

157083

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NİKEL, MAGNEZYUM, KOBALT, KADMIYUM, ÇİNKO KLORÜR'ÜN
TERATOJENİK; EMBRİYOTOKSİK ETKİLERİNİN FETAX TESTİ
KULLANILARAK *XENOPUS LAEVIS*'TE ARAŞTIRILMASI**

Ayper BOĞA PEKMEZEKMEK

DOKTORA TEZİ

DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Uğur Seçil BİNOKAY

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
SBE.2000.D2 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:

ADANA-2004

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ayper BOĞA'nın Doktora çerçevesinde yürütülmüş olan "Nikel, Magnezyum, Kobalt, Kadmiyum, Çinko Klorür'ün Teratojenik Embriyotoksik Etkilerinin FETAX testi kullanarak *Xenopus Leavis*'te araştırılması" adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 26.10.2004


Yrd.Doç.Dr.Seçil BİNOKAY
Çukurova Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof.Dr.Tuncay ÖZGÜNEN
Çukurova Üniversitesi


Prof.Dr.M.Hanifi EMRE
İnönü Üniversitesi

Yukarıdaki tez Yönetim Kurulunun 17.11.2004 tarih ve 30/12-6.. sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof.Dr.Sait POLAT
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçilmesinde yardımcı olan hocam Prof. Dr. TUNCAY ÖZGÜNEN'e, danışmanım Yrd. Doç. Dr. SEÇİL BİNOKAY'a, stok solüsyonlarının hazırlanmasına ve atomik absorpsiyon spektrofotometre' sinde doğruluğunun saptanmasına yardımcı olan Jeoloji Mühendisliği laboratuvar teknisyeni Sayın ERTUĞRUL ÇANAKÇI'ya, çalışma boyunca geceleri yanımda kalan, hayvanların bakımını yapan ve deneylerime yardım eden yeğenlerime, ablalarım, eőime, tezimin son düzeltmelerinde yardımcı olan SAHLİME ARTAR ve PERİHAN YEŞİL ile emeği geçen bölümümüz elemanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

*Kabul ve Onay	ii
*TEŞEKKÜR	iii
*İÇİNDEKİLER	iv
*ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
*ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
*SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxiii
*ÖZET	xxv
*ABSTRACT	xxvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. TOKSİKOLOJİ	3
2.1.1. Toksik Madde Tipleri	4
2.1.1.a. Maruz kalma biçimine göre toksik maddeler	4
2.1.1.a.1. İlaçlar	4
2.1.1.a.2. Besin katkı maddeleri	4
2.1.1.a.3. Endüstride kullanılan ve çevreyi kirleten kimyasal maddeler	4
2.1.1.a.4. Pestisitler	4
2.1.1.a.5. Doğal toksinler	5
2.1.1.a.6. Evde kullanılan toksik maddeler	5
2.1.1.b. Kimyasal yapılarına göre toksik maddeler	5
2.1.1.b.1. İnorganik iyonlar	5
2.1.1.b.2. Organik maddeler	6
2.1.1.b.3. Organometalik	6
2.1.1.b.5. Radyoaktif İzotoplar	6
2.1.1.b.6. Gaz Halindeki Toksik Maddeler	7
2.2. DOZ-TEPKİ İLİŞKİSİ	7
2.3. TOKSİK MADDELERİN METABOLİZMASI	8

2.3.1. Birinci Evre Reaksiyonları	8
2.3.1.a. Oksidasyon	8
2.3.1.b. Redüksiyon	8
2.3.1.c. Hidroliz	8
2.3.2. İkinci Evre Reaksiyonları	9
2.3.2.a. Sülfatlama	9
2.3.2.b. Glukorinidasyon	9
2.3.2.c. Glutasyon konjugasyonu	9
2.3.2.d. Amino asit konjugasyonu	9
2.3.2.e. Metilasyon	9
2.4. TOKSİK ETKİ BİÇİMLERİ	10
2.4.1. DOKU LEZYONU	11
2.4.2. BİYOKİMYASAL ETKİ	11
2.4.2.a. Korumaya yönelik etki	12
2.4.2.a.1. Monooksijenaz sistemi	12
2.4.2.a.2. Metalloproteinler	13
2.4.2.a.3. Vitamin E	15
2.4.2.a.4. Isı şok proteinleri	16
2.4.2.a.5. Stresle aktive olan protein kinaz	16
2.5. ÇEVRE KİRLİLİĞİ VE TERATOJENİTE TESTLERİ	17
2.5.1. Teratojenisite	17
2.5.2. Teratojenite Test Modelleri	18
2.5.2.a. Ames Testi	18
2.5.2.b. Tam Embriyo Kültürü	19
2.5.2.c. Drosophila testi	19
2.5.2.d. Planarya	20
2.5.2.e. Hydra	20
2.5.2.f. Mikromas Tekniği	20
2.6. <i>Xenopus</i>	21
2.6.1. <i>Xenopus laevis</i> Sistematigi	21
2.6.2. <i>Xenopus laevis</i> Anatomisi	21
2.6.3. <i>Xenopus laevis</i> Fizyolojisi	22

2.6.4. <i>Xenopus laevis</i> Kullanım Alanları	23
2.6.5. FETAX Testi	23
2.7. Metal Toksisitesi	26
2.7.1. Genotoksik Etkiler	26
2.7.2. Lipid Peroksidasyonu	27
2.8. METALLERİN KALSİYUM KANALLARINA ETKİSİ	29
2.9. KULLANILAN AĞIR METALLERİN ÖZELLİKLERİ	31
2.9.1 Kadmiyum	31
2.9.2 Nikel	34
2.9.3 Kobalt	37
2.9.4 Çinko	38
2.9.5 Magnezyum	41
2.10. METALLERİN KARŞILIKLI ETKİLERİ	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1 Deneklerin Bakım ve Beslenmesi	45
3.2. FETAX İşlgesi	45
3.2.1. Embriyo eldesi	45
3.2.1.a. Doğal yolla	45
3.2.1.b. İnvitro Fertilizasyonla	46
3.3. Solüsyonların hazırlanması	47
3.4. Veri Analizi	48
3.5. Kadmiyum, kobalt, nikel, magnezyum ve çinko'nun etkin dozları ve karşılıklı etkilerin saptanması	49
3.5.1 I.Aşama	49
3.5.2. II.Aşama	49
3.5.3. III.Aşama	50
3.5.4. IV. Aşama	51
3.5.5. Pilot çalışma I	52
3.5.6.Pilot çalışma II	53
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	177
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	191

7. KAYNAKLAR

195

8. EKLER

204

EK 1.. Cd (5, 7.2, 8.5 ,10 ,20 ,30 ,50 $\mu\text{mol/L}$); Mg (40 mmol/L) + Cd (5, 7.2, 8.5, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$); Zn (40 mikrogram/L) + Cd (5, 7.2, 8.5, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$) ve Mg (40 mmol/L) + Zn (40 mikrogram/L) sabit+ Cd (5, 7.2, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$)'a 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında görülen % Normal, Anormal ,Ölüm değerleri. **204**

EK 2. Ni (10, 80, 100, 120, 150 $\mu\text{mol/L}$)' in farklı derişimleri; Mg (40 m mol/L) + Ni (10, 80, 100, 120,150 $\mu\text{mol/L}$); Zn (40 mikrogram/L) + Ni (10, 80, 100, 120, 150 $\mu\text{mol/L}$) ve Mg (40 mmol/L)+ Zn (40 mikrogram/L)+ Ni (10, 80, 100, 120, 150 $\mu\text{mol/L}$)'e 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında görülen % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. **205**

EK 3. Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 $\mu\text{mol/L}$); Mg (40 mmol/L)+ Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 $\mu\text{mol/L}$); Zn (40 mikrogram/L) + Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 $\mu\text{mol/L}$) ve Mg (40 mmol/L) + Zn (40 mikrogram/L)+ Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 $\mu\text{mol/L}$)' a 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. **206**

EK 4. Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L); Mg (40 mmol/L)+ Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L); Zn (40 mikrogram/L) + Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L) ve Mg (40 mmol/L)+ Zn (40 mikrogram/L)+ Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L)' a 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. **207**

*ÖZGEÇMİŞ

208

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bir bileşiğin metabolizması sonucunda organizmada doğabilecek sonuçlar.	10
Şekil 2. Çevre kirliliğine karşı koruyucu olan ve olmayan etkiler.	12
Şekil 3. Kimyasal maddelerin aktivasyon ve detoksifikasyon yolları.	13
Şekil 4. <i>Xenopus</i> ergin dişi ve erkeği.	22
Şekil 5. ROS aracılığı ile metal karsinogenezisinin şeması.	27
Şekil 6. Diyetle alınan Kalsiyum (Ca) – Kadmiyum (Cd) etkileşmesi.	30
Şekil 7. Nikel'in direkt ve indirekt yolla verdiği oksidatif hasar.	36
Şekil 8. Kadmiyum (1.1, 1.4, 2.2, 3.5, 7.2, 8.5, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol /L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri ortalaması.	55
Şekil 9. Kadmiyum'un EC50 ve LC50 değerleri.	61
Şekil 10. Nikel (1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol /L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, ölüm değerleri ortalaması.	62
Şekil 11. Nikel'in EC50 ve LC50 değerleri.	67
Şekil 12. Kobalt klorür 'ün 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol /L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri ortalaması.	68
Şekil 13. Kobalt'ın EC50 değeri.	73
Şekil 14. Kobalt (1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri ortalaması.	74

Şekil 15. Kobalt'ın LC50 değeri.	77
Şekil 16. Çinko (1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg /L)' nun çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında %Normal, Anormal ve Ölüm değerleri.	78
Şekil 17. Çinko'nun EC50 ve LC50 değerleri.	82
Şekil 18. Magnezyum (1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.	83
Şekil 19. Magnezyum'un EC50 ve LC50 değerleri.	87
Şekil.20. Mg (40 mmol/L) + Cd (5, 10, 30, 50 µmol /L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.	88
Şekil 21. Mg (40 mmol/L) + Ni (10, 80, 100, 120, 150 µmol /L)' in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.	92
Şekil.22. Mg (40 mmol/L) + Co (10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L)'ın farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal ve Ölüm değerleri.	95
Şekil.23. Mg (40 mmol/L) sabit + Co (1, 2, 3, 9 mmol/L)'ın çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.	99
Şekil 24. Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µg/L) sabit+ Cd (5, 7.2, 8.5, 10 µmol /L) 'un farklı derişimlerine 96 saat maru z bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.	102
Şekil 25. Mg (40 mmol/L)+ Zn (40 µg /L)+ Ni (20, 50, 80, 100, 120 µmol /L) 'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan <i>Xenopus laevis</i> embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.	104

Şekil.26. Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µ g /L)+Co (10, 20, 56, 112 µmol /L) 'ın farklı derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. 107

Şekil 27. Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µ g /L /L)+ Co (1, 2, 3, 9 mmol/L) 'ın farklı derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 110

Şekil 28. Magnezyum 5, 50, 500, 5000 µ m /L iken sıra ile
+ Cd (15 µ mol /L)
+ Ni (80 µ mol /L)
+ Co (1600 µ mol /L)
+ Zn (200 µ mol /L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal , Ölüm değerleri. 114

Şekil 29. Çinko (40 µ g /L)+ Cd (15 µ mol /L) + Mg (5-50-500-5000 µ mol /L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* iribaşlarında görülen % Normal,% Anormal ve % Ölüm değerleri. 115

Şekil.30. Çinko (40 µ g /L)+ Ni (80 µ m ol/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, % Anormal ,% Ölüm değerleri. 118

Şekil.31. Çinko (40 µ g /L) + Co (1600 µ mol /L) + Mg (5, 50, 500,5000 µ mol /L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, % Anormal , % Ölüm değerleri. 121

Şekil 32. Zn (40 µ g/L) + Cd (1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30 µ mol /L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, . Ölüm değerleri. 124

Şekil 33. Zn (40 µ g /L) + Ni (10, 20, 40, 80, 150 µ mol /L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. 128

Şekil 34. Zn (40 µ g /L) + Co(1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µ mol /L)' ın farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal ve Ölüm değerleri. 132

- Şekil 35.** Zn (40 µg /L)+ Co (0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L)'ın çeşitli konsantrasyonları 96 saat uygulandığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. 136
- Şekil 36.** Çinko sabit (40 µg /L)+ Magnezyum (10, 40, 50 mmol/L)'a 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm oranları. 140
- Şekil 37.** Magnezyum(40 mmol/L)+Cd (15 µmol /L) + Zn (10-100-250-500 µmol /L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, %Anormal ve % Ölüm değerleri. 146
- Şekil.38.** Magnezyum (40 mmol/L)+Ni (80 µmol /L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)' nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal,% Anormal ve % Ölüm değerleri. 147
- Şekil 39.** Magnezyum (40 mmol/L)+ Co (1600 µmol /L) + Zn (10-100-250-500 µmol /L)' nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, % Anormal ve % Ölüm değerleri. 148
- Şekil 40.** Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 µmol /L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. 151
- Şekil 41.** Zn (40 µg/L) +Mg (5-50-500-5000 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. 153
- Şekil 42.** Çinko 10-100-250-500 µg /L olduğunda +Ni 80 µmol /L
+Cd 15 µmol /L
+Co 1600 µmol /L
+Mg 500 µmol /L derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında % Normal, Anormal ve Ölüm değerleri. 157
- Şekil 43-46.** Kadmiyum'a (5, 9, 15 µmol /L) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.kırık kuyruk, b.yolk anomalisi, c.gözler ortada birleşmiş, d.kuyruk eğriliği, e.ödem, f. Bül, g.mikroftalmi, h.mikrosefali, i.çift kuyruk, k.gözler lateralde, l.göz yuvarlağı protrüzyona uğramış. 160
- Şekil 47-49.** Kadmiyum (30 µmol /L) + Magnezyum (40 mmol/L) 'a 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.somit bükülmesi, b.mikrosefali, c.mikroftalmi, d.ödem, e.yolk anomalisi, f.bül, g.kırık kuyruk, h. siklopiya. 161

Şekil 50-53. Kadmiyum (10 µmol /L) + Çinko (40 µg/L)' ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.mikrosefali, b.mikroftalmi, c.ödem, d.yolk anomalisi, e.kuyruk supresyonu, f.bül, g.kuyruk eğriliği, h.somit büklümlenmesi. 162

Şekil 54. Cd (7.2 µmol/L) + Mg (40 mmol/L)+ Zn (40 µg/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.mikroftalmi, b.mikroşefali, c.yolk anomalisi, d.kuyruk eğriliği. 163

Şekil 55-63. Kobalt'a (Co) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.kırık kuyruk, b.yolk anomalisi, c.anensefali, d.ödem, e.çift kuyruk, f.gözler ortada birleşmiş, g.kuyruk eğriliği, h.kuyruk anomalisi, i.somit büklümlenmesi, k.bül, l.göz tamamlanmamış, m.mikroftalmi, n.sement bezi anormalisi, o.kuyruk supresyonu. 164

Şekil 64-65. Kobalt (1, 10µmol /L)+ Çinko (40 µg/L)' ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.mikroftalmi, b.mikrosefali, c.bül, d.somit büklümlenmesi, e.yolk anomalisi, f. kuyruk eğriliği. 165

Şekil 66-67. Kobalt (1, 300 µmol/L)+ Mg (4 0 mmol/L)'ye 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.yolk anomalisi, b.somit büklümlenmesi, c.kuyruk eğriliği. 166

Şekil 68-70. Kobalt (300 µmol L) + Çinko (40 µg/L)'ye 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.bül, b. göz yuvarlağı tamamlanmamış, c.mikroftalmi, d. Yolk anomalisi e.ödem, f. somit büklümlenmesi. 167

Şekil 71. Kobalt (10 µmol/L)+ Magnezyum (40 mmol/L)+ Çinko (40 µg/L)'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.mikrosefali, b.mikroftalmi, c.ödem, d.bül, e. yolk anomalisi. 168

Şekil 72-79. Nikel (Ni)'e 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.anensefali, b.ödem, c.yolk anomalisi, d.kuyruk anomalisi, e.baş yok, f.kuyruk eğriliği, g.gövde yok, h.siklopiya, i.bül, k.mikrosefali, l.mikroftalmi, m.kırık kuyruk. 169

Şekil 80-82. Nikel (80 µmol/L)+ Magnezyum'a (40 mmol/L) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a. Çift kuyruk, b.ödem, c.bül, d.mikrosefali, e.mikroftalmi, f.siklopiya, g.yolk anomalisi, h.kuyruk supresyonu. 170

Şekil 83-84. Nikel (150 µmol/L)+Çinko (40 µg/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.mikrosefali, b.yolk anomalisi, c.kuyruk eğriliği, d.ödem, e.mikroftalmi. 171

