

Çevresel Kılcal Plastiklerin (Mikro ve Nanoplastikler) Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri ve Toksikolojik Mekanizmalar 8

Kayıhan Karaman¹

Özet

Endüstriyel faaliyetlerin yoğunlaşması ve plastik kullanımının küresel düzeyde hızla artması, mikro- ve nanoplastiklerin (MNP) çevresel ve biyolojik sistemlerde kalıcı bir kirlilik kaynağı hâline gelmesine yol açmıştır. Bu partiküllerin sadece solunan hava, içme suyu ve gıdalar ile vücuda alınmakla kalmayıp; aynı zamanda dolaşıma geçerek dokulara ulaşabildiği artık çok sayıda çalışma tarafından gösterilmektedir. Son yıllarda yayımlanan insan arter dokusu analizleri, MNP'lerin aterosklerotik plaklarda birikebildiğini ortaya koymuş ve kardiyovasküler hastalıklarla olası ilişkilerini gündeme taşımıştır.

Bu kitap bölümü, mikro- ve nanoplastik maruziyetinin kaynaklarını, biyolojik dağılımını, damarsal dokularda olası birikim mekanizmalarını, çevresel kirlilik ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi ve güncel klinik kanıtları geniş bir çerçevede ele almakta; aynı zamanda mevcut bilgilerin yorumlanmasına ve gelecekteki araştırma başlıklarına ışık tutmaktadır.

1. Giriş ve Arka Plan

1.1. Tanımlar ve Sınıflandırma

Plastik kirliliği, günümüzün en belirgin çevresel sorunlarından birisidir. Son yıllarda insan sağlığına yönelik artan potansiyel risklere sahiptir. Özellikle, çevrede yaygın olarak bulunan kılcal plastik atıklar - Mikroplastikler (MP) ve Nanoplastikler (NP) - toksikolojik araştırmaların odağına yerleşmiştir. MP ve NP, çevrede geniş ölçekte bulunmakla birlikte solunan hava, içme suyu, gıdalar

1 Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye, ORCID: 0000-0001-6915-2940; E-mail: kay55han@hotmail.com

ve temas edilen yüzeyler aracılığıyla insanlara ulaşarak dolaşım sistemine kadar erişebilmektedir (1,2).

Mikroplastikler, boyutu 1 μm (mikrometre) ile 5 mm arasında değişen polimerik partiküller (2) iken NP'ler ise, boyutu 1 μm 'nin altında, genellikle 1–100nm (nanometre) aralığında tanımlanan ultra-küçük parçacıklardır. NP'ler, düşük yüzey alanı, yüksek reaktiviteleri ve biyolojik bariyerleri aşma kapasiteleri nedeniyle, MP'lere kıyasla daha yüksek bir toksikolojik potansiyele sahiptir (3).

1.2. Çevresel Dağılım ve İnsan Maruziyeti

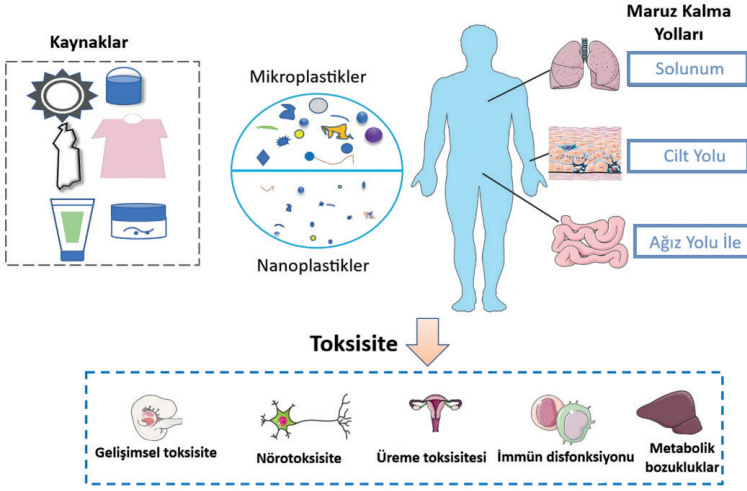
Kılcal plastikler, çevresel döngüde su ilişkili sistemlerden atmosfere kadar geniş bir dağılım göstermektedir. İnsan vücudu, kılcal plastiklere temel olarak üç yol üzerinden maruz kalır: solunum (inhalasyon), sindirim (ingestiyon) ve daha az oranda dermal temas (Şekil-1) (4).

- **Sindirim Yolu:** Ambalajlı su ve yiyecek tüketimi, deniz ürünleri (özellikle kabuklular), tuz ve diğer gıda maddeleri ile maruziyet.
- **Solunum Yolu:** Özellikle iç mekan tozları ve dış hava kaynaklı MP/NP içeren aerosolleşmiş partiküllerin inhalasyonu.
- **Dermal Yol:** Kozmetik ve kişisel bakım ürünleri aracılığıyla sınırlı dermal maruziyet.

Tahmini günlük insan alım oranları polimer türüne, partikül boyutuna ve çevresel kirlilik seviyelerine bağlı olarak büyük değişkenlik gösterir. Bazı çalışmalar bireylerin haftalık yaklaşık 5 gram plastik yuttuğunu ileri sürmektedir. Bu şekilde NP boyutundaki partiküller, bağırsak epitelini ve akciğer bariyerini aşarak kan dolaşımına geçebilir. Güncel araştırmalarda çeşitli polimerlerin kan içerisinde bulunduğu gösterilmiştir (5-7).

1.3. Kardiyovasküler Toksikolojinin Önemi

Kardiyovasküler (KV) risk faktörleri arasında sigara, diyabet, hiperlipidemi ve sedanter yaşam tarzı yer alırken, son epidemiyolojik ve toksikolojik çalışmalar çevresel kirlleticileri de bu listeye eklemiştir. Hava kirliliğindeki ultra ince partiküllerin KV olayları tetiklediği kanıtlanmıştır (8). Kılcal plastiklerin boyutu ve biyodinamikleri, bu hava kirliticilerine benzerlik göstermekte, bu da KV sisteme giriş ve birikim olasılığını kuvvetle düşündürmektedir. Bu bağlamda, MP ve NP'lerin damar sertliği (ateroskleroz) gelişimi, trombüs oluşumu ve diğer KV patolojilerdeki rolünün aydınlatılması, yeni bir halk sağlığı önceliği olarak ortaya çıkmaktadır (9).



Şekil-1: Mikro- ve Nanoplastiklerin İnsan vücuduna giriş yolları ve oluşturdıkları organ toksisiteleri

2. Kılcal Plastiklerin Biyodinamikleri ve Kardiyovasküler Dokulara Translokasyonu

2.1. Vücut İçi Dağılım ve Biyolojik Bariyerler

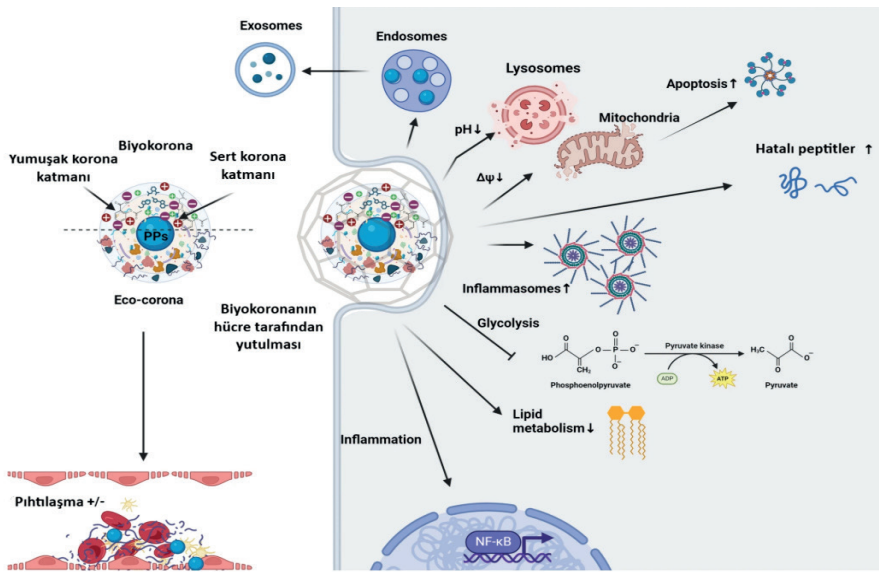
Vücuda giren kılcal plastiklerin akıbeti, partikülün fiziko-kimyasal özelliklerine (boyut, şekil, yüzey yükü, hidrofobisite) ve çevresindeki biyolojik ortamla etkileşimine bağlıdır. Kılcal plastiklerin en kritik özelliği, biyolojik bariyerleri aşabilme yeteneğidir (translokasyon). Bağırsak epiteli veya akciğer alveollerinden geçen NP'ler ($<1 \mu\text{m}$), lenfatik sisteme ve ardından sistemik kan dolaşımına karışır (10).

