and Spleen from Mice Exposed to Cadmium", *Toxicol. Letters*, 19, 29-35, 1983.
42. Kojima, A., Tamuar, S. I., "Acute Effects of Cadmium on Delayed-type Sensitivity in Mice", *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, 34, 281-291, 1981.
43. Foulkes, E.C., *Cadmium*, Berlin, Springer-Verlag, 104-125, 1986.
44. Castranova, V., Bauman, L., Reason, M.J., Miles, P.R., "Effects of Heavy Metal Ions on selected Oxidative Metabolic Processes in Rat Alveolar Macrophages", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 14-23, 1980.
45. Graham, J.A., Gardner, D.E., Water, M.D., Coffin, D.C., "Effect of Trace Metals on Phagocytosis by AM's", *Infect. Immun.*, 11, 1278-1283, 1975.
46. Loose, I.D., Silkworth, J.B., Charbonneau, T., Blumenstock, F., "Environmental Chemical-induced Macrophage Dysfunction", *Environ. Health Perspect.*, 39, 79-91, 1981.
47. Thomas, P.T., Ratajazak, H.V., Aranyi, C., Gibbons, R., Tenters, J.D., "Evaluation of Host-resistance and Immune Function in Cadmium Exposed Mice", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 80, 446-456, 1985.
48. Cook, J.A., Hoffman, E.O., Diluzio, N.R., "Influence of Lead and Cadmium on the Susceptibility of Rats to Bacterial Challenge", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 150, 741-747, 1975.
49. Gainer, J.H., "Effect of Heavy Metals and of Deficiency of Zinc on Mortality Rates in Mice Infected with Encephalomyocarditis Virus", *Am. J. Vet. Res.*, 38, 869-872, 1977.
50. Exon, J.H., Patton, N.M., Koller, L.D., "Hexamitiasis in Cadmium Exposed Mice", *Arch. Environ. Health*, 30, 463-464, 1975.
51. Bouley, G., Chaumard, C., Quero, A.M., Girard, F., Bouden, E., "Opposite Effects of Inhaled Cadmium Microparticles on Mouse Suscep-

tibility to an Airborne Bacterial and Airborne Viral Infection", *Sci. Total Environ.*, 23, 185-188, 1982.

52. Guillard, O., Lauwerys, R., "In vitro and In vivo Effect of Mercury, Lead and Cadmium on the Gener-

ation of Chemiluminescence by Human Whole Blood", *Biochem. Pharmacol.*, 38, 2819-2823, 1989.

53. Yücesoy, B., "Kadmiyuma Maruz Kalan İşçilerde İmmunotoksik Etkilerin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1991.

Akıl ve onu kullanma yeteneği birbirinden farklı iki vergidir.

August Scharl