Şekil 85-87. Kontrol, Nikel (80 µmol/L) + Mg (40 mmol/L) + Zn (40 µg/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.çift kuyruk, b.hemoraji, c.kuyruk eğriliği, d.somit büklümlenmesi, e.kuyruk anomalisi, f.ödem. 172

Şekil 88-91. Magnezyum'a (Mg) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.kuyruk büklümlenmesi, b.ödem, c.yolk anomalisi, d.kırık kuyruk, e.mikroftalmi, f.mikrosefali, g.somit büklümlenmesi, h.bül, i. siklopiya. 173

Şekil 92-93. Magnezyum (40, 50 mmol/L) + Çinko (40 µg/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.hemoraji, b.siklopiya, c.yolk anomalisi, d.mikroftalmi, e.kırık kuyruk, f. sement bezi anomalisi, g. ödem. 174

Şekil 94-103. Çinko'ya (Zn) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler, a. gözler ortada birleşmiş, b.ödem, c.mikroftalmi, d.kuyruk eğriliği, e.yolk anomalisi, f.siklopiya, i. bül, k.somit büklümlenmesi, l.mikrosefali, m.kırık kuyruk, n.anensefali, o. Şekilsiz kütle. 175

Şekil 104-105. Çinko (10 µg/L)+ Magnezyum (40 mmol/L)'a 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.siklopiya, b.ödem, c.yolk anomalisi, d.kuyruk eğriliği, e.somit büklümlenmesi. 176

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Kimyasal maddelerin AAS (Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri) değerleri. 48

Çizelge 2. Kadmiyum (1.1, 1.4, 2.2, 3,5, 7.2, 8.5, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % normal, anormal, ölüm ve ±SE değerleri. 55

Çizelge 2.a. Kadmiyum'un 1.1, 1.4, 2.2, 3, 5, 7.2, 9, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 56

Çizelge2.b. Kadmiyum'un 1.1, 1.4, 2.2, 3, 5, 7.2, 9, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 57

Çizelge 2.c. Kadmiyum'un 1.1, 1.4, 2.2, 3,5, 7.2, 9, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 59

Çizelge 3. Ni (1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 62

Çizelge 3.a. Nikel'in 1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 63

Çizelge 3.b. Nikel'in 1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 64

Çizelge 3.c. Nikel'in 1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 65

Çizelge 4. Kobalt klorür 'ün 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 68

Çizelge 4.a. Kobalt'ın 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 69

- Çizelge 4.b.** Kobalt'ın 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 70
- Çizelge 4.c.** Kobalt'ın 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 71
- Çizelge 5.** Co (1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm ±SE değerleri . 74
- Çizelge 5.a.** Kobalt'ın 1, 3, 6, 9, 12,15 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 75
- Çizelge 5.b.** Kobalt'ın 1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması 75
- Çizelge 5.c.** Kobalt'ın 1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 76
- Çizelge 6.** Çinko (1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg/L)'nun çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal ve Ölüm ve ±SE değerleri. 78
- Çizelge 6.a.** Çinko'nun 1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 79
- Çizelge 6.b.** Çinko'nun 1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 80
- Çizelge 6.c.** Çinko'nun 1, 5, 10, 20, 30, 40 µg/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 81
- Çizelge 7.** Mg (1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 83
- Çizelge 7a.** Magnezyum'un 1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 84
- Çizelge 7.b.** Magnezyum'un 1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 85

- Çizelge 7.c.** Magnezyum'un 1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 85
- Çizelge 8.** Mg (40 mmol/L) + Cd (5, 10, 30, 50 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 88
- Çizelge 8.a.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum'un 5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 89
- Çizelge 8.b.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum'un 5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 90
- Çizelge 8.c.** Magnezyum (40 mmol/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 91
- Çizelge 9.** Mg (40 mmol/L) + Ni (10, 80, 100, 120, 150 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 91
- Çizelge 9.a.** Magnezyum'un(40 mmol/L) sabit+Nikel'in 10, 80,100, 120,150 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 92
- Çizelge 9.b.** Magnezyum'un (40 mmol/L) sabit+Nikel'in 10, 80, 100, 120, 150 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 93
- Çizelge.9.c.** Magnezyum'un (40 mmol/L) sabit+Nikel'in 10, 80, 100, 120, 150 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 94
- Çizelge.10.** Mg (40 mmol/L) + Co (10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L)' in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal ve Ölüm ve ±SE değerleri. 95
- Çizelge 10.a.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 96
- Çizelge 10.b.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 96

- Çizelge 10.c.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 97
- Çizelge 11.** Mg (40 mmol/L) sabit + Co (1, 2, 3, 9 mmol/L)'ın çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. 98
- Çizelge 11.a.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 99
- Çizelge 11.b.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 100
- Çizelge 11.c.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 100
- Çizelge 12.** Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µg/L)+ Cd (5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L) 'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 101
- Çizelge12.a.** Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 102
- Çizelge12.b.** Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 103
- Çizelge 12.c.** Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 103
- Çizelge 13.** Mg (40 mmol/L)+ Zn (40 µg/L)+ Ni (20, 50, 80, 100, 120 µmol/L) 'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 104
- Çizelge 13.a.** Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L) sabit+ Nikel'in 20, 50, 80, 100, 120 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 105
- Çizelge 13.b.** Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L) sabit+ Nikel'in 20, 50, 80, 100, 120 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 105
- Çizelge 13.c.** Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L) sabit+Nikel'in 20, 50, 80, 100, 120 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 106

Çizelge 14. Mg (40 mmol/L)+ Zn (40 µg/L) + Co (10, 20, 56, 112 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 107

Çizelge 14.a. Magnezyum (40 mmol/L)+ Çinko (40 µg/L)+ Kobalt'ın 10, 20, 56, 112 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 108

Çizelge14.b. Magnezyum (40 mmol/L)+Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 112 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 108

Çizelge 14.c. Magnezyum (40 mmol/L)+Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 112 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 109

Çizelge 15. Mg (40 mmol/L) sabit + Zn (40 µg/L) +Co (1, 2, 3, 9 mmol/L)'in çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 110

Çizelge 15.a. Magnezyum (40 mmol/L)+Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 111

Çizelge 15.b. Magnezyum (40 mmol/L)+ Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 111

Çizelge 15.c. Magnezyum (40 mmol/L)+ Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 112

Çizelge 16. Magnezyum 5, 50, 500, 5000 µmol/L iken sıra ile. +Cd (15 µmol/L)
+Ni (80 µ mol/L)
+Co (1600 µ mol/L)
+Zn (200 µmol/L)

derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal , Ölüm değerleri. 113

Çizelge.17. Çinko (40 µ g/L)+ Cd (15 µmol/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L)' un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* iribaşlarında görülen % Normal, % Anormal ve % Ölüm ve ±SE değerleri. 115

Çizelge17.a. Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum (15 µmol/L)+ Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 116

- Çizelge17.b.** Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 116
- Çizelge 17.c.** Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 117
- Çizelge.18.** Çinko (40 µg/L)+ Ni (80 µmol/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal,% Anormal ,% Ölüm ve ±SE değerleri. 118
- Çizelge 18.a.** Çinko (40 µg/L)+ Nikel (80 µmol/L)+ Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 119
- Çizelge 18.b.** Çinko (40 µg/L)+Nikel (80 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 119
- Çizelge18.c.** Çinko (40 µg/L)+ Nikel (80 µmol/L)+ Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 120
- Çizelge.19.** Çinko (40 µg/L)+ Co (1600 µmol/L) + Mg (5, 50, 500, 5000 µmol/L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, % Anormal ,% Ölüm ortalamaları ve ±SE değerleri. 120
- Çizelge19.a.** Çinko (40 µg/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 121
- Çizelge19.b.** Çinko (40 µg/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 122
- Çizelge 19.c.** Çinko (40 µg/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 122
- Çizelge 20.** Çinko (40 µg/L)+ Cd (1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal , Ölüm ve ±SE değerleri. 123
- Çizelge 20.a.** Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum'un 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 25, 30 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 124

Çizelge 20.b. Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum'un 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 25, 30 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 125

Çizelge 20.c. Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum'un 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 25, 30 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 127

Çizelge 21. Zn (40 µg/L) sabit+ Ni (10, 20, 40, 80, 150 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 128

Çizelge 21.a. Çinko (40 µg/L) sabit+ Nikel'in 10, 20, 40, 80, 150 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 129

Çizelge 21.b. Çinko (40 µg/L) sabit+ Nikel'in 10, 20, 40, 80, 150 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 130

Çizelge 21.c. Çinko (40 µg/L) sabit+Nikel'in 10, 20, 40, 80, 150 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 131

Çizelge 22. Zn(40 µg/L) + Co (1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µmol/L)'ın farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal ve Ölüm değerleri. 132

Çizelge 22.a. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 133

Çizelge 22.b. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 134

Çizelge 22.c. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 135

Çizelge 23. Zn (40 µg/L)+ Co (0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L)'ın çeşitli konsantrasyonları 96 saat uygulandığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri. 136

Çizelge 23.a. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 137

Çizelge 23.b. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 137

- Çizelge 23.c.** Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 139
- Çizelge 24.** Çinko (40 µg/L)+ Magnezyum (10, 40, 50 mmol/L)'a 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm oranları. 140
- Çizelge 24.a.** Çinko sabit+ Magnezyum'un farklı derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Normal değerlerinin istatistiksel analizi. 141
- Çizelge 24.b.** Çinko sabit+ magnezyum'un farklı derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Anormal değerlerinin istatistiksel analizi. 141
- Çizelge24.c.** Çinko sabit+magnezyum'un farklı derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerlerinin istatistiksel analizi. 142
- Çizelge 25.** Magnezyum (40 mmol/L)+Cd (15 µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, %Anormal ve % Ölüm değerleri. 143
- Çizelge 25.a** Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+ Çinko 10,100,250,500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 144
- Çizelge 25.b.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 144
- Çizelge 25.c.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 145
- Çizelge.26.** Magnezyum(40 mmol/L)+Ni (80 µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal,%Anormal ve % Ölüm değerleri. 145
- Çizelge 26.a.** Magnezyum (40 mmol/L)+Nikel (80 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 146
- Çizelge 26.b.** Magnezyum (40 mmol/L)+ Nikel (80 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 147
- Çizelge 26.c.** Magnezyum (40 mmol/L)+Nikel (80 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 147

- Çizelge 27.** Magnezyum(40 mmol/L)+ Co (1600 µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, % Anormal ve % Ölüm değerleri. 148
- Çizelge 27.a.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Çinko 10,100,250,500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 149
- Çizelge 27.b.** Magnezyum (40 mmol/L)+ Kobalt (1600 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 149
- Çizelge 27.c.** Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması. 150
- Çizelge 28.** Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 µ mol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri. 150
- Çizelge 28.a.** Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 mikromol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal değerlerinin karşılaştırılması. 151
- Çizelge 28.b.** Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 mikromol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Anormal, değerlerinin karşılaştırılması. 152
- Çizelge 28.c.** Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 mikromol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerlerinin karşılaştırılması. 152
- Çizelge 29.** Zn (40 µg/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve±SE değerleri. 153
- Çizelge 29.a.** Zn (40 µg/L)+Mg(5-50-500-5000 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Normal değerlerinin karşılaştırılması. 153
- Çizelge 29b.** Zn (40 µg/L)+Mg (5-50-500-5000 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Anormal değerlerinin karşılaştırılması. 154
- Çizelge 29.c.** Zn (40 µg/L)+Mg (5-50-500-5000 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerleri. 154
- Çizelge. 30.** Çinko 10-100-250-500 µmol/L olduğunda+ Ni 80µmol/L
+ Cd 15 µmol/L
+Co 1600µmol/L
+Mg 500µmol/L
derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında %Normal,Anormal ve Ölüm değerleri. 156

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC: Akciğer

Ca: Kalsiyum

Cd: Kadmiyum

Co: Kobalt

EC50: 96 saatte embriyoların % 50'sini malforme eden derişim

FETAX: Frog Embryos Teratogenesis Assay: Xenopus

FSH: Folikül uyarıcı hormon

GSH: Redükte Glutasyon

GST: Glutasyon S- Transferaz

HCG: İnsan koryonik gonadotropini

KC: Karaciğer

LC50: 96 saatte embriyoların % 50'sini öldüren derişim

I U: Uluslararası Birim

Mg: Magnezyum

Mn: Mangan

MT: Metallothionein

N: Nitrojen

Ni: Nikel

O: Oksijen

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

S: Sülfür

SOD: Süper Oksit Dismutaz

TI: Teratojenite İndeksi

Zn: Çinko



ÖZET

Nikel, Magnezyum, Kobalt, Kadmiyum, Çinko Klorür'ün Teratojenik; Embriyotoksik Etkilerinin Fetax Testi Kullanılarak *Xenopus Laevis*'te Araştırılması

Bu çalışma divalan katyonlar kadmiyum, nikel, kobalt, çinko ve magnezyum'un malformasyona neden olup olmadığını ve bu katyonlardan magnezyum ve çinko' nun kadmiyum, nikel ve kobalt ile muamele edildiğinde *Xenopus laevis* embriyosunun toksisitesini azaltıp azaltmadığını bulmak için yapılmıştır.

Xenopus embriyoları geç blastula safhasından sonra 4 gün, çeşitli derişimlere (Cd, Cd+Mg, Cd+Zn, Cd+Mg+Zn; Ni, Ni+Mg, Ni+Zn, Ni+Mg+Zn; Co, Co+Mg, Co+Zn, Co+Mg+Zn; Mg, Mg+Zn; Zn, Zn+Mg) maruz bırakılmıştır.

Bu statik yenileme testinde 96 saat sonunda kullanılan bitim noktaları yaşama, malformasyon, yüzme yeteneği, deri pigmentasyonu ve büyüme- gelişme evresidir. Ayrıca bu divalan katyonların teratojenite indeksine bakılmıştır.

Çalışmada kadmiyum, nikel, kobalt, çinko ve magnezyum'un teratojenite indeksi sırası ile 8.6, 24.4, 625, 7.9 ve 360 olarak bulunmuştur. Sonuçlar bu katyonların şiddetli teratojen olduğunu göstermiştir. Bu divalan katyonlarda teratojenisite; lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve enzim inhibisyonu ile oluşur.

Genelde çinko ve magnezyum'un çeşitli kimyasal maddelerin olası toksik ve karsinojenik etkilerini azalttığı bilinmektedir.

Çalışmada sabit ve artan derişimlerde çinko (40 µg/L , 10, 100, 250, 500 µmol/L) ve magnezyum (40 mmol/L, 5, 50, 500,5000 µmol/L) kullanılmıştır. Sonuçta *Xenopus* embriyolarında ölüm oranı azalmıştır ($p<0.001$, $p<0.0001$).

Yabancı maddelere karşı vücudu koruyucu birçok mekanizma vardır. Bu mekanizmalar kalsiyum regülasyonu, metallotioneinler, ısı- şok proteini, stresle aktive olan protein kinazlar, monooksijenaz sistemi, glutatyon sistemi ve vitamin E'dir.

Bizim fikrimiz bu koruyucu mekanizmaların magnezyum'un ve çinkonun varlığında arttığıdır.

Anahtar Sözcükler: Çinko, Embriyotoksisite, FETAX, Magnezyum, Teratojenite İndeksi

ABSTRACT

Teratogenicity and Embryotoxicity of Cobalt Chloride, Zinc Chloride, Cadmium Chloride, Magnesium Chloride, Nickel Chloride in *Xenopus laevis* , Assayed by the FETAX Procedure.

This study was performed to determine whether malformations induced in *Xenopus laevis* embryos by exposure to divalent cadmium, nickel, cobalt, zinc, and magnesium chlorides and to determine whether reduced the toxicity induced in *Xenopus laevis* embryos by exposure to divalent magnesium and zinc chlorides with cadmium, nickel, and cobalt chlorides. In addition Teratogenicity Index (TI) of five divalent was determined.

The embryos in the late blastula stage were exposure to various concentrations, for four days Cd, Cd+Mg, Cd+Zn, Cd+Mg+Zn; Ni, Ni+Mg, Ni+Zn, Ni+Mg+Zn; Co, Co+Mg, Co+Zn, Co+Mg+Zn; Mg, Mg+Zn; Zn, Zn+Mg. In this study, the Teratogenicity Index was found for Cd²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺ 8.6, 24.4, 625, 7.9, 360, respectively.

Results were shown us these divalent cations were strong teratogen.

In these divalent, teratogenicity occur with lipid peroxidation, DNA damage, enzyme inhibition.