- **Gastrointestinal Absorbsiyon:** MP'lerin çoğu dışkı ile atılırken, daha küçük partiküllerin (özellikle NP'lerin) bağırsak epitelindeki M hücreleri ve enterositler aracılığıyla pasif veya aktif mekanizmalarla absorbe edildiği gösterilmiştir. Boyut küçüldükçe, sistemik dolaşıma geçiş yeteneği artar (11).
- **Pulmoner Absorbsiyon:** İnhal edilen NP'ler, akciğerlerin derin alveol bölgelerine ulaşabilir. Burada, ince alveol-kapiller bariyerini kolaylıkla aşarak hızla kan dolaşımına transloke olurlar (12).

2.2. Kan Dolaşımına Geçiş

Sistemik dolaşıma giren kılcal plastikler, hemen kan proteinleri, lipidler ve diğer biyomoleküllerle etkileşime girer. Bu etkileşim sonucunda partikül yüzeyini çevreleyen bir protein kılıf (biyokorona) oluşur (6).

- **Biyokorona Oluşumu:** Partikülün biyolojik kimliğini değiştiren biyokorona, hücre reseptörleri tarafından tanınmayı, doku dağılımını, sitotoksisiteyi ve immün hücrelerle etkileşimi doğrudan etkiler (Şekil-2). Özellikle, lipoproteinlerin bağlanması, partiküllerin hücre içine alınımını kolaylaştırabilir (13).
- **Taşıma ve Dolaşım Ömrü:** NP'ler, dolaşımda eritrositler (kırmızı kan hücreleri) ve lökositler (beyaz kan hücreleri) gibi kan hücreleri tarafından taşınabilir. Bu taşıma mekanizmaları, partiküllerin retiküloendotelyal sistemi (dalak, karaciğer) atlayarak hassas organlara, dolayısıyla KV sisteme ulaşmasını sağlar.



Şekil-2: Korona ile kaplanmış plastik parçalar, konak hücre homeostazını etkileyebilir ve çeşitli yollarla toksik etkiler gösterebilir

2.3. Kardiyovasküler Dokuda Birikim

Kılcal plastiklerin KV sistemde birikimi, teorik bir riskten klinik ve deneysel bir gerçekliğe dönüşmüştür.

2.3.1. Klinik Kanıtlar:

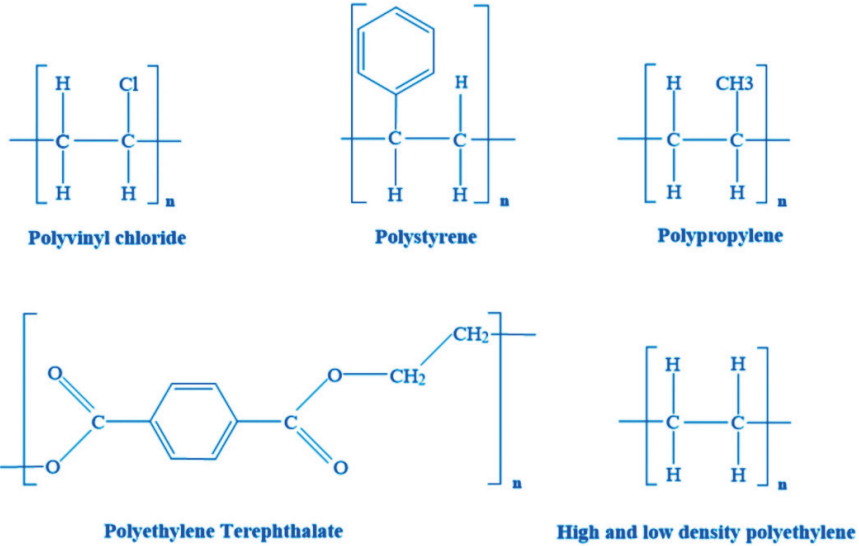
- **Aterosklerotik Plaklarda Tespiti:** Marfella ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında, karotis endarterektomi uygulanan 304 hastanın plak materyallerinde Polietilen (PE), Polivinil Klorür (PVC) ve Polietilen Tereftalat (PET) gibi yaygın polimerler hem makrofajların içerisinde hem de plakların lipid çekirdeklerinde tespit edilmiştir (14). Analizler, bu partiküllerin genellikle 10–20µm boyut aralığında olduğunu göstermiştir (Şekil-3).

- **İlişkili Klinik Risk:** Bu plaklarda plastik partikül varlığı ile majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) ve inme riskinin artışı arasında güçlü bir korelasyon bildirilmiştir (15).