In general, zinc and magnesium are known to decrease the probable toxic and carcinogenic effects of various chemicals. In this study, were seen that the static and increased concentration of zinc (40 microgram/L , 10, 100, 250, 500 micromol/L) and magnesium (40 mmol/L, 5, 50, 500,5000 micromol/L) decreased the ratio of death percent of *Xenopus* embryos ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.0001$). There are several protective effects in body against the Xenobiotics. These effects are calcium regulation, metallothioneins (MTs), hot-shock protein, stress activated protein kinases, monooxygenase system, Glutation system and Vitamin E. In our opinion, these protective effect may increase with zinc and magnesium,

Keywords: Embryo Teratogenesis, FETAX, Magnesium, Teratogenicity Index, Zinc .

1.GİRİŞ

Teknolojik ilerlemenin büyük bir hızla sürdüğü son yıllarda bütün dünya ülkeleri çevre- teknoloji uyumu için büyük çabalar sarfetmektedir. Günümüz ortamında bulunan kimyasal madde sayısı 60-70 bin civarında olup her yıl bu sayıya 300 civarında madde eklenmektedir. Bu maddeler şu yada bu şekilde doğal çevreye sızıp zarar vermektedir. Tüketilen bir teknolojik ürünün çevreye vereceği zararın minimum düzeyde olması için yapılan çalışmalar bazı durumlarda o malzemenin üretim maliyetinden daha fazla harcama gerektirebilmektedir ^{1,2,3}.

Bundan ötürü toplumların refah ve mutluluğunu sağlayan teknolojilerle yapılan üretime son vermek olanaksız olduğundan, çağdaş yaklaşım, çevre kirliliğini yoketme değil, kontrol edilebilir bir çevre oluşturma üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yaklaşımın temeli üretilen teknoloji ürünlerinin etkilerinin belirlenmesi ve elde edilecek bilgi ışığında söz konusu ürünün kullanılmaması veya atık bırakmayacak şekilde zehirsizleştirilmesidir ².

Çevre kirliliğinin en tehlikeli yönü gecikmiş etki başlığı altında toplanan etkidir. Teratojenik etki adı verilen bu kirliliğin saptanmasında kullanılacak yöntemler, bu maddelerin etkilerinin ancak gelecek kuşakta ortaya çıkması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Sonuçta kimyasal bileşiklerin memeli embriyogenezi üzerine olan etkilerini doğru şekilde öngördürecek tarama sistemlerinin hızlı sonuç vermesi, ucuz olması, yinelenebilir olması ve yapılmasının basit olması zorunludur öngörüsünden hareketle çeşitli test sistemleri geliştirilmiştir. Bu durum araştırmacıları embriyo teratogenezis üzerine yoğunlaştırmıştır. Bu amaçla *Ames testi* (1975), *tam embriyo kültürü* (1982), *drosophila* (1982), *planarya* (1982), *mikromas tekniği* (1983), *Hydra* (1985) ve *Xenopus* (1983) testi çalışmaları yapılmıştır ²⁻¹⁸.

Birçok araştırmacı tarafından **FETAX (Frog Embryos Teratogenesis Assay: Xenopus)** testinin en avantajlı, memelilere en uygunluk gösteren ve en iyi teratojenite testi olduğu onaylanmıştır ¹⁰⁻¹⁸.

İleri ülkelerde bir ürünün etkileri daha çok FETAX testi ile saptanmakta, bu testte belirtilen kimyasal sınırlar "izin verilebilen kirlilik " olarak adlandırılmakta ve ancak bundan sonra söz konusu kirlilikten kuşkulandığında sadece kimyasal yöntemlerle o ürünün mevcut miktarı ölçülerek kirlilik hakkında karar verilmektedir. Teknolojisini geliştirememiş üçüncü dünya ülkeleri ise ileri ülkelerin verdiği bu rakamlarla yetinmekte ve sadece kimyasal analizlerle o maddenin toksisitesi hakkında karar vermeye çalışmaktadır. Böyle bir tutum ve yaklaşımın bilimsellikten uzaklığı ve dışa bağımlılık yaratışı her türlü tartışmadan uzaktır.

Eğer biz sadece tüketici değil, aynı zamanda üretici de olmak ve çevreyi hem kendimiz hem de gelecek nesiller için temiz bırakmak istiyorsak, bu testin Türkiye'de yaygınlaşması gerekmektedir. Ç.Ü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı 1990 yılından beri bu konuda çalışmaktadır. Bu konuda çalışan tek merkez olmanın verdiği sorumlulukla diğer üniversitelerde bu konuda çalışmaya teşvik edilmiş ve İnönü Üniversitesinde ikinci bir merkezin kurulması da başarılmıştır.

Amacımız FETAX testini kullanarak çeşitli divalan katyonların hem tek hem de diğer katyonlarla muamele edildiğinde karşılıklı etkilerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Toksikoloji

Toksikoloji kelimesi eski Yunanca'da toksikon (ok uçlarının içine batırıldığı zehirli madde) ve/veya toksikos (yay) kelimelerinden türemiştir. Toksikoloji değişik kimyasal maddelerin canlı organizmalar üzerindeki zararlı etkilerini araştıran bir bilim dalı olarak tanımlanır. Toksikoloji aynı zamanda zehir (canlı bir sistemde zararlı etkiye yol açabilen herhangi bir madde) bilimi olarak da adlandırılabilir. İnsanlar yüzyıllarca ,avlanma ve savaş durumlarında oklarını zehirlemek için toksik özütler kullanmışlardır^{1,2}. Tarihi kayıtlar zehirlerle ilgili çalışmaların İsa'dan 1500 yıl öncesine kadar dayandığını göstermektedir. Toksikoloji'nin gelişmesine öncülük eden en önemli isim, zehir dozu ile canlıya verilen zarar arasında bir ilişki kurmaya çalışan Paracelcus'dur (1493-1541). Toksikoloji'nin gerçek bir bilim dalı olarak ele alınmasında İspanyol hekim Orfila'nın (1787-1853) büyük bir katkısı vardır. Bu bilim adamı ilk olarak bazı analitik metodlar kullanarak vücut içerisinde zehirli maddelerin varlığını ve bunların fizyolojik etkileri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Zehirli maddelerin etki mekanizmaları ile ilgili çalışmalar ise Claude Bernard ile başlar¹.

Günümüzde, toksikoloji sadece zehirlerle uğraşan bir bilim dalı değildir. İnsanlar tarafından üretilen ve hızla artan sayılarda çevreye salınan ve potansiyel olarak maruz kaldığımız en az 65.000 dolayında insan yapımı kimyasal madde bulunmaktadır. Sadece endüstride kullanılan bileşiklerin değil, aynı zamanda tarımda (herbisit, insektisit) ve evlerde (temizlik işlerinde) kullanılan kimyasal maddeler ile bazı ilaçların ve besin katkı maddelerinin de toksisitesi ile ilgili bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bilgi, toksik maddenin canlı organizmalar üzerinde yapabileceği etkileri önceden bilme ve ona göre etkili ve hızlı tedavi yöntemleri geliştirmede esastır^{1,2,3}.

2.1.1 Toksik Madde Tipleri

Toksik maddeler, insanların maruz kalma biçimlerine göre birçok sınıfa ayrılırlar; ilaçlar, besin katkı maddeleri, çevre kirleticileri, pestisitler, endüstriyel ve kimyasal maddeler, doğal toksinler ve evlerde kullanılan zehirli maddeler.

2.1.1.a. Maruz kalma biçimine göre;

2.1.1.a.1 İlaçlar:

Kimyasal yapı bakımından farklılıklar gösteren bu maddeler çeşitli biyolojik aktivitelerde rol alırlar. Tedavi amaçlı ilaçların yanısıra alkol ve sigara da bu kategoriye girer. Ayrıca hayvanlara uygulanan ilaç ve hormonların et ve benzeri hayvan ürünleriyle insana geçebilme olasılığı da gözönünde tutulmalıdır ¹.

2.1.1.a.2. Besin katkı maddeleri: Bu maddeler genelde daha düşük bir biyolojik aktiviteye sahiptirler. Katkı maddeleri besinlerin tadını ve rengini değiştirmek, bozulmasına engel olmak için besinlere ilave edilmektedir ¹.

2.1.1.a.3. Endüstride kullanılan ve çevreyi kirleten kimyasal maddeler: Çevre kirliliğinin asıl kaynakları arasında, endüstriyel işlemler ve tarımda kullanılan pestisit gibi bazı maddelerin çevreye amaçlı olarak salınması yer almaktadır. En dikkat çekici olanı fabrika ve elektrik santrallerinden salınan dumanlardır. Araba dumanlarından çıkan birçok toksik madde aynı zamanda çevre kirliliğinin önemli bir kaynağını oluşturur. Fabrika ve atölyelerden nehir ve deniz suyuna salınan atıklarda günümüzde oldukça büyük problemlere yol açmaktadır. Buna örnek olarak arsenik, kurşun ve fosfor gibi mineral çevre kirleticileri verilebilir ^{1-3,10-18}.

2.1.1.a.4. Pestisitler: Pestisitler, hububatlarla ve zirai alanlara püskürtülerek, hem hububat tüketimi esnasında hem de içeceklerin ve havanın kontaminasyonu durumunda canlı organizmalar için tehlike oluşturabilirler. Pestisitlerden kaynaklanan en ciddi problem, bunların çevrede kalıcı olmaları ve besin zinciri yoluyla organizmalar arası geçiş yaparak derişim artışına neden olmalarıdır ^{1,19}.

2.1.1.a.5. Doğal toksinler: Birçok bitki ve hayvan gerek savunma gerekse saldırı amacıyla değişik maddeler üretir. Hayvansal, bitkisel ve bakteriyel kökenli doğal toksinler çok değişik kimyasal tiplere ayrılır ve insan zehirlenmelerinin büyük bir kısmını oluşturur¹.

2.1.1.a.6. Evlerde kullanılan toksik maddeler: Bu kategoride yer alan maddeler diğer kategorilerde yer alan pestisit, ilaç ve çözücü benzeri maddelerin bazılarını kapsayabilir. Özellikle temizlik işlerinde kullanılan maddelerin bir kısmı kaşıntı yapabilir ve bazıları da yakıcı bir özellik gösterebilir. Evlerde bir zamanlar çok kullanılan DDT (insektisit), Paraquat (herbisit) ve parasetamol'ün (ilaç) insan ölümlerine sebep olduğu bilinmektedir^{1-3,10-18}.

2.1.1.b. Kimyasal Yapılarına göre Başlıca Toksik Maddeler

2.1.1.b.1. İnorganik İyonlar

***Metaller:** Toksik madde olarak nitelendirilseler de, metallerin doğal maddeler olduklarını unutmamak gerekir. Kimyacılar tarafından, karakteristik parlak renkte elementler olarak tanımlanan metallerin, iyi elektrik iletkeni oldukları ve genel olarak kimyasal reaksiyonlara pozitif iyon (kasyon) olarak girdikleri bilinmektedir. Metal kirliliğinin çok az bir kısmı doğal iklim şartlarından (kayaların aşınması v.s) kaynaklanır; büyük bir kısmı ise maden çıkarma ve işletme esnasında insan aktiviteleri sonucunda ortaya çıkar. Metaller; organik pestisitler gibi daha az zararlı maddelere parçalanmazlar. Organizmalar tarafından detoksifikasyonları ya metallothionein gibi proteinlere bağlanarak olur veya intraselüler granüllerde çözünmez bir formda uzun süreli depolanırlar¹.

***Bazı inorganik anyonlar:** Toksik olmamakla beraber büyük miktarda kullanıldıklarında çevre sorunlarına yol açarlar. Örneğin nitrat ve fosfat gübreleri tarımda kullanıldığında **ötrofikasyon** denen ve suda oksijen kıtlığı olarak bilinen duruma yol açar¹.

2.1.1.b.2. Organik maddeler

Karbon ihtiva eden bileşiklerin çoğu organik madde olarak adlandırılmaktadır. Çok farklı yapılarda olabilen organik bileşiklerin davranışı, molekül yapısına, molekül ağırlığına, metabolik mekanizmalarına ve toksisiteyi belirleyen fonksiyonel gruplara sahip olup olmadıklarına bağlıdır ¹ .

2.1.1.b.3. Organometalik Bileşikler

Bazı metal iyonları çözünürlüğe sahip olmadıklarından dolayı hayvanlar tarafından alındıklarında toksik etki göstermezler (örn. civa ve kalay sıvı olarak alındığında pek etki göstermez.). Bununla beraber bazı metallerin toksisitesi, organik maddelere bağlandıklarında büyük oranda artar. Metallerin toksisitesi bu şekilde artırılarak pestisit olarak kullanılmaktadır. İngiltere'de 1993 yılına kadar tohumları korumada antifungal ajan olarak organociva bileşikleri kullanılmaktaydı. Bu bileşikler çevreye salınarak hedef olmayan organizmalara da zarar verirler. Organociva bileşiklerinin yol açtığı trajik bir sonuç, Japonya'nın Minimata körfezinde 1950 yılında ortaya çıkmıştır. Kağıt fabrikalarından denize dökülen metalik civa, bakterilerce metillenerek metil civa haline dönüştürülmüştür. Bu formdaki civa balıklara kolayca geçerek birikmiş ve balıkla beslenen insanlarda toksik etki yapmıştır. Bu olayda 100 dolayında insan ölmüştür ¹ .

2.1.1.b.4. Radyoaktif İzotoplar

Nükleer enerjinin ve atom bombasının geliştirilmesinden sonra, çevrede kabul edilebilir güvenli radyoaktivite miktarları konusunda da tartışmalar başlamıştır. Normalde kozmik ışıklardan gelen veya doğal radyoaktif izotopların parçalanması sonucunda salınan radyasyona maruz kalınmaktadır. DNA onarım mekanizmaları bu tür doğal radyasyonun zararlı etkilerini bertaraf etmek üzere uyarılmaktadır. Bazı bilim adamları, canlılarda bu tür uyarılmaların, (doğal olmayan radyasyonlara ve ajanlara karşı benzer mekanizmaların işlev görmesi nedeniyle) faydalı olduğu görüşündedirler. Gerek enerji elde etmek için, gerekse tıbbi ve araştırma amaçlı olarak günümüzde kullanılan uzun ömürlü radyoaktif maddeler canlı sistemleri için tehlike arz etmektedir ¹ .

2.1.1.b.5. Gaz Halindeki Toksik Maddeler

Bunların en önemlileri arasında ozon, karbonmonoksit, azot ve kükürt bulunur. Global seviyede üst atmosferde ozon miktarının azalması büyük bir sorun teşkil etmektedir. Ozon tabakasının incilmesi kloroflorokarbon maddelerinin ozon molekülü üzerindeki parçalayıcı etkisinden kaynaklanmaktadır. Bu bileşikler, evde kullanılan buzdolaplarındaki soğutucuların parçalanması sonucunda ve ayrıca kullanılan spreylerden doğaya salınmaktadır. CO₂ gazının yüksek derişimlerde küresel ısınmaya yol açtığı herkesçe bilinmektedir. Ayrıca fosil yakıtların yanması sonucu SO₂ ve NO₂ çevreye yayılmaktadır ¹.

2.2. DOZ-TEPKİ İLİŞKİSİ

Paracelcus'a(1493-1541) göre, "bütün maddeler zehirlidir; zehirli olmayan hiçbir madde yoktur. Alınan doz, bir maddenin zehirlilik ve faydalılık durumunu tayin eder."Günümüzün modern bilimi de zehirli ve faydalı maddeler arasında belli bir sınırın olmadığını kabul eder. Bir maddenin toksik etkisi sadece organizmanın maruz kaldığı miktar tarafından değil, aynı zamanda tür, organizmanın büyüklüğü, beslenme durumu vb gibi birçok faktör tarafından belirlenir ¹.

Bir kimyasalın biyolojik etkisi doz ile orantılı olduğuna göre, herhangi bir etkiye neden olmayan derişim ile maksimum etkiye yol açan derişimler arasında ölçülebilir bir aralığın olması gerekir. Bir tür içindeki bireylerin bile farklı tepkiler gösterdikleri gözönüne alınırsa, bir bileşiğin toksisitesinin istatistik bilgisi kullanılarak belirlenmesi gerekir. Biyolojik sistemlerde bir bileşiğin toksisitesini tanımlamada en çok kullanılan ve kolayca gözlemlenen kriter, canlının ölümüdür. Ayrıca, amaca bağlı olarak değişmekle birlikte, enzim aktivitelerinin inhibisyonu, fizyolojik olayların ve metabolizmanın düzensizliği, tümörlerin oluşumu gibi kriterlerde göz önüne alınmaktadır. Bir kimyasalın toksisitesi, zarar verdiği organizmanın büyüklüğü ile ilişkili olduğu için, doz, derişim terimiyle ele alınmalıdır ¹.