2.3.2. Deneysel Kanıtlar:

- **Doku Dağılımı:** Hayvan modelli çalışmalar, NP'lerin kan-kalp bariyerini aşarak kalp kasında birikebildiğini göstermiştir. Bu birikim, kalbin kasılma fonksiyonlarını ve elektriksel iletimini bozmaktadır (16).
- **Morfolojik Analiz:** Gelişmiş mikroskopi teknikleri (RAMAN spektroskopisi ve elektron mikroskobu), kalp kası hücreleri (kardiyomiyositler) ve damar endotel hücreleri içinde endozomal veziküllere hapsedilmiş veya sitoplazmada serbest halde bulunan NP'lerin varlığını ortaya koymuştur (17).

Bu birikim, partiküllerin sadece bir biyolojik atık değil, aynı zamanda lokal olarak iltihaplanma ve oksidatif stres başlatabilecek aktif biyolojik ajanlar olduğunu göstermektedir.



Şekil-3: En yaygın kullanılan polimerik plastik bileşiklerin moleküler yapısı

3. Toksikolojik Mekanizmalar ve Kardiyak Patofizyoloji

Kardiyovasküler sistemde biriken kılcal plastikler, doğrudan ve dolaylı yollarla hücre hasarını, inflamasyonu ve fonksiyonel bozuklukları tetikleyerek aterogenez ve tromboz süreçlerini hızlandırır (9). Bu etki, hem partiküllerin

kendisinden (yüzey reaktivitesi) hem de taşıdıkları kimyasal katkı maddelerinden (örn., BPA, ftalatlar) kaynaklanır.

3.1. İltihaplanma (İnflamasyon) ve İmmün Yanıt

Kılcal plastikler, vücut tarafından yabancı partiküller olarak tanınır ve güçlü bir immün yanıtı tetikler. Kronik düşük dereceli inflamasyon, aterosklerozun temel itici güçlerinden biridir.

- **Makrofaj Aktivasyonu ve Fagositoz:** NP'ler, damar duvarında bulunan makrofajlar ve köpük hücreleri tarafından fagositoz yoluyla hücre içine alınır (Şekil-2). Bunun sonucunda hücre içi stres artar.
- **NLRP3 İnflamatuvar Sinyal Yolu:** Partiküllerin lizozomlar içinde birikmesi ve lizozomal bütünlüğün bozulması, sitozolde patojen tanıma reseptörü olan NLRP3 inflamatuvarını (Nod-Like Receptor Protein 3) aktive eder (18). NLRP3 aktivasyonu, güçlü pro-inflamatuvar sitokinler olan İnterlökin (IL)-1Beta (IL-1 β) ve IL-6'nın üretimini ve salınımını artırır (19). Bu sitokinler, lokal damar duvarı inflamasyonunu sürdürür, lökosit salınımını artırır ve aterosklerotik lezyonların hızlı ilerlemesini destekler.
- **Sistemik İnflamasyon:** Partiküllerin neden olduğu sitokin salınımı, C-Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının sistemik dolaşımdaki seviyelerini yükselterek genel KV riskin artmasına katkıda bulunur.

3.2. Oksidatif Stres ve Endotel Disfonksiyonu

Damar duvarının iç yüzeyini döşeyen endotel tabakası, KV sağlığın korunmasında kilit rol oynar. Kılcal plastikler, endotel fonksiyonunu bozarak ateroskleroz sürecini başlatır.