2.3.TOKSİK MADDELERİN METABOLİZMASI

Biyolojik sisteme giren herhangi bir yabancı madde, metabolize edilebilir. Metabolizma belli başlı iki evreye ayrılabilir. Birinci evrede toksik madde değişime uğrar. Bu değişimle bileşiğe bir fonksiyonel grup ilave edilir. İkinci evrede fonksiyonel gruba başka bir madde bağlanarak birleşme (konjügasyon) gerçekleşir.

2.3.1. Birinci Evre Reaksiyonları

2.3.1.a. Oksidasyon Reaksiyonları

Bu reaksiyonların çoğu bir enzim sistemi tarafından katalize edilir. Sitokrom p⁴⁵⁰ monooksijenaz sistemi (30 civarında enzim) olarak adlandırılan bu enzimler hücrenin granülsüz endoplazmik retikulumunda yerleşmişlerdir. Birçok dokuda bulunabilmekle beraber, karaciğer bu enzimin en fazla derişime sahip olduğu yerdir. p⁴⁵⁰ enzimlerinin; özellikle kanserojen maddelerin detoksifikasyonunda önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir¹.

2.3.1.b. Redüksiyon reaksiyonları

Bu reaksiyonlar, hem mikrozomal hemde sitolojik redüktazlar tarafından katalizlendiği gibi, redüktaz ihtiva eden barsak bakterileri tarafından da katalizlenebilir. Bu tip reaksiyona en iyi örnek, besine renk veren tartrazin maddesinde bulunan nitro ve azo gruplarının indirgenmesi reaksiyonudur¹.

2.3.1.c. Hidroliz Reaksiyonları

Esterler, esterazlar, amidler ise amidazlar tarafından hidrolizlenir. Bu enzimler genel olarak birçok dokuda hücre sitozolünde bulunur¹.

2.3.2.İkinci Evre Reaksiyonları

2.3.2.a. Sülfatlama

Bir hidroksil grubuna sülfat eklenmesi, yabancı maddelerin konjügasyonunda izlenen önemli bir yoldur. Bu reaksiyon, sitozolik bir sülfotransferaz enzimi tarafından katalizlenmektedir ¹.

2.3.2.b. Gluküronidasyon

Gluküronik asit , polar ve suda çözünebilen bir molekül olup hidroksil, karboksilik , amino ve tiol gruplarına kolayca eklenebilir. Glukuronil vericisi UDP-glukuronik asit olup hem endoplazmik retikulum hem sitozolde bulunan çeşitli glukuronozil-transferazlar katalizördür¹.

2.3.2.c. Glutasyon konjügasyonu

Toksikoloji de, özellikle reaktif ara ürünlerin uzaklaştırılmasında önemli bir fonksiyona sahiptir .Glutasyon, birçok memeli dokusunda (özellikle karaciğerde) bulunan ve üç peptitten oluşan bir bileşiktir ¹.

2.3.2.d. Amino Asit konjügasyonu

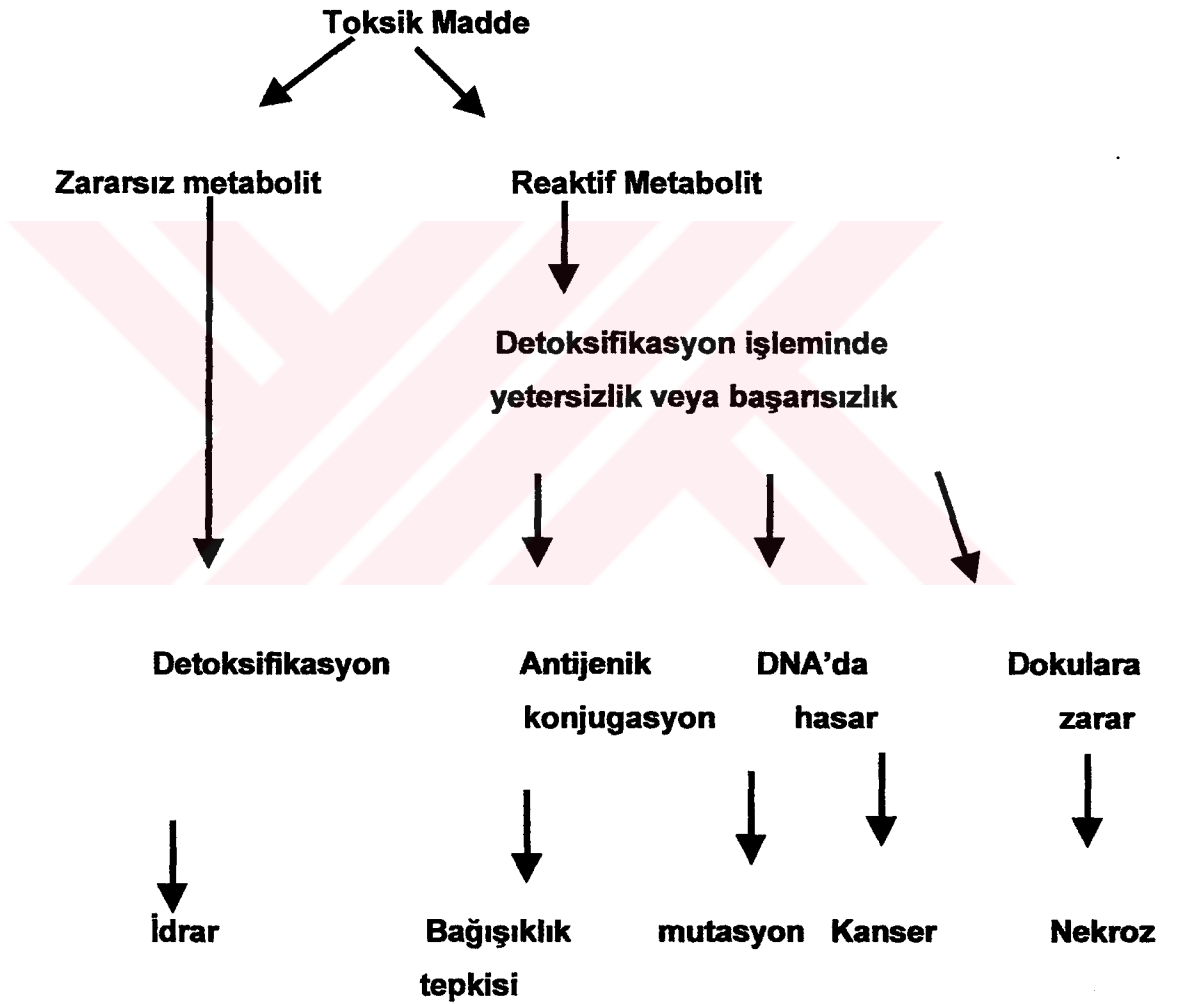
Yabancı organik bileşikler amino asitlerle konjügasyon yapabilirler. Bu işte kullanılan amino asit türden türe farklılıklar göstermekte ve benzer bir evrimsel gruba dahil olanların aynı amino asidi kullandıkları görülmektedir ¹.

2.3.2.e. Metilasyon

Moleküllerdeki hidroksil, amino ve tiol grupları metil transferaz enzimlerinden biri tarafından metillenebilirler ¹.

2.4.TOKSİK ETKİ BİÇİMLERİ

Biyolojik sistemler, toksik bir bileşiğe çok çeşitli biçimlerde tepki gösterebilirler. Bunlar; **ölüm, dokunun zarar görmesi ve diğer patolojik değişiklikler, biyokimyasal lezyonlar, fizyolojik değişiklikler, üreme ve teratojenik etkiler, mutajenik etkiler, karsinojenik etkiler, kızamıklık ve yanma belirtileri ile alerjik reaksiyonlar** olarak özetlenebilir ¹ .



Şekil 1. Bir bileşiğin metabolizması sonucunda organizmada doğabilecek sonuçlar ¹ .

2.4.1. Doku Lezyonu

Dokulara doğrudan verilen zarar, çoğunlukla hücrelerin zarar görmesi ve parçalanması ile meydana gelir. Her ne kadar bu olayların biyokimyasal veya immünolojik bir temele dayandığı tahmin ediliyorsa da, birçok patolojik lezyonun hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Özellikle bir toksinin veya ürünlerinin hücre yapısıyla olan etkileşimleri ile hücre ölümüne yol açan dejeneratif değişikliklerin başlaması arasındaki ara safhalar bilinmemektedir. Oldukça reaktif olan bileşikler hücre membranlarıyla reaksiyona girebilir ve hücre içeriğinin hızla kaybedilmesine veya hücre içine dışarıdan iyon ve madde girişine yol açan membran hasarlarına ve dolayısı ile hücrenin ani ölümüne neden olabilirler. Toplam toksisite, organizmanın doku tipine ve verilen zararı onarma kapasitesi gibi bazı faktörlere bağlıdır¹.

2.4.2. Biyokimyasal Etkiler

Biyokimyasal değişim, enzimlere yapılan etkiyle ortaya çıkar ve belirli bir metabolik yolun inhibisyonu veya değişimi ile noktalanır. Örneğin siyanür, mitokondrilerdeki elektron transport zinciri ile etkileşerek hücre ölümüne yol açabilir. Çevre kirleticileri canlı organizmalara geçtikleri zaman biyokimyasal seviyede bazı değişikliklere ve tepkilere yol açar. Genelde bu etkiler, kimyasal maddenin zararlı etkilerine karşı **organizmaları korumaya yönelik** ve **korumaya yönelik olmayan tepkiler** olarak iki tiptir:

Etki tipi	Örnek	Sonuçlar
Koruyucu etki	Monooksijenazların İndüklenmesi	Suda çözünür bileşiklere dönüşmek üzere kimyasalın metabolizma hızında bir artış ve dolayısıyla atılım hızında artış
	Metallotiyonein İndüklenmesi	Canlı sistemde derişimi azaltmak üzere metalleri bağlama oranında bir artış
Koruyucu olmayan Etki	AchE inhibisyonu	%50'nin üzerindeki İnhibisyonla zararlı etkiler gözlenir
	DNA'larla bileşik Oluşumu	Mutasyona yol açıldığı durumlarda zararlı etkiler gözlenir.

Şekil 2. Çevre kirliliğine karşı koruyucu olan ve olmayan etkiler ¹.

2.4.2.a. Koruyucu tepkiler veya mekanizmalar, hücredeki serbest toksik maddelerin derişimini azaltmaya ve böylece organizma için hasar teşkil edecek hücresel elemanlarla etkileşimi sınırlamaya veya korumaya yöneliktir. Organik kimyasal maddeler, kendilerini metabolize edebilen enzimlerin indüksiyonuna yol açarlar. Bu enzim sistemlerinin en önemlilerinden biri ;

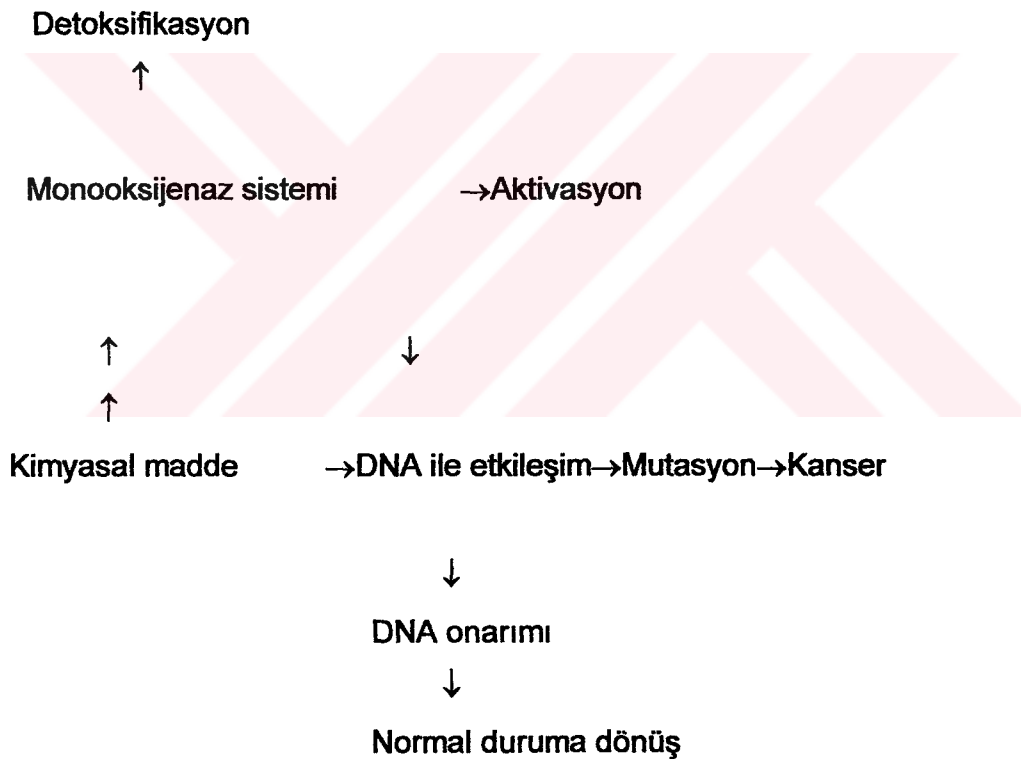
2.4.2.a.1.Monooksijenaz sistemi: Bu enzim sistemi, toksik maddeleri, düşük toksisiteye sahip, suda çözünebilen ve kolayca atılabilen metabolitlere dönüştürme hızında artışa neden olur. Bu durumda metabolizma, detoksifikasyona yol açar. Bazı durumlarda toksik maddelerin metabolizması sonucunda, hücre için orijinal bileşiklerinden daha zararlı olan aktif metabolitler elde edilir. Aynı şekilde bazı toksikanlar DNA'ya zarar verdiklerinde, onarım mekanizmaları devreye girer. Burada önemli olan nokta , biyokimyasal değişikliklerin organizmanın bütününde ne gibi toksik etkiler doğurduğudur. Ayrıca bir kimyasal maddeye her organizma farklı tepki gösterir¹.

Bilinen toksik maddelerden bazıları oldukça reaktif olup kovalent bağlar oluştururlar ¹.

Bazı toksik etkiler kovalent bağlanmadan ziyade diğer moleküler etkileşimlerden (reseptörler, kanallar, porlar) kaynaklanabilir. Bir molekülün hücresel makromolekül

üzerindeki bir bölgeye geri dönüşümlü bağlanması toksisiteye yol açabilir. Burada hedef, kimyasal habercilerin bağlandığı reseptör bölgesi (örneğin, enzim üzerinde asetil kolinin bağlandığı yer) veya iyonların normalde geçişine izin veren membran üzerindeki porlar olabilir (örneğin Tetradotoksin tarafından Na⁺ kanallarının tıkanması). Kimyasal maddelerin etkilerinin görülebilmesi için enzimlerin büyük kısmının inhibe edilmesi gerekir (örneğin karbonik anhidraz ve beyindeki asetil kolinesterazın %50'si).

Bazı durumlarda özellikle kanserde, minimum derecede güvenli toksik madde seviyesi söz konusu değildir. Çünkü teorik olarak tek bir molekülün hücre ile etkileşimi kanser gelişimine yol açan tüm aşamaları başlatabilir. Dolayısı ile doz-tepki ilişkisi toksisiteye yol açabilecek moleküler etkileşimler açısından kompleks olabilir¹.



Şekil.3. Kimyasal maddelerin aktivasyon ve detoksifikasyon yolları¹.

2.4.2.a.2. Metallotioneinler

Birçok metal iyonu iz element olarak esansiyeldir, fakat yüksek derişimlerde toksik olurlar. Ağır metallerin çevreden uzaklaştırılması zordur ve diğer birçok kirletici

gibi kimyasal veya biyolojik olarak yıkılamazlar. Biyolojik sistemlerde birçok element eser halde buldukları için bunları toksik olmayan bir formda taşımak ve depolamak için gerekli homeostatik mekanizmalar geliştirilmiştir ve bu işlemleri çoğunlukla proteinler yapmaktadır. Metallothionein (MT) bu tipteki en iyi bilinen proteindir. Organizmalar yüksek metal derişimlerine maruz kaldıklarında indüklenen bu proteinler metallere bağlanarak toksik etkide azalmaya yol açarlar.

MTş yapısı şöyledir;

NH₃-C-H

/

CH₂

/

SH-sistein

Metallothioneinde sisteinin yapı ve içeriğinin temeli üzerine 3 farklı sınıf bilinmektedir:

Cys-Cys, Cys-x-Cys, Cys-x-x-Cys motifleri (x herhangi bir amino asidi gösterir). Bu yapılar karakteristiktir ve metallothionein için değişmezdir ¹.

MT metal bağlayan, düşük molekül ağırlıklı (6-kD), polimorfik, intraselüler major tiol içeriğine sahip, sisteinden zengin (%30'dan fazla) , aromatik amino asitlerden yoksun, stresle uyarılan, ilaç ve ağır metallere dirençli olduğu gösterilmiş bir proteindir.