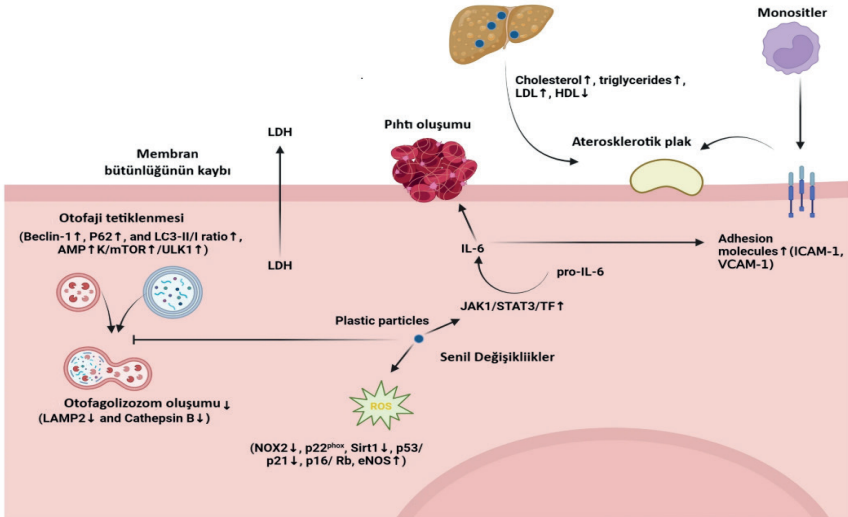
- **Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Üretimi:** MP/NP'lerin hücrelere alınması veya yüzey etkileşimi, mitokondriyal disfonksiyonu tetikler ve Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) üretimini artırır (20). Bu durum, hücre içi oksidatif strese yol açar (Şekil-4).
- **Nitrik Oksit (NO) Biyoyararlanımının Azalması:** Oksidatif stres, vasküler sağlığın en önemli mediatörü olan Nitrik Oksit (NO)'i hızla inaktive eder (21). NO, vazodilatasyon (damar genişlemesi) ve anti-trombotik etkiler sağlar. NO biyoyararlanımındaki azalma, endotel disfonksiyonunun merkezidir.
- **Endotel Disfonksiyonu:** Endotel disfonksiyonu, damar geçirgenliğinin artmasına, lökositlerin damar duvarına yapışmasına

(adhezyon) ve LDL kolesterolün subendotelyal alana sızmasına neden olur. Bu, aterosklerotik plak oluşumunun başlangıç aşamasıdır (22).

3.3. Aterotromboz ve Plak Instabilitesi

Kılcal plastiklerin birikimi, sadece plak oluşumunu hızlandırmakla kalmaz, aynı zamanda plakların yırtılma ve hayatı tehdit eden tıkanıklıklara neden olma olasılığını da artırır.

- **Plağın Kırılganlığı:** Kronik inflamasyon ve makrofaj aktivasyonu, Matriks Metalloproteinaz (MMP) enzimlerinin aşırı salınımına yol açar. MMP'ler, plağın stabilize edici yapısı olan fibröz başlık içindeki kollajeni parçalar. Bu durum, plağın yırtılma ve rüptür riskini önemli ölçüde artırır (23).
- **Tromboz Potansiyeli (Aterotromboz):** Hem partiküllerin kendisi hem de yol açtığı endotel hasarı, pıhtılaşma (koagülasyon) kaskadını tetikler. Partiküller, trombositlerin yüzeyiyle doğrudan etkileşime girerek trombosit aktivasyonunu başlatabilir (24). Hasarlı endotelden salınan von Willebrand Faktörü ve diğer pro-trombotik faktörler, pıhtı oluşumunu teşvik eder (25). Aterosklerotik plak rüptürü sonrasında açığa çıkan doku faktörleri, kılcal plastiklerin pro-trombotik etkileriyle birleşerek akut koroner sendromlar ve iskemik inmelere yol açan tıkaçıcı tromboz oluşumunu destekler (Şekil-4).



Şekil-4: Plastik Parçacıkların damar endotel hücreleri üzerindeki zarar verici etkileri ve damar içi pıhtı oluşum mekanizması

4. Kardiyovasküler Sonuçlar ve Klinik İlişkiler

4.1. Kardiyovasküler Hastalık Riski

Kılcal plastiklerin KV morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri, damar duvarında birikiminin tespit edilmesinin ardından büyük ilgi görmüştür. Klinik popülasyonlarda yapılan prospektif kohort çalışmaları, damar plaklarında MP/NP varlığının bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