Bu protein ilk kez 1950 yılında Margoshes ve Vallee tarafından böbrek korteksinde tespit edilmiştir ^{1,20-24}.

Metallothionein, proteinlerin metal ihtiva eden formlarını, tionein ise metalden yoksun apoformlarını ifade eder. Hayvan türlerinin çoğunda MT'nin 2 major sınıfı vardır; MT I, MT II. *Xenopus laevis*'de MT' nin sadece bir formu vardır (Kagi, Kojima,1987 ve Yamamura,1983). Bu form diğer vertebra metallothioneinleri ile %60-67 dizgi benzerliği gösterir. Bazı dokularda (Karaciğer (KC), Böbrek, MT sentezi birçok metalle (örn.Zn, Cd, Co, Ni), ilaçlarla (örn.etanol,alkali ajanlar) ve hormonlarla (glukagon, katekolaminler, glukokortikoidler, progesteron, östrojen) indüklenmektedir ^{1, 20-24}.

MT genleri çeşitli fizyolojik ve toksikolojik uyarılar aracılığı ile hızlıca indüklenir. Çünkü metallothionein içindeki sisteinler türler arasında iyi korunmuştur ve MT fonksiyonu için gerekli olduğu düşünülür. MT hayvanlar, yüksek bitkiler, ökaryotik

mikroorganizmalar ve bazı prokaryotlarda bulunur. Daha çok metallere muamele edilen erişkin hayvanların karaciğerinde bulunur.

Önceki çalışmalarla MT'nin kanser karşıtı ilaçlara ve mutajenlere dayanıklılığı gösterilmiştir. İlaveten MT, hücreleri nitrojen bazlı reaktif türlere veya oksijen bazlı radikallere karşı da koruyabilir. Örn. Sitokinler aracılığı ile (ör. TNF).

MT stoplazma ve nukleusta normal ve kötücül hücrelerin her ikisinde de bulunur. Bu yüzden Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünde (NCI) MT ağır metal gibi potansiyel antineoplastik ajanlar olarak değerlendirilmektedir^{1, 20-24}.

At böbreğinden MT proteini izolasyonu yapılmış ve bu proteinin Cd için yüksek afiniteli olduğu gösterilmiştir. Yapısal akrabalığa göre MT birçok alt familyaya ayrılır. Memelilerde MT Familya 1'e aittir. MT1'inde m1 alt familyası beyin ve spinal kord'da bulunur^{1, 20-24}.

Temel fonksiyonları yaşayan sistemlerde tanımlanmamış olmasına rağmen yazarlar çeşitli hipotezler ileri sürmüşlerdir :

- 1- Metal iyonlarını diğer proteinlere transport ederek metalloşaperon olarak davranır (örn. Çinko-parmak proteinleri ki bu DNA bağlama ve regülatör proteinlerde önemlidir.).
- 2- Esansiyel iz elementlerden çinko ve bakırın serbest iyon derişimini kontrol eder.
- 3- Depo ve stok görevi vardır.
- 4- Ağır metallerin detoksifikasyon ajanı olarak hareket eder (örn. Cd ve Hg).
- 5- Sıralı ağır metallerde koruyucu rol yapar.
- 6- Stres durumlarındaki çeşitlilikten korur.
- 7- Serbest radikal süpürücüsüdür^{1, 20}.

2.a.3. Vitamin E

Hücrelerin lipid yapısında bulunan major non-enzimatik antioksidanının, vitamin E olduğu düşünülmektedir. Vitamin E lipid peroksidasyon siklusunun yayılmasını peroksit radikalleriyle reaksiyona girerek inhibe eder. Yapılan bir çalışmada L1210 murine lökemi hücreleri çoğul doymamış yağ asitleri ile zenginleştirilmiş ve çeşitli miktarda E vitamini ilave edildikten sonra oksidatif strese bakılmış ve vitamin E'nin lipid peroksidasyon oranını yavaşlatarak inhibe ettiği gösterilmiştir²⁵.

2.a.4. Isı-şok proteinleri :

Sıcaklık şoku veya değişik birçok kimyasal madde tarafından indüklenerek, hücreye ve proteinlere verilen hasar tamir edilmektedir ^{1, 26} .

2.a.5. Stresle aktive edilen protein kinaz (SAPK_s):

Bu protein kinaz formu, bir kaskaddır. SAPKs transkripsiyonal aktivatör c-jun'u aktive eder. Bu aktivatör, genlerin birçoğunun transkripsiyonunu uyarır ²⁶ .Bu proteinler sıcaklık şoku veya diğer birçok kimyasal madde tarafından indüklenerek, hücreye ve proteinlere verilen hasar tamir edilir.



2.5. ÇEVRE KİRLİLİĞİ VE TERATOJENİTE TESTLERİ

Kimyasal maddeler endüstri, tarım ve enerji sektöründe kullanıldıkları için. bu maddeler ekosistem içinde hızla yayılmaktadır ²⁷ .

Modern teknoloji sonucu çevreye sızan ve yaşanılan ortamı kirleten bu etmenler kimyasal maddelerle kısıtlı olmayıp fiziksel kirliliklerde (ses, duman, koku, radyoaktivite v.b) bu kirleticilere eklenmekte ve çağdaş tüketim toplumlarında doğal kirlilik giderici sistemlerin giderek yetersiz kalması ile kirlenme çok daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır³.

Çevre kirliliğine yol açan etmenlerin bütünüyle ortadan kaldırılması, modern teknolojinin sağladığı refahın sürdürülmesi açısından pratik olarak mümkün değildir. Bu durumda çevre kirliliğini yok etme yerine, bu kirliliğin göstergelerinin belirlenmesi, kontrol altına alınması ve boyutunun denetlenebilmesi önem kazanmış olup, çevre kirliliğini yoketme yerini kontrol edilebilir bir çevre düşüncesine bırakmıştır ³ .

Çevre kirliliğinin en tehlikeli yönü gecikmiş etki başlığı altında toplanan etkidir. Mutajenik ve teratojenik adı verilen bu kirliliğin saptanmasında kullanılacak yöntemler, bu maddelerin etkilerinin ancak gelecek kuşakta ortaya çıkması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bu durum araştırmacıları embriyo teratogenezis üzerine yoğunlaştırmıştır³⁻¹⁸ .

2.5.1. Teratojenisite

Bilim adamları 150 yılı aşkın süredir teratojenleri araştırmaktadır. Teratoloji, teratos kökünden türemiştir. Teratojen anlamı demon (kötü ruh) veya monster (canavar, acayip, doğa üstü şey)' dir. Embriyolojinin bu özel alanı anormal embriyonik gelişme ile konjenital malformasyonların etiyolojisi ve diğer embriyo ve fetotoksik etkileri ile ilgilidir.

Bu maddeler teratojenik ajan veya gelişimsel toksikanlar olarak bilinir²⁸.

Teratoloji doğum kusurlarının sebeplerini anlamak için yapılan çalışmalardan oluşan bir bilimdir. Doğum kusurlarının bazı sebepleri alkol, hormon, hastalık ve ağır metallerdir. Bu maddeler fetal sistem içinde plasenta boyunca, anne kanından transfer edilir ve bu maddeler malformasyon ve noksanlara sebeptir.

1960' tan beri teratoloji çalışmaları daha kaçınılmaz olmuştur. 1960 yılında talidomid bulantı giderici bir ajan olarak kullanılmış. ve binlerce Avrupalı çocuğun ekstremiteleri ve vücut malformasyonları ile doğmasına neden olmuştur (Fokomeli)³⁰.

Yoğun araştırmaların sonucu olarak, bilim adamları hem insan hem laboratuvar hayvanları ile ilgili teratolojinin prensiplerini formüle etmişlerdir:

1. Muamele süresi
2. Farklı türlerin hassasiyeti
3. Farklı organlar üzerine ajan özgülüğü
4. Ajanların dozu "eşik kavramı"
5. Embriyotoksisite; ölüm, malformasyon, büyüme geriliği, fonksiyonel/davranışsal değişiklikler²⁸.

Embriyo ve fetüsün gelişiminin etkilendiği çok spesifik toksik etki tipine **teratojenisite** denir. Bu olay fetüste ve oluşacak organizmada fonksiyonel ve yapısal anomalilere yol açar. Hamilelik esnasında alınan ilaçlar, radyasyon, çevre kirliliğine yol açan maddeler, işyerlerinde kullanılan kimyasal maddeler, diyet eksikliği ve doğal kontaminantlar teratojenik ajanlara örnek teşkil eder. Teratojenler yukarıda da belirtildiği gibi, genelde anneye non-toksik etki yapar, fakat embriyonun belirli bir safhasının gelişimini olumsuz yönde etkileyebilirler. Mutasyonlar eşey hücrelerinde anomalilere yol açarken, teratojenisite; kalıtsal bozukluktan ziyade, normalde yabancı bileşiklerin fetüste veya embriyodaki somatik hücrelerde meydana getirdiği etkiler ile ilgilidir¹.

Günümüzde bilim adamları bebeklerin hastalıkla doğmasını önlemeyi ümit ederek çalışmalarını sürdürmektedirler²⁸.

2.5.2. Teratojenite Test Modelleri

2.5.2.a. Ames Testi

Çevre kirliliğinin insan sağlığı açısından taşıdığı önem nedeni ile kirlilik etkenlerinin mutajen, teratojen veya karsinojen etkiye sahip olup olmadığını belirlemek için bu güne kadar yoğun çalışmalar yürütülmüş olup hızlı ve ucuz mutajenite tarama testi olarak 1975'te Ames Testi geliştirilmiştir ¹.

Ames, kimyasal mutajenleri saptamak için çok duyarlı ve basit bir bakteri testi geliştirmiş olup, incelenen maddeler petri plaklarında *Salmonella typhimurium*'un çeşitli özgün mutantları ile incelenmektedir ⁴.

Ames testi; yolu ile metabolik aktivasyon gerektiren çok çeşitli karsinojenlerin mutajen olarak tanımlanması mümkün olabilmektedir. Büyük bölümü bu testle elde edilmiş önemli miktarda kanıt bir kaç istisnası bir yana bırakılacak olursa, karsinojenlerin aslında mutajenler olduğunu ortaya koymaktadır ⁴.

2.5.2.b. Tam Embriyo Kültürü

1982'de Sadler tam embriyo kültüründe teratojeniteyi incelemiştir. Organojenez periyodunun büyük bölümü boyunca tam embriyo kültüründe tutulmuş fare ve sıçan embriyolarında, erken somit evrelerinde normal gelişme ve morfogenez saptanmıştır ⁵.

Kimyasalların prognostik teratojenik ve embriyotoksik etkilerini ortaya koymak ve doğru tarama sistemi geliştirmek için çok çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Sadler bu amaçla tavuk embriyosu kullanıldığını ve Avian embriyosunun, memeli türlerine göre birçok kimyasal ve fiziksel manipulasyona çok duyarlı olduğunu ifade etmiştir ⁵.

2.5.2.c. *Drosophila* Testi:

Schuler 1982' de kimyasalların teratojenitesini saptamada *Drosophila*' yı kullanmıştır. Zararlı maddeleri olabildiğince hızlı şekilde değerlendirebilen *Drosophila*; ideal bir materyaldir. Wilson'a göre nisbeten kısa bir zaman dilimi içinde çok sayıda yavrunun ekonomik olarak üretilmesi ve *drosophila*'nın incelenen kimyasalları absorbe etme, dolaşımına alma, metabolize etme gibi bazı faktörlerin çözülmesi şarttır ⁶.

2.5.2.d. Planarya Testi:

Best 1982'de invitro teratogenezis için model olarak *Planarya*' yı seçmiştir. *Planarya* gibi serbest yüzücü yassı kurtların laboratuvarında kültürü, bakımı ve toksikolojik testlerde kullanılması oldukça ucuzdur⁷.

Planaryalar memelilerle aynı şekilde çeşitli toksik maddelere duyarlıdır. Diferansiye olmamış totipotent stem hücreler yani neoplastların varlığı, bunların mitozu uğrayıp çeşitli özgün hücre tiplerine farklılaşabilmesinden ötürü *planarya* parçalarından tam *planarya* regenerasyonuna izin vermektedir. Keza bu hücreler non-rejenere *planaryalarda* normal hücresel dönüşüm sırasında kaybedilen normal hücrelerin yerine ikame olmaktadır. Hem cerrahi parçaların regenerasyonu hemde tüm *planaryada* aberan yeniden modellenme; embriyogenezin önemli özelliklerine model vasfı taşımakta ve bunları teratojenlerin incelenmesinde potansiyel olarak kullanılır hale geçirmektedir⁷.

2.5.2.e. Hydra Testi

1985' de Sabourin invitro teratogenezis deney modeli olarak *Hydra* ile çalışmıştır. *Hydra* testinde yapay embriyo ve intakt organizmanın dissolüsyonu regenerat ve intakt bireyler arasında toksisitenin mukayesesi için evet veya hayır türü sonuç vermiştir. Yapılan *Hydra* testinde bir mitoz inhibitörü olan vinblastin ile bir DNA sentez inhibitörü olan Hidroksi ürenin memeli teratojenleri olduğu doğru şekilde saptanmıştır⁸.

2.5.2.f. Mikromas (MM) tekniği

Bu yöntemde nöronal ve bacak tomurcuk hücreleri veya her ikisi kullanılmaktadır. Faustman 1994'de yöntemi şöyle açıklamıştır;

Bacak veya sefalik dokular (özellikle mezensefalik bölgeler) 'dan erken-orta organogenezis sırasında embriyolardan izole edilir. Tek hücre süspansiyonları enzimatik sindirim ve mekanik ayırma kombinasyonu ile hazırlanır. Hücreler yüksek dansitede plaklanır ve hiçbir ek uyarı vermeden kondrosit ve nöronlarda farklılaşmaya gidilir. Memeli MM deneyi ilk kez Flint tarafından (1983) sıçan embriyonik nöral hücreler kullanılarak yapılmıştır. Nöral hücre projeksiyonları (aksonlar), sinir benzeri yapılara bağlanır.

Sentezlenmiş nöronal hücre antijeni ve GABA içe alım çalışmaları sonucunda MM sisteminin, invivo nöronal farklılaşma için iyi bir model olabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır⁹.

2.6. *Xenopus laevis*

Bu gün *Xenopus* denen Afrika su kurbağası cinsine, Daudin (1803) tarafından keşfinden beri çeşitli adlar verilmiştir. Daudin derisinin yumuşak olması ve kara kurbağasına benzemesinden ötürü bu hayvana "LE CRAPAUD LISSE" ve latince Bufo laevis adını (laevis latince yumuşak demektir) vermiştir²⁹.

2.6.1. *Xenopus* sistematigi

Bu genusun coğrafi dağılımı Sahra' nın güneyinde tüm Afrika olup 6 türü 7 alt türü vardır .

Xenopus laevis'in sistematik pozisyonu :

Üst Sınıf: Tetrapoda

Sınıf: Amphibia

Alt sınıf: Apsidospondyli

Takım: Opisthocoela

Aile: Pipidae

Alt Aile: Xenopodinae

Cins : *Xenopus*

Tür: *Xenopus laevis*²⁹ .

2.6.2. *Xenopus* anatomisi

Diğer kurbağa türleri ile oranlanırsa *Xenopus* dorso ventral olarak yassı olup, gövdesi başına göre çok geniştir. Arka bacakları çok uzun olup, araları zarla bağlı uzun parmaklar taşıyan bu uzun ayaklar kara kurbağalarında olduğu gibi gövdenin altında bükülme yerine vücudun kenarlarından dışarı taşmıştır.

Çok daha kısa olan ön ayaklarda lateral bir açılım göstermektedir. Bu yassı biçim ve postür hayvanı karada yürüme yerine suda yüzmeye elverişli hale getirmektedir. Gerçekten de *Xenopus* diğer su ve kara kurbağalarına oranla tamamen suda yaşayan bir hayvandır. Hayvanın derisi yumuşak ve sümüksü olup, küflü bir kokuya sahip ise de muhtemelen diğer amfibiler hariç başka canlılar için toksik etki göstermez³⁰.

*Xenopus*un kafası gövdesi gibi yassı olup gözler karada yaşayan diğer kurbağalara oranla daha küçük ve daha az belirgindir. Sırt yeşilimsi gri olup hayvanın koyu ve açık renk zemine konması halinde; bu renk daha koyu veya daha açık bir hale gelebilir. Ventral yüz *Xenopus laevis*'de sarımtırak beyaz ise de diğer türlerde çok daha canlı renklerde olabilir. Erkek ve dişilerin renkleri birbirine benzemekle beraber ;dişi erkekten büyüktür ve kloakında papillalar bulunur³⁰.



Şekil 4: *Xenopus* ergin dişi ve erkeği

2.6.3. *Xenopus* Fizyolojisi

1930 ve 40'larda *Xenopus* fizyolojisi konusunda yapılan araştırmaların çoğu üreme fizyolojisi alanındadır (gebelik testi). Gebe idrarı *Xenopus*'un dorsal lenf bezine enjekte edilmiş gebelik pozitif ise dişi kloakından yumurta salınımı olmuştur³¹.

Xenopus laevis gebelik testleri ve diğer hormonal reaksiyonlar için çok kullanışlı olduğunun farkedilmesinden bu yana laboratuvarında sık kullanılan bir deney hayvanı olma özelliğini kazanmıştır. Sucul bir form olan bu hayvan esaret koşullarında rahatça bakılabilmesi ve hormonal uyarı ile kolayca üretilebilmesi nedeniyle daha sonra

mükemmel bir laboratuvar hayvanı olma özelliği de kazanmıştır. Yumurtalar oldukça tatmin edici şekilde gelişmekte ve larvalar başkalaşıma kadar rahatça bakılabilirken, bundan sonraki dönemde büyük bir güçlkle karşılaşmamaktadır^{31,32}.

2.6.4. *Xenopus laevis* kullanım alanları

Amfibiler son yıllarda gittikçe artan kullanım alanı bularak hayvan sistemlerinde popüler model durumuna gelmişlerdir. 1983-1994 yılları arasında çeşitli deney hayvanlarının kullanım yüzdesini saptamak için yapılan Med- line taramasında *Xenopus* kullanımında % 225 oranında artış olduğu gözlenmiştir³³.

Son yıllarda *Xenopus*' la gen mühendisliği alanında; gen izolasyonu, reseptör komponentlerinin kimliklendirilmesi, mRNA injeksiyonu ile translasyon sağlanması, nükleer transplantasyon denemeleri gerçekleştirilmiştir. *Xenopus*' un erken kullanımları Witschi, Gallieu tarafından hormonlarla cinsiyet değiştirme işlemiyle olmuştur. 1971'de John Gurdon *Xenopus*' ta ilk olarak nükleer tranplantasyonu gerçekleştirmiştir. Diğer taraftan embriyolojide yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bir çok gruplar *Xenopus laevis*' in inbred konjenik dayanıklı suşlarını üretmişlerdir³⁴.

2.6.5. FETAX (*Frog Embryos Teratogenesis Assay: Xenopus*) TESTİ

Hızlı ve güvenilir bir teratojenite testi olarak *Xenopuslann* ve embriyolarının kullanılması ilk kez Greenhouse tarafından yapılmış, çeşitli gruplar testin geçerliğini analiz etmişlerdir¹⁰⁻¹⁸.

Çevre kirliliğinde kullanılacak testlerin ne gibi özelliklere sahip olması gerektiği 1982'de Kimmel ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir. Bu teste FETAX adı Dumont tarafından konulmuştur. Bantle 1988' de bu testi tüm kimyasal maddelerin teratojenitesini saptamak üzere standardize etmiştir³⁵.

Çeşitli gruplar tarafından yapılan çalışmalarda kısa süreli FETAX testi, kemirgenlerde elde edilen sonuçlarla %89 oranında uyumlu bulunmuştur^{17-18, 36}.

Test orta blastuladan başlayarak 96 saat devam etmektedir. Bu testle ölüm, teratojenite ve büyüme inhibisyonu istenilen saatte disseksiyon mikroskobu altında kolayca incelenebilmektedir. *Xenopuslar* cansız yemle beslenebilmekte, yılın istenilen

zamanında hormonal enjeksiyonla yumurta elde edilebilmekte, embriyoları memeli embriyoları ile aynı gelişme süreçlerini izlemektedir ³³.

Tarihçeye bakacak olursak; **1903 yılında Thomas Hunt Morgan** , iribaşlara lityum klorid muamelesinin (erken yarıklanma evreleri süresince) birbirini izleyen kusurlara neden olduğunu rapor ettikten sonra bir vakıf kurmaya karar vermiştir ³⁷ .

Waddigton 1956' da tripan mavisinin amfibi embriyosu üzerine teratojenik etkisini saptamak için çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmada tripan mavisinin anne kanı gibi bir aracıya gerek kalmaksızın embriyoya direkt olarak uygulandığında, anormalliklere yol açtığı kanıtlanmaktadır. Buna karşın gebe memelilere zerk edildiğinden, bu boyanın fötüs tarafından absorbe edilmesi sonucu direkt bir etki mi yaptığı yoksa anne sıvılarında modifiye olduktan sonra mı etki yaptığı sorgulamaya açıksa da bu ikinci olasılığın doğru olduğunu düşündüren bir ön bilgide mevcut değildir ³⁸ .

Greenhouse, 1975 yılında amfibi türlerine ait embriyo ve larvaları kullanan bir polutan test sistemi geliştirmek amacı ile çalışma yapmıştır. Bu çalışmada aminleri kimyasal olarak kullanmıştır ¹⁷. Amfibi embriyoları üzerine çeşitli kimyasalların teratojenik etki yaptığı daha 1956' da ³⁹ saptanmış ve amfibi embriyolarının çeşitli kimyasalların teratojenik ve toksik potansiyellerinin saptanmasında yeterince güvenilir olarak kullanılabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür ^{17, 18}. Greenhouse 1976' da yaptığı çalışmada *hydrazin*, metil *hydrazin* ve dimetil *hydrazin*'in *Xenopus* embriyosu üzerine olan teratojenik etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapmıştır. Deneyinde sadece %95 ve üzeri fertil olan grupları kullanmıştır ¹⁷.

Elde edilen verilere göre malformasyonların daha çok nörolasyon (embriyo gelişiminde blastula, gastrula ve nörola evreleri vardır) evresinde (13-20. evre) görüldüğünü, daha önce ve daha sonraki evrelerde muamelenin öldürücü olduğunu veya gözlenebilir bir etkiye sahip olmadığını ortaya koymuştur. Malformasyonlar kafa, gövde ve kuyruğu ilgilendirmekle beraber tüm embriyolarda notokord (omurga taslağı) anormal olup bu da bir anomalinin diğerlerine yol açtığını düşündürmüştür ⁴⁰.

Dial 1976' da yaptığı çalışmada, metil merkürinin *Rana* cinsi kurbağalar üzerine olan etkisini incelemiş ve kurbağa gastrulalarının kimyasal muameleye başladıktan sonra özellikle blastopor bölgesinden etkilendiğini göstermiştir. Gastrulasyonun erken gelişimi

evresinde önemli bir basamak olması nedeni ile (zira bu dönemde bir seri metabolik ve uzaysal ilişkiler değişikliğe uğramaktadır) bu olay daha önceden belirlenebilmektedir³⁹.

İribaşların kesin toksisiteye sahip çeşitli çevresel kirleticilere karşı duyarlı oluşu gösterilmiş olup, bu maddeler arasında pestisidler (Cabejszek 1973, Cook 1972 1973, Bancroft ve Prahlad 1973); herbisidler (Pravda 1973) ve ağır metaller (Birge ve Just 1973) ile bilinen teratojenler örn. tripan mavisini (Greenhouse ve Hamburg 1968), LiCl (Hall 1942) ve tetrasiklin (Greenhouse 1975) bulunmaktadır¹⁹. Embriyoların larvalara göre çok daha yüksek yoğunluklara tahammül edebildiği ortaya çıkmış olup, bunun muhtemel nedeni embriyonik evrelerin, pratik olarak ortamdaki maddelere karşı geçirimsiz olmasına karşın larva evrelerinin ileri derecede geçirimli olmasıdır¹⁷.

Embriyo-iribaş sistemi viabiliteye ek olarak teratojenite hakkında da bilgi vermektedir. Bu bilgi test materyali olarak tek hücreli veya erişkin çok hücreli organizmalardan elde edilemez. İnsan topluluklarında konjenital malformasyon insidansının yüksek oluşu ve bunların etiolojisi hakkındaki bilgilerin azlığı; teratojenitenin öngürülmesinde böyle bir sistemin kullanılmasını bir zorunluluk haline getirmektedir¹⁹.

Bu testin metabolik aktivatör sistemi de eklenecek şekilde geliştirilmesi ile bu gün için teratojenik etkinin saptanmasında kullanılan en güvenilir standart test elde edilmiştir. FETAX testi 96 saat sürmektedir. *Xenopus* embriyolarının gelişmenin ilk 96 saati içinde kısıtlı bir metabolik mekanizmaya sahip olmasından ötürü aroclor 1254'le indükte edilmiş sıçan karaciğer mikrozomlarının kullanıldığı invitro bir metabolik aktivatör sistem geliştirilmiştir. Karışık fonksiyonel oksidaz aktivitesine sahip (MFO) sahip bir dış kaynaklı aktivatörün ilave edilmesi ile proteratojenik maddelerin teratojenik risklerini değerlendirmek mümkün olmuştur¹⁵.

Sonuçta 80 yıl sonra Dumont, Bantle, Dawson, Kimmel, Sabourin, Finch ve ark. bu teratoloji deneyini geliştirmişler. ve birçok teratogenezis deneyini *Xenopus laevis* ile değerlendirmişlerdir¹⁰⁻¹⁸.

2.7. METAL TOKSİSİTESİ

2.7.1. Genotoksik Etkiler

Kanserojen olarak etki gösteren birçok bileşiğin DNA'ya zarar verdiği bilinmektedir. Zarar gören DNA'ya sahip hücreler bölündüğü zaman mutant hücreler üretir. Metallerin birçoğunun karsinojenik potansiyeli vardır. Metal karsinogenezisinin (1986) endojen reaktif oksijen çeşitlerinden oluştuğunu ve çeşitli karsinojenik metal bileşiklerinin hidrojen peroksit varlığında oksidatif DNA hasarına sebep olduğu bulunmuştur. Metaller sadece karsinojen olarak değil, aynı zamanda co-karsinojen olarak – karsinojenik kimyasalları aktive ederek- etki etmektedir ¹ .

Bazı kimyasal maddeler DNA alt birimlerine bağlanarak özel bileşikler (adduct) oluşturabilirler. Bu oluşan bileşikler DNA onarım mekanizmaları sayesinde uzaklaştırılabilirler. Fakat bazen bu bileşikler kalıcı bir şekilde bağlanabilir ve hücre bölündüğü zaman yanlış translasyona uğrayarak mutant hücrelerin oluşumuna yol açabilir. İnsanlarda metal bileşiklerinin karsinojenik riski Uluslar arası Kanseri araştırmaları ajansı tarafından değerlendirilmiştir. Somatik hücrelerdeki mutasyonlar ile kansere sebep olan olaylar arasındaki ilişki uzun süreden beri bilinmektedir. Kanserojen maddelerin birçoğu mutajen, mutajen maddelerin birçoğu da karsinojendir ^{1,4} .

Domingo'ya göre metalleri 4 gruba ayırabiliriz:

1-Çevrede geniş oranda bulunan en fazla toksisiteye neden olan metaller

Ar, Cd, Pb, Hg, V

2-Esansiyel iz metaller

Krom (Cr), Kobalt (Co), Mangan (Mn), Selenyum (Se), Çinko(Zn)

3-Biyolojik önemi olan diğer metaller

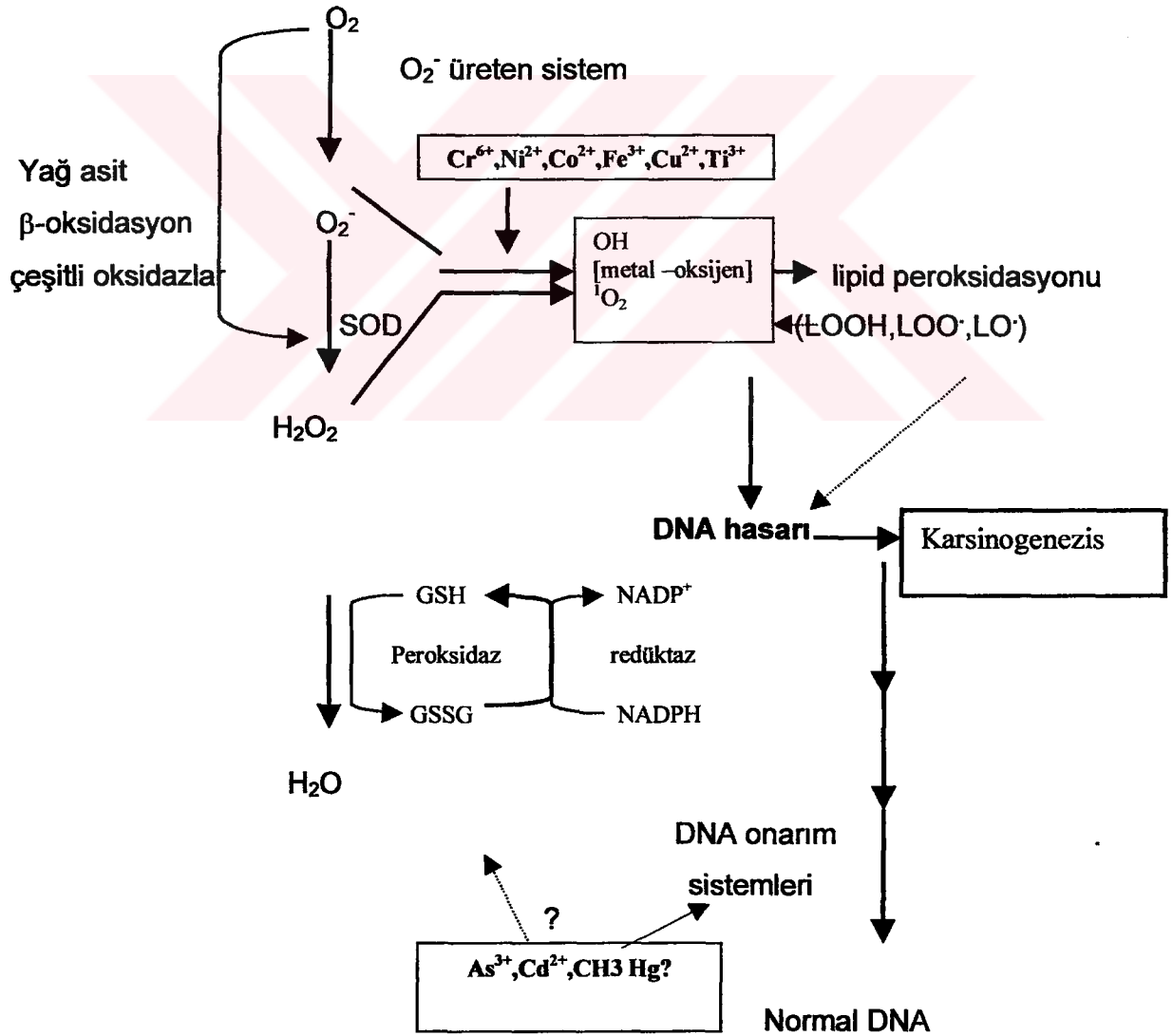
Nikel (Ni), Vanadyum (Va)

4-Farmakolojik ilgisi olan metaller

Alüminyum (Al), Kalsiyum (Ca), Lityum (Li) ²⁴ .

2.7.2. Lipid Peroksidasyonu

Son yapılan çalışmalarda Fe, Cu, Cd, Cr, Pb, Hg, Ni, Va gibi metallerin reaktif oksijen türevleri üretme kabiliyetinde oldukları ve bunu da lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, sülfidril gruplarının azalması ve Ca homeostazisini değiştirerek yaptığı gösterilmiştir ^{42,43} .



Şekil 5. ROS (Reaktif Oksijen Türleri) aracılığı ile metal karsinogenezisinin şeması¹

Birçok hastalıkta, ilaçla ve kimyasallarla indüklenen toksisitelerin patogeneğinde rol oynadığından şüphe edildiğinden lipid peroksidasyonu ayrıntılı olarak araştırılmıştır.. Sonuçta lipid peroksidasyonu farklı tip hücre ve dokuda temel veya genel mekanizmalara hasar vererek farklı patolojik durumlar ve kronik hastalıklara neden olmaktadır. Xenobiyotiklerin toksisitesi; çevresel kirliliğın artması ve ilaç alımından kaynaklanmakta ve bu da lipid peroksidasyonuna sebep olarak serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına ve yayılmasına neden olmaktadır ⁴²⁻⁴⁵.

Bu bozucu etkiler; metilenle kesintiye uğramış çift bağlar içeren yağ asitlerinden, yani doğada görülen çoğul doymamış yağ asitlerinden peroksit oluşması sırasında üretilen serbest radikaller tarafından başlatılır. Lipid peroksidasyonu bir zincir tepkimesi olup daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için kesintisiz bir kaynak sağlar. Olayı başlatan moleküler öncüller genel olarak hidroperoksit ürün olduğundan lipid peroksidasyonu potansiyel yıkıcı etkileri olan bir zincir tepkimesidir (Sunderman, Kuno, Morita, Hassan , Moorhouse (1980-1988) ^{28-33, 42-45} .