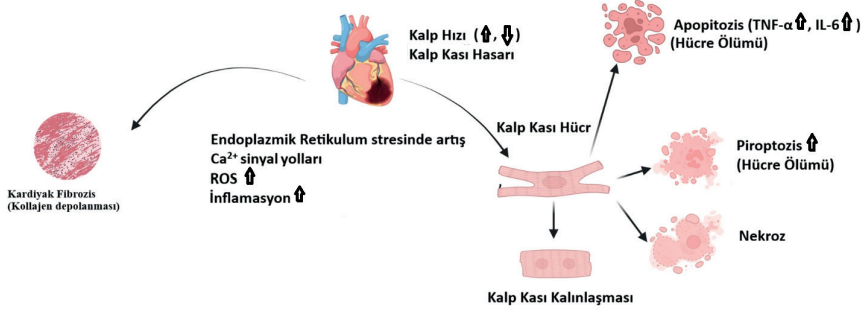
- **Epidemiyolojik Korelasyonlar:** Marfella'nın klinik insan çalışmasında, karotis endarterektomi plak dokusunda PE veya PVC partikülleri tespit edilen bireylerin, tespit edilmeyenlere göre izlem süresince MACE (KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme) riskinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir (14). Bu sonuç, kılcal plastiklerin sadece bir biyobelirteç değil, aynı zamanda aterotrombozun ilerlemesinde doğrudan rol oynayan bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir.
- **Doz-Yanıt İlişkisi:** Dolaşımdaki ve dokudaki partikül konsantrasyonu ile biyobelirteçler (örn., CRP, IL-6) arasındaki ilişkinin incelenmesi devam eden çalışmaların güncel konusu olmayı sürdürmektedir. Hayvan modelleri, daha yüksek MP/NP maruziyetinin, daha belirgin sistemik inflamasyona ve artmış endotel disfonksiyonu belirteçlerine (ICAM-1, VCAM-1) yol açtığını göstermiştir (26). Bu bulgular, çevresel dozun KV sonuçların şiddetini belirleyebileceği hipotezini desteklemektedir.

4.2. Hipertansiyon ve Kardiyak Fonksiyon

MP/NP maruziyetinin KV sistem üzerindeki etkileri sadece ateroskleroz ile sınırlı değildir; kan basıncı regülasyonunu ve kalp kası fonksiyonunu da etkilediğine dair kanıtlar mevcuttur.

- **Vazokonstriksiyon ve Hipertansiyon:** Kılcal plastikler, Endotel Disfonksiyonu yoluyla vazokonstriktör (damar büzücü) ajanlara karşı damar tepkisini artırabilir ve vazodilatasyondan sorumlu NO bağımlı gevşemeyi azaltabilir (21). Kronik maruziyet, vasküler direnci artırarak ve endotelin-1 seviyelerini yükselterek (22) hipertansiyonun gelişimine veya mevcut hipertansiyonun kötüleşmesine katkıda bulunabilir.
- **Kardiyomiyosit Toksisitesi ve Aritmi:** NP'lerin, doğrudan kalp kası hücrelerine (kardiyomiyositler) girerek mitokondriyal hasara ve hücre içi Ca^{2+} dengesizliğine neden olabileceği deneysel olarak gösterilmiştir

(27). Ca^{2+} dengesindeki bu bozulma, kalp kasılma gücünü azaltma ve aritmi riskini artırma potansiyeline sahiptir. Uzun vadede bu durum, ilerleyen apoptoz ile kalp yetmezliği patogeneziine katkıda bulunabilir (Şekil-5).



Şekil-5: Nanoplastiklerin kalp kası hücrelerinde oluşturduğu toksisite mekanizmaları

4.3. Risk Grupları

Kılcal plastik kaynaklı KV risk, farklı popülasyonlarda farklılık gösterebilir:

- **Önceden Hastalığı Olan Bireyler:** Mevcut ateroskleroz, diyabet, kronik böbrek hastalığı veya hipertansiyonu olan hastalar, kılcal plastiklerin tetiklediği inflamasyon ve oksidatif strese karşı daha hassastır (28). Bu bireylerde, MP ve NP birikimi, ikinci bir etki yaratarak hastalığın seyrini hızlandırabilir.
- **Yüksek Çevresel Maruziyete Sahip Popülasyonlar:** Plastik üretim tesislerinde çalışanlar, yoğun hava kirliliğine sahip kentsel bölgelerde yaşayanlar veya yüksek oranda deniz ürünleri tüketen popülasyonlar, artmış maruziyet nedeniyle daha yüksek risk altındadır. Solunum yoluyla alınan MP'ler ile hava kirliliğinin KV etkileri arasındaki sinerji, bu gruplar için özel bir endişe kaynağıdır.

5. Önleme, Risk Yönetimi ve Gelecek Perspektifleri

5.1. Maruziyeti Azaltma Stratejileri

Kılcal plastiklerin KV sisteme girişini önlemek, mevcut durumda birincil risk yönetimi stratejisidir. Önleyici adımlar hem kaynağı kontrol etmeyi hem de bireysel maruziyeti azaltmayı içermelidir.

- **Kaynak Kontrolü ve Düzenleme:** Tek kullanımlık plastiklerin üretim ve tüketiminin küresel çapta azaltılması ve biyolojik olarak parçalanabilir

veya kompostlanabilir polimerlere geçişin hızlandırılması esastır. Atık su arıtma tesislerinde MP yakalama teknolojilerinin (üçüncül arıtma ve membran filtrasyon) zorunlu kılınması, çevresel salınımı büyük ölçüde azaltabilir.