2.8. METALLERİN KALSİYUM (Ca) KANALLARINA ETKİSİ

Ekstraselüler kalsiyumun stoplazmaya girişinin, sekresyonun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığının keşfinden beri Ca kanalları hakkında detaylı bilgi elde edilmiştir. Divalent katyonlardan mangan (Mn), kobalt (Co), nikel (Ni), kadmiyum (Cd) ve çinko'nun (Zn) kalsiyum kanallarını bloke ettiği, birçok hücre tipinde sekresyonu inhibe ettiği ve bu inhibitör etkilerini kalsiyum kanal blokajı yoluyla yaptıkları şeklinde açıklamalar vardır.

Örneğin; Hücreye Ca girişi olduğunda eğer (Cd) içe girişi de varsa Cd'un yüksek veya düşük dozda olmasına göre şu olaylar gerçekleşir;

Eğer düşük kadmiyum içe girişi varsa;

- 1- Kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) 'e bağlanmak için Ca ve Cd yarışır.
- 2- Barsaklarda Ca absorpsiyonu azalır.
- 3- Serumda Ca ↓-Serumda PTH↑- Böbrek ve serumda 1,25(OH)₂ D₃↑-Barsakta CaBP↑.-Cd absorpsiyonu↑.

Eğer yüksek Cd alımı varsa;

- 1- 1,25 (OH)₂D₃ sentezinin inhibisyonu-böbrekteCaBP düzeyininazalması –barsakta Ca absorpsiyonunun azalması-
- 2- CaBP'e bağlanmada Ca ve Cd yarışı-barsakta Ca absorpsiyonunun azalması

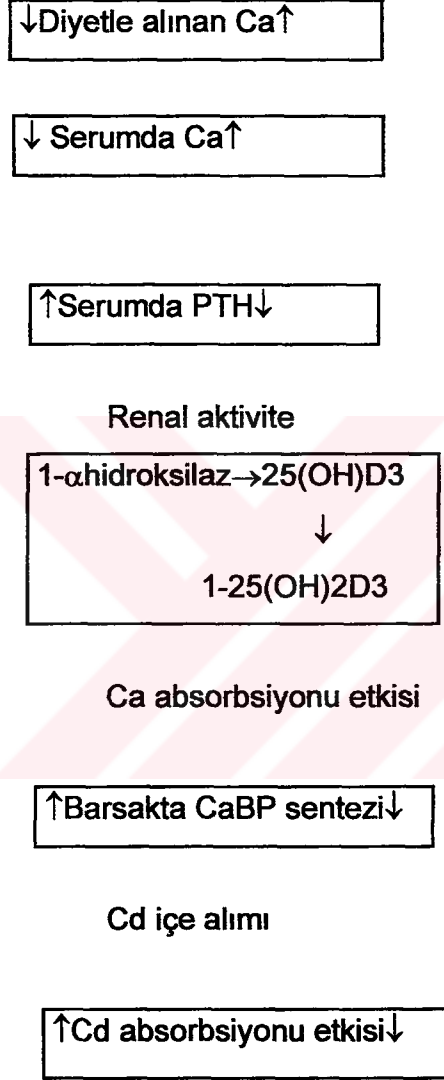
Bundan sonra 1-ve 2'de ortak olarak;

- Serumda Ca azalması-serumda PTH artması
- Böbrek ve serumda 1,25(OH)₂D₃ artması
- Barsakta CaBP artışı
- Cd absorpsiyonu artması (Şekil 6)⁴⁶.

Kalsiyum bilindiği gibi hücrelerde bir mesajcı gibi davranır. Kalsiyum aracılığı ile indüklenen sinyal transdüksiyonunun altında yatan mekanizmanın çeşitli kimyasallar olduğu düşünülmektedir.

Hague 'nun (2000), *Xenopus* oositlerinde yaptığı çalışmada; kadmiyum'un düşük $\mu\text{mol/L}$ lerde inositol trifosfat yolunu uyararak büyük miktarda serbest kalsiyum mobilizasyonuna sebep olduğunu bulmuştur. Bu kalsiyum, PLC (Fosfolipaz C) aracılığı

ile İnositol Trifosfat (IP₃) derişimini artırmaktadır. Bu veriler kalsiyum depolarının, spesifik hücre yüzeyi metal iyon reseptörlerini uyardığını göstermiştir. Bu varsayılan iyon reseptörünün *Xenopus* oositlerinin ağır metallere cevap vermesinde önemli rol oynadığı düşünülmüştür ⁴⁷.



Şekil 6. Diyetle alınan Ca-Cd etkileşmesi ⁴⁶.

2.9. KULLANILAN AĞIR METALLERİN ÖZELLİKLERİ

2.9.1. Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum doğada kadmiyum sülfat ve sülfid (CdS), kadmiyum oksit, kadmiyum klorid şeklinde ve genelde çinko, bakır ve kurşun madenleri ile birlikte ve ince partiküller halinde bulunur (10 µmol/Lden az). Atmosferde ana kimyasal tür CdO olmasına rağmen diğer kadmiyum tuzlarında bulunabilir ⁴⁸⁻⁵³.

Fizyolojik olarak non-esansiyal bir metaldir. İnsan ekolojisi açısından kadmiyumun alınma yolları çeşitlidir:

-Havadan solunumla; Solunum havasında 0.1-0.5 ug Cd/m³ düzeyinde bulunması halinde akciğerler için önemli tehlike gösterir. Günde 20 sigara içen bir insan 2-4 µg Cd almaktadır. Besinlerle, sigara ve hava yolu ile günde yaklaşık 18-200 µg kadmiyum alındığı hesaplanmıştır ⁴⁸⁻⁵².

-Bitkiden, hayvandan yiyeceklerle; asitli topraklar (asit yağmurları) besin içeriğindeki kadmiyum derişimini artırır ⁵³.

-Sudan içeceklerle; içme suyundaki sınır değer 0.006 mg/lt' dir ⁵¹.

-Otomotiv ve metal endüstrisi; kadmiyum özellikle deniz ve alkali ortam korozyonuna karşı mukavemeti nedeniyle demir, çelik, pirinç ve alüminyum kaplamasında kullanılmaktadır. Kadmiyum kaplamaları elektrik, elektronik, otomotiv ve uzay sanayiinde çok yaygındır. Kadmiyumun en önemli kullanım alanı Ni-Cd, Ag-Cd, Hg-Cd pilleridir. Normal Ni-Cd pilleri günlük hayatta kullanılan elektronik cihazlarda, büyük kapasiteli olanları ise uçak ve gemilerde geniş bir tüketim alanı bulmuştur. Kadmiyumun yoğun olarak kullanıldığı diğer bir alan da boya endüstrisidir. Kadmiyum bunlardan başka stabilizatör olarak plastik ve sentetik elyaf sanayinde, televizyon tüpleri

ve floresan lamba yapımında, nükleer reaktör kontrol sistemlerinde ve alaşımlarda kullanım alanı bulmuştur. Pencere profilleri sıkça kadmiyum ile sağlamlaştırılmaktadır. Plastiklerde kadmiyum kullanımı, çevresel nedenlerden dolayı İsveç’de yasaklanmış, İsviçre’de ve Avrupa Birliğinde sınırlandırılmıştır. Toza maruz kalma, aerosol üretilen yerde koklama, maden cevheri rafinesinde, elektrot kaplama, kaynak ve pigment üretimi, plastik stabilizatör ve batarya yapımında çalışanlarda kadmiyuma bağlı akciğer hastalıkları görüldüğü belirtilmiştir ⁵².

Kadmiyum’un insanda karsinojen etki yaptığı 1976 yılında gösterilmiş ve 1993 yılında, IARC (International Agency for Cancer Research) tarafından Tip 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Mesleki maruziyet prostat, deri, akciğer (AC), özafagus, burun kanserlerine neden olmaktadır (1985). Aslında Cd bileşiklerinin hepsi potansiyel insan karsinojenidir ama belli hedef bölgelerde, karsinojeniteye duyarlı olması sıklıkla tür, ırk, yaş ve cinsiyetle ilişkili olmaktadır ⁵³⁻⁷¹.

Kadmiyumla indüklenmiş karsinojenik mekanizmanın kesin işlergesi tam açık değildir. Kadmiyum, memeli hücrelerinde sitotoksisite, kromozomal anomali ve mutajeniteye neden olmaktadır. Kadmiyumla indüklenmiş karsinojenite direkt veya indirekt yolla DNA ile bağlantılıdır. Direkt ilişki kadmiyumla DNA arasında kovalent bağlanmayı gerektirir. İndirekt ilişkide DNA’ da oksidatif hasar, hücreler içinde hücrel oksidanları artırır, bu da serbest radikali artırır. İndirekt ilişki aynı zamanda DNA onarım prosesini-DNA-protein ve DNA - a.a çapraz bağı formasyonu aracılığı ile olur ^{42, 55, 60-61}.

Kadmiyum yumuşak metaldir ve proteinlerde tercihen sülfidril gruplarına ve DNA fosfatlarından çok DNA bazlarına bağlanır. Kadmiyumun hücrel toksisitesi Cd-DNA bağlanma aracılığı ile sülfidril ihtiva eden proteinlerin inhibisyonu ile ve reaktif oksijen çeşitlerinin indüklenmesi ile olur ^{42, 55, 60-61}.

Ayrıca kadmiyum indirekt olarak antioksidan düzeyini azaltmakta ve intraselüler hidrojen peroksit artışı görülmektedir. Hidrojen peroksit artışı;

1. Demir/bakır aracılı redoks reaksiyonlarını kataliz etmekte ve böylece oluşan serbest radikaller DNA çapraz bağı veya kırma yapmaktadır.
2. Lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir. Cd’ un serbest radikal ürettiği görülmemiş ancak muameleden hemen sonra dokularda lipid peroksidasyonu artmıştır ⁵⁴.

Swapan ve ark, 1990 yılında kadmiyum teratojenitesi ve onunla ilgili MT gen ekspresyonunu, gebeliğin ortasındaki fare embriyolarında incelemişlerdir. Yazarlara göre; gebeliğin 10. gününde teratojenik dozda Cd muamelesi (50 µmol Cd/kg) MT mRNA oluşumunu indüklememiştir. Kadmiyum (µmol/L derişimlerde).çinkodan 10 kat fazla MT mRNA'yı indüklemiştir. MT vücutta en düşük düzeyde vardır. Fakat Cd ve Zn gibi ağır metallerin µmol/L'ar seviyelerinde transkripsiyonu hızla artar. MT'nin ayrıca glukokortikoid hormon ve inflamatuvar ajanları da indüklediği saptanmıştır⁶³⁻⁷².

1991 yılında Cd' un FETAX' la embriyotoksitesine bakılan bir çalışmada Cd' un teratojenik olduğu ve doza bağlı malformasyonlar oluşturduğu gözlenmiştir (barsak anomalisi, oküler anomali vb.)⁶⁴.

Dört farklı (kemirici hamster) hücre hattında kadmiyumun direkt genotoksik etkilerine bakılmış (1998), ancak stresle indüklenebilirliği, metal bağlayıcı proteinin organ özgüllüğüne aracı olup olmadığı hususunda deneysel bir kanıt bulunamamıştır. Yüksek dozlarda Cd DNA' yı direkt etkiyle veya genetik materyali bozarak reaktif ara ürünleri üretimini uyararak yapıyor olabildiği belirtilmiş ve çalışma sonucunda hedef hücrelerde Cd muamelesi sonuçlarını görmek gerektiği yazılmıştır⁷³.

O'Brien ve ark.1998 yılında MT varlığında kadmiyumun reaksiyonla OH⁻ radikalleri üretip üretmediği kanıtına bakılmıştır. Eldeki veriler Cd-MT içeriğinin Fenton metal olmadığını göstermiştir⁶⁵.

Kadmiyum etkilerini Casalino ve ark.⁷¹ şu şekilde özetlemişlerdir:

- 1- Membran yapı/fonksiyon değişimi (1986,1987).
- 2-. Antioksidan enzimlere karışma (1987)
- 3- Tiol proteinlerde değişim (1992)
- 4- Enerji metabolizmasında inhibisyon (1992)
- 5- DNA yapısında değişim (1992)
- 6-. Stres genlerinin ekspresyonunun indüklenmesi ve bazı enzimatik aktivite etkilerinde önemli rol oynaması (1991-2001).

Kadmiyum, aynı zamanda transkripsiyon faktörlerinden çinko parmak motifi içinde çinkonun yerini alır. Çünkü kadmiyum fizyolojik koşullar altında redoks aktif değildir⁷¹.

Fort ve ark. yaptığı bir çalışmada kadmiyuma çeşitli yollarla maruz kalmış memeli testis ve ovaryumunda kadmiyum birikimini araştırmış ve kontrol grubunda dahi testis ve ovaryumda birikim olduğu gösterilmiştir ⁶⁶.

2.9.2 Nikel (Ni)

Gümüşümsü beyaz renkli sert bir metaldir. Nikel bileşikleri pratik olarak suda çözünmez. Suda çözünebilir tuzları; klorür, sülfat ve nitratdır. Nikel biyolojik sistemlerde adenozin trifosfat, amino asit, peptid, protein ve deoksiribonükleik asitle kompleks oluştururlar.

Nikel yer kabuğunda 58-94 mg/kg arasında değişen oranlarda bulunur. Sudaki doğal nikel miktarı çok düşüktür. Amerika' da yapılan çalışmalarda bu miktar 4.8 mikrogram/L olarak belirlenmiştir. Nikel miktarı kayalarda 2-60 mg/kg, çiftlik toprağında 5-500 mg/kg, Kanada ham petrolünde 0.29-76.6 mg/kg, kömürdeki nikel oranı ise 2 gr/kg olarak tespit edilmiştir.

Nikel; demir üretiminde, diğer metallerin alaşımlarında, metallerin elektrolizle kaplanmasında katalizör olarak, paranın basılması sırasında, bazı bataryalarda, elektronik aksam pillerinde, propilen ve renkli camların boyanmasında kullanılır ⁴⁹.

Atmosferdeki nikel oluşum kaynaklarının başlıcasını, fuel-oil ve bunun kalıntılarının yakılması, nikel madeninin işlenmesi, ve rafinerasyonu, belediye atık insineratörleri (atıkları yakıp kül haline getiren makine veya alet), kömürün yakılması sonucunda meydana gelen nikel sülfat emisyonu, havadaki nikel sülfat emisyonunun %20-80' ini oluşturur. Avrupa' nın bazı ülkelerinde kentlerden uzak alanlarda 0-0.6 ng/m³, kent yakınında 9-50 ng/m³, kentlerde ise 60-300 ng /m³ nikel derişimleri tespit edilmiştir ⁴⁹.

Alınma yolları:

-Solunum: Dış ortam havasındaki nikel derişimi 10-20 ng/m³, günlük solunum kapasitesi 20 m³ kabul edilirse, bir insanın günlük olarak aldığı nikel miktarı kırsal bölgede 0.2, kent havasında 0.4 mikrogram olarak hesaplanır. Tütün kullanımı bu

miktarı arttırır. Günde iki paket sigara içen bir kişinin, günde 3-15 mikrogram nikel alması olasıdır ⁴⁹.

- **Emilim:** Solunum yolu ile günlük olarak alınabilecek nikel miktarı 0.05-5 mg limitleri arasında değişim gösterir. Nikel' in akciğerlerden emilimi hızla gerçekleşir ve akciğerlerde biriken partiküller yine buradan absorblanır ⁴⁹.

-**İçilen su:** 5 mikrogram nikel içeren sudan 2 Lt tüketen bir kişinin günlük alabileceği nikel miktarı 10 mikrogram' dır ⁴⁹.

-**Beslenme:** Genelde bitkisel besinler, hayvansal besinlerden daha fazla miktarda nikel içerir. Absorbe olan nikel ilk önce kan dolaşımına geçer. Normal şartlarda insan vücut sıvılarındaki nikel miktarı; kanda 4.5 mikrogram/kg, idrarda 2.7 mikrogram/kg, akciğerde 7.4 mikrogram/kg, böbrekte 13.6 mikrogram/kg olarak belirlenmiştir. Emilen nikelin bir kısmı da saçta birikir. Fizyolojik stres ve değişik hastalıklar, nikel metabolizma kinetiğini etkiler ⁴⁹.