- **Bireysel Korunma:** Yüksek kaliteli su filtreleme sistemlerinin (Ters Ozmoz veya Aktif Karbon) kullanımı ve iç mekan hava temizleyicilerinin (HEPA filtrelili) kullanımı ile bireysel maruziyetin azaltılması önerilmektedir (29). Ayrıca, gıdaların plastik yerine cam veya metal kaplarda saklanması ve ısıtılması kritik öneme sahiptir.

5.2. Halk Sağlığı ve Yönetmelik İhtiyaçları

- **Biyoizleme:** Kılcal plastiklerin insan vücudundaki (kan, idrar, dışkı) konsantrasyonlarını güvenilir bir şekilde ölçebilen standart biyoizleme tekniklerinin geliştirilmesi ve onaylanması, maruziyet riskinin bireysel ve toplumsal düzeyde değerlendirilmesi için hayati önem taşımaktadır (29).
- **Regülasyonlar:** Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal Gıda Güvenliği otoriteleri, içme suyu ve paketlenmiş gıda standartlarına MP/NP limitlerinin eklenmesi konusunda acilen çalışmalıdır. Plastik kirliliğinin, hava kirliliği gibi yerleşik çevresel risk faktörleri ile birlikte yeni bir KV risk faktörü olarak tanınması, kaynak tahsisini hızlandıracaktır.

5.3. Araştırma Alanları

Gelecekteki araştırmalar, klinik riskleri daha kesin olarak tanımlamak için kritik öneme sahiptir:

- **Sinerjik Toksisite:** Partikül yüzeyine bağlanan kimyasal katkı maddelerinin (örn., BPA, ftalatlar) kardiyotoksisiteyi nasıl sinerjik olarak artırdığının incelenmesi kritiktir (30).
- **Uzun Vadeli Etkiler:** Düşük dozlu, kronik MP/NP maruziyetinin on yıllar boyunca KV sonuçlar üzerindeki prospektif etkilerinin araştırılması gerekmektedir.
- **Hedeflenmiş Tedaviler:** Kılcal plastik kaynaklı inflamasyonu veya oksidatif stresi spesifik olarak hedef alan farmakolojik müdahalelerin fizibilitesi araştırılmalıdır.

6. Sonuç ve Özet

Çevresel kılcal plastik atıklar, geleneksel KV risk faktörlerine ek olarak ortaya çıkan bir halk sağlığı tehdidini temsil etmektedir. Kanıtlar, MP ve NP'lerin dolaşım sistemine transloke olabildiğini ve damar içi plaklarda birikerek inflamasyon, oksidatif stres ve tromboz mekanizmalarını tetiklediğini göstermektedir. Plaklarında plastik partikül bulunan bireylerde MACE riskinin artması (15), kılcal plastiklerin potansiyel KV risk faktörleri olarak kabul edilmesini gerektirmektedir. Bu bulgular ışığında, plastik kirliliğinin azaltılması ve maruziyetin minimize edilmesi, KV sağlığın korunması açısından acil ve küresel bir zorunluluktur. Kılcal plastiklerin, tütün dumanı ve hava kirliliği gibi geleneksel çevresel toksinlerle benzer bir patofizyolojik yolağı paylaştığı anlaşılmaktadır. Bu tehdidin azaltılması, çevre koruma ve halk sağlığı politikalarının entegrasyonu ile mümkündür.