Çeşitli hayvan ve bitki türlerinin yaşam süreçlerinde önemli bir eser element olan nikelin, insan hayatındaki eksikliği ile oluşacak belirtileri hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır (Dünya sağlık örgütü). Absorbe olan nikelin atılması en fazla idrarla olur (klorür,sülfat ve nitrat suda çözünebilir tuzlarıdır). Bunun yanısıra eliminasyonun bir kısmı salya ve ter ile de meydana gelir. Emilmeyen nikel, gastrointestinal sistemden gaita ile atılır. Nikelin biyolojik yarılanma ömrü 17-53 saattir ³⁵.

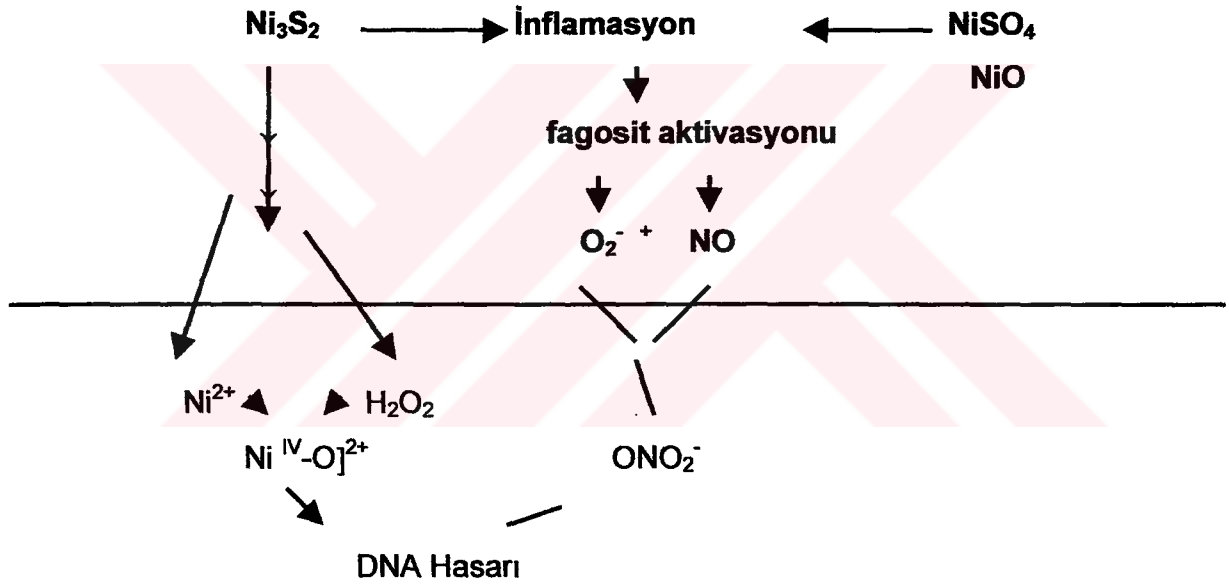
Havadaki nikel bileşiklerinin solunması sonucunda, solunum savunma sistemi ile ilgili olarak; solunum borusu tahrişi, immünolojik değişim, alveoler makrofaj hücre sayısında artış, silia aktivitesi ve immünite baskısında azalma gibi anormal fonksiyonlar meydana gelir ³⁵.

Deri absorpsiyonu sonucunda allerjik deri hastalıkları ortaya çıkar. Havada bulunan nikel uzun süreli maruziyetin insan sağlığına etkileri hakkında güvenilir kanıtlar tesbit edilememişse de ; nikel işinde çalışanlarda astım gibi olumsuz sağlık etkilerinin yanı sıra, burun ve gırtlak kanserlerine neden olduğu kanıtlanmıştır ⁴⁹.

Nikel Bileşikleri, IARC tarafından Grup 1 insan karsinojenik ajanı olarak değerlendirilmiştir ⁷⁴⁻⁷⁵.

Direkt oksidatif hasar

İnflamasyon yoluyla indirekt oksidatif hasar



Şekil.7. Nikel'in direkt ve indirekt yolla verdiği invivo oksidatif hasar⁴¹.

Nikel oksijen serbest radikal reaksiyonlarını indükler. *Xenopus* embriyoları 31 kD' luk bir proteine sahiptir. Bu protein nikel'e invitro bağlanır. Nikel' in 31 kD' luk proteini içine alması ile laboratuvarında peroksidasyon ürünleri açığa çıkar. Nikelde reaksiyon sonucu çıkan serbest radikal doku hasarı yapar⁶⁸.

Kanserojen etkisi nedeniyle güvenilirlik limitinin belirtilmesi mümkün değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda İnsan KC ve burun kanserlerinin indüksiyonunda suda eriyebilen nikel bileşikleri önem kazanmaktadır ⁷⁷.

Kanser hastalıklarında serum nikel derişimi artmaktadır. Nikel bileşikleri, İnsan ve kemirgenlerde güçlü karsinojen olmasına rağmen, zayıf mutajenik olduğu saptanmıştır. DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu transkripsiyonda aktif ve inaktif bölgelerde genom organizasyonunda önemlidir. Yazarlar nikel bileşiklerinin, DNA hipermetilasyonuna, histon de-asetilasyonuna ve kromatin kondensasyonuna sebep olduğunu yazmaktadırlar. Nikel, tümör baskılama ve yaşlılık genlerinin transkripsiyonunun azalmasında rol oynayarak, karsinojenitede önemli bir rol oynayabilmektedir ⁷⁴.

2.9.3. Kobalt (Co)

Kobalt 1737 yılında George Brandth tarafından bulunmuştur. Demir, nikel ve diğer metallerle birleştirilerek, "Alnico"adı verilen ve alışılmışın dışında manyetikleme gücüne sahip olan alaşımın eldesinde kullanılır. Manyetik ve paslanmaz çelik eldesinde, jet türbinlerinde ve gaz türbin jeneratörlerinde kullanılan alaşımların üretiminde de yararlanır. Dayanıklı ve oksitlenmeye karşı dirençli bir metal olması nedeniyle, elektrolizle kaplama işleminde de kullanılır. Porselen ve cam sanayilerinde, kalıcı ve parlak mavi rengin üretilmesinde kobalt tuzları kullanılmaktadır. ⁶⁰Kobalt izotopu kanser tedavisinde kullanılır. Canlıların beslenmesinde de önem taşımaktadır. Kobalt; kırmızı vitamin olarak bilinen B¹² vitamininin merkez yapı taşıdır. Bu güne kadar bilinen en etkili biyokatalizördür. Günlük kobalt ihtiyacı 5 mikrogram kadardır. Kobalt eksikliğinde anemi riski artar. Kobalt başlıca karaciğer ve sakatatlar, kırmızı et, istiridye ve balıkta bulunur. Kobalt ancak hayvansal ve mikrobiyolojik teknikle üretilen besinlerle alınabilir ⁷⁸.

IARC' nin değerlendirmesine göre kobaltın insan için karsinojen etkisi vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda kobalt içeren toz içinde bulunan işçiler arasında AC kanseri riski anlamlı şekilde yüksektir. U.S. Ulusal Toksikoloji Programı (NTP)' nin raporuna göre kobalt sülfid hayvanlarda kontrollere göre AC tümör insidansını önemli ölçüde yükseltmektedir. Kobalt ayrıca DNA yarıklanmasında tüm bazları özellikle G<T, C>>A

tercih ederek indüklemektedir. Kobalt H_2O_2 ile O^{2-} ve OH^- 'a kobalt -oksijen kompleksinde olduğu gibi reaksiyon vermektedir. Şelatörlerin varlığında ROS üretimi kolaylaşmaktadır. Son çalışmalarda kobaltın nöronal kültüre edilmiş hücrelerde mitokondriyal DNA hasarına yol açtığı bulunmuştur^{68, 76,79}.

Kobaltın toksik etkisinin reaktif OH^- radikallerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür⁶⁸. Ayrıca yapılan bir çalışmada, intraselüler alanda Luteinizan Hormon (LH) ekzositozunun Cd^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , ve Co^{2+} ile inhibe olduğu ve bu iyonların geç basamaklarda etki yapmış olabileceği düşünülmüştür⁷⁶.

2.9.4. Çinko(Zn)

Otomotiv, azotlu gübre, cam, çimento, metal, petrol, plastik-sentetik madde, termik enerji ve çelik endüstrisi atık sularında incelenmesi gereken kirlilik parametrelerinden biridir. İçme suyu, istiridye, kepek, buğday unu, ekme, salyangoz, ciğer, böbrek, dana-domuz-kaz eti, lahana, yılan balığı ve yengeçte bulunur⁴⁹.

Çinko teratojenitesinin işlergesi için olası açıklama DNA sentezinin aşırı miktarda çinko tarafından inhibisyonudur. Çinko' nun DNA polimeraz ve timidin kinaz gibi birçok enzimin kofaktörü olması nedeniyle çinko derişimindeki hafif artış DNA sentezini uyarmaktadır. Çinko'da büyük eksiklik ve fazlalıklar DNA sentezinde inhibisyona neden olur^{37,74, 80-81}.

Çinko immun sistem için esansiyel iz elementtir. Fakat aynı zamanda diğer organ sistemleri için çok önemlidir (1869-1934). Memelilerde çinko eksikliği deri ve immun sistemde hayli etkilidir. Çinko eksikliği sendromu jeofaji- anemi, hipogonadizm- hepatosplenomegali, deri farklılaşmaları, büyüme ve mental gerilik kendini gösterir. Diğer organ sistemleri içinde çok önemlidir. Son 10 yıllarda çinkonun çeşitli hücre sistemlerinde etkisi araştırılmıştır. Ekzojen olarak ilave edilen çinko in vivo ve in vitro kültür sisteminde çeşitli etkilere yol açmıştır⁸³.

İnsanda maternal çinko ile beslenme azlığı şiddetli değil ise teratoloji görülmesi alışılmadıktır. Fakat eksikliği şiddetli ise akrodermatitis enteropatica (bir nadir otosomal resesif kalıtılabilen hastalık) görülür. Bu hastalıkta timik atrofi, yüksek frekanslı bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar görülür. Eksikliği iskelet olgunlaşmasını

geciktirir, mineralizasyonu bozar , düşük vücut ağırlığı, doğum sonrası büyüme yavaşlığı, uyuşukluk, yeme azlığı, hipoaktivite, hücre aracılı immünite, hipokromik mikrositik anemi, gecikmiş puberte, anormal fizyolojik fonksiyon bozuklukları yapar ⁶⁶.

Çinko biyolojisi için en büyük problem çinkonun vücutta depo sisteminin olmayışıdır. Bu yüzden çinko alımı ve atımında bir düzene ihtiyaç vardır. Çinkonun vücut total içeriği 2-4 gr' dır. Fakat plazma derişimi yalnız 12-16 µmol/L' dür. Çinko dominant olarak albumin'e bağlanır ⁸³.

Ökaryotlarda transkripsiyon faktörleri arasında DNA bağlama motif proteini genelde çinko parmaktır ve çinko iyonuna iki imidazol nitrojeni ve iki sistein sülfidril iyonlarını bağlanması yoluyla stabilize edilir. Çinko yokluğunda konformasyonel karışıklık olur ve domenler uzun süre DNA ile bağlı kalmaz. Çünkü TF' (Transkripsiyon Faktörleri)' leri hücre regülasyonunda merkezi bir rol oynar. Prototipik çinko parmak transkripsiyon faktörü TFIIIA *Xenopus laevis*' in olgun olmayan ovaryumundan izole edilir ⁸⁴.

Gen ekspresyonunda çinko regülasyonu için en önemli mekanizma organogenezis sırasında; hücresele farklılaşmadır. Ayrıca gelişimsel işlgeleri için gereken transkripsiyon faktörleri ile metal ilişkiye girmektedir. Sonuç olarak çinko 300' den fazla enzim ve protein için esansiyeldir. Bunlar 50 farklı protein, NA (Nükleik Asit), lipid, ve KH (Karbohidrat) metabolizmasında kullanılır ⁸⁴.

Çinko mekanizması 40 yıl önce araştırılmaya başlanmıştır. *Euglena gracilis* ökaryotik hücre modeli olarak kullanılmıştır. Çalışmada çinko eksikliğinin DNA sentezini karıştırdığı gözlenmiştir. Lieberman ve Ove tavşan böbrek doku kültüründe benzer sonuçlar elde etmişlerdir. İmplantasyondan önce sıçan embriyosunun maternal çinko eksikliğinden etkilendiği bulunmuştur. Maternal çinko eksikliği anomalilere neden olmuştur ⁶⁷.

Çinko eksikliği aracılığı ile indüklenen teratoloji ve olgunlaşma kaybını gözlemek için çinkoya bağlı işlgelerin biri veya fazlasını değiştirerek çalışma yapılması önerilmiştir. Bu öneriyi denemek için *Xenopus laevis* gelişimi süresince çinko çalışmaları başlatılmıştır. *Xenopus laevis* oositinin kinetiği; çinko alımı ve depolanması embriyogenezis esnasında çalışılmıştır. Total çinkonun %10'u (10 ng/yumurta) sitozolde kalırken, %90'ı (90ng /yumurta) yolta lipovitellin ile bulunur. Sitozolik havuz, embriyo

gelişiminde yeni şekillenen metalloproteinler için çinko kaynağıdır. Çinko havuzu yolk plağında erken metamorfoz sonrası kullanım için depo edilir. İnsanlar, tüm organizmalar ve farklı hücre tiplerinin gelişimi ve büyümesi üzerine çok fazla bilgi vardır. Tüm durumlarda çinko hücre bölünmesi için gerekirken, yokluğu olgunlaşma kaybına, büyümenin baskılanmasına ve çinko yoksunu hayvanlarda doğumsal anomalilere neden olur.

Gen ekspresyonu için temel işlerde direkt gereksinim, moleküler olayların temelini anlamaktır. Bu temel organogenezis, büyüme, farklılaşma, hücresel olgunlaşma için esansiyel gereksinimi sağlamaktadır^{80,84}.

Yapılan çalışmalar Apo MT'nin, çinkoyu TFIIIA'dan ayırdığını göstermiştir. Çinko gen ekspresyonu ve düzenlenmesi için merkezi bileşiktir. Çinko, RNA polimerazın aktivitesi için esansiyeldir. Transkripsiyon oranını, sentez edilen mRNA transkriptinin sentez tipini tanımlar ve sonuçta hücre içinde protein tiplerini şekillendirir. Yapılan çalışmalarda *Xenopus laevis*' te bulunan bu gen regülatör proteini TFIIIA' nın bir çinko metalloproteini olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır⁸⁴.

Çinko Metal spesifik olarak 5S RNaya bağlanma kabiliyetine sahiptir ve transkripsiyonu aktive eder. Apoformunda TFIIIA fonksiyon yapmaz ve 5S RNA oluşturamaz. Hali hazırdaki cDNA teknolojisi diğer araştırmacıların TFIIIA' nın çinko bağlanma yerini kimliklendirmesine olanak sağlar. TFIIIA nın primer yapısı yaklaşık 30 a.a' din 9 tekrarlayan birimi a.a' din çeşitli sayısı aracılığı ile, 2 sistein ve 2 histidin kalitesiyle hayli korunan bir yapı ihtiva eder. TFIIIA' nın korunan tekrarlayan birimlerinin her birindeki Cys ve His kalıtları bir çinko atomu ile tetrahedral koordinasyon kompleksi oluşturarak bir çinko ligandı olarak hizmet eder. Şimdi bu DNA bağlanma motifi klasik çinko parmak olarak bilinir. Yüzlerce putatif çinko bağlama domenleri patlama şeklinde kimliklendirilmiştir^{81, 84}.

2.9.5. Magnezyum(Mg)

Magnezyum çok hafif, havada parlak bir ışıkla yanabilen, beyaz bir madendir. Atom sayısı 12, atom ağırlığı 24.32' dir. Yoğunluğu 1.74 g/cm³, 650°C'de eriyen, 1200°C'de kaynayan gümüş beyazlığında bir katıdır. Kolayca dövülebilir, fakat çok dayanıklı olmadığı için tel haline getirmek güçtür. Kuru havadan etkilenmez, nemli havada ise oksitlenir ⁸⁵.

Yeryüzü kabuğundaki en büyük magnezyum birikimi denizlerde dir. Denizlerde magnezyum klorür olarak ortalama % 0.13 oranında bulunan magnezyum'un deniz yüzündeki derişimi iki misline yükselmektedir. Denizlerdeki magnezyum rezervi 1968 yılında dünyanın bilinen doğal manyezit yataklarının 700.000 katıdır. Göller ve yer altı tuz kubbelerinde de önemli magnezyum rezervleri vardır. Magnezyum minerali yeni çağlarda kullanılmaya başlanmıştır. 1795'de J.C. Delanetherie karbonat, sülfat, nitrat ve klorürlü bir seri magnezyum tuzları için manyezit terimini kullanmıştır ⁸⁵.

1803' de C.F.