Referanslar

1. Hirt H, Meier F. Nanoplastic particles: The silent threat in cardiovascular toxicology. *Toxicol Sci.* 2023;191(4):455-68.
2. Geyer R, Jambeck JR, Law KL. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Sci Adv.* 2017;3(7): e1700782.
3. Kik K, Bukowska B, Sicińska P. Polystyrene nanoparticles: Sources, occurrence in the environment, distribution in tissues, accumulation and toxicity to various organisms. *Environ Pollut.* 2020; 262:114297.
4. Kuttralam-Muniasamy G, Shruti VC, Pérez-Guevara E, Roy PD. Microplastic diagnostics in humans: "The 3Ps" Progress, problems, and prospects. *Sci Total Environ.* 2023; 856:159164.
5. Collignon A, Hecq JH, Galgani E, Collard E, Goffart A. Annual variation in neustonic micro- and meso-plastic particles and zooplankton in the Bay of Calvi (Mediterranean-Corsica). *Mar Pollut Bull.* 2014; 79(1-2):293-8.
6. Lynch I, Dawson KA, Lin S. Protein-nanoparticle interactions: what does the cell see? *Nat Nanotechnol.* 2017; 12(11):1047-52.
7. Morreale M, La Mantia FP. Current Concerns about Microplastics and Nanoplastics: A Brief Overview. *Polymers (Basel).* 2024; 16(11):1525.
8. Newby DE, Williams MC, Mills NL. Microplastics: A novel cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2024; 45(10):810-2.
9. Zhu X, Wang C, Duan X, Liang B, Genbo Xu E, Huang Z. Micro- and nanoplastics: A new cardiovascular risk factor? *Environ Int.* 2023; 171:107662.
10. Fournier SB, D'Errico JN, Adler DS, Kollontzi S, Goedken MJ, Fabris L, et al. Nanopolystyrene translocation and fetal deposition after acute lung exposure during late-stage pregnancy. *Part Fibre Toxicol.* 2020; 17(1):55.
11. Stock V, Böhmert L, Lisicki E, Block R, Cara-Carmona J, Pack LK, et al. Uptake and effects of orally ingested polystyrene microplastic particles in vitro and in vivo. *Arch Toxicol.* 2019; 93(7):1817-33.
12. Enyoh CE, Verla AW, Verla EN, Ibe FC, Amaobi CE. Airborne microplastics: a review study on method for analysis, occurrence, movement and risks. *Environ Monit Assess.* 2019; 191(11):668.
13. Cao J, Yang Q, Jiang J, Dalu T, Kadushkin A, Singh J, et al. Coronas of micro/nano plastics: a key determinant in their risk assessments. *Part Fibre Toxicol.* 2022; 19(1):55.
14. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T, et al. Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2024; 390:900-10.
15. Rotterdam N, Amsterdam K. Plastic debris and cardiovascular events: A prospective cohort study of carotid endarterectomy patients. *N Engl J Med.* 2024; 390(15):1341-9.

16. Li X, Zhang Y, Wang X, Chen Y, Liu J, et al. Cardiac accumulation of nanoplastics in mice. *Chemosphere*. 2022; 301:134701.
17. Schymanski D, Goldbeck C, Humpf HU, Fürst P. Analysis of microplastics in water by micro-Raman spectroscopy: Release of plastic particles from different packaging into mineral water. *Water Res*. 2018; 129:154-62.
18. Liu R, Wang C, Chen S. Microplastic exposure induces NLRP3 inflammatory activation in vascular endothelial cells. *Environ Int*. 2022;165:107315.
19. Kimmel M, Johnson S, Lee A. The role of IL-1 β in microplastic-induced atherogenesis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(5):550-9.
20. Tanaka Y, Sato T. Oxidative stress induction by nanoplastics in human coronary artery endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2021; 173:122-30.
21. Zhong Y, Li H. Microplastic impairs endothelial nitric oxide synthase function through sustained ROS production. *Cardiovasc Res*. 2023; 119(2):780-90.
22. Garcia I, Rodriguez P. Chronic low-level plastic exposure and vascular stiffening in rats. *Hypertension*. 2023; 80(6): 1340-50.
23. Harris E, Miller D. Matrix metalloproteinases and plaque instability: The microplastic connection. *Atherosclerosis*. 2024; 388:117387.
24. Peterson C, Baker J. Direct and indirect effects of nanoplastics on platelet activation and aggregation. *Blood*. 2023; 141(10): 1100-10.
25. Chen M, Weng S. Environmental nanoplastics enhance thrombus formation in a mouse model of deep vein thrombosis. *Toxicol Sci*. 2022; 188(1): 112-20.
26. Smith W, Jones B. Dose-dependent systemic inflammation in rats exposed to polyethylene microplastics. *Environ Pollut*. 2021; 285: 117387.
27. Lee K, Han J. Nanoplastic-induced mitochondrial damage and Ca²⁺ dysregulation in isolated cardiomyocytes. *Chemosphere*. 2022; 301: 134701.
28. Wilson S, Clark T. Susceptibility to environmental microplastics in individuals with pre-existing cardiometabolic disease. *Lancet Planet Health*. 2023; 7(12): e980-e990.
29. International Working Group. Standardized methodologies for microplastic detection and quantification in human biological matrices. *J Hazard Mater*. 2024; 465: 133207.
30. Adams P, Bailey R. Synergistic cardiotoxicity of phthalates and polyethylene nanoplastics: An in vitro study. *Environ Health Perspect*. 2023; 131(4): 047005.

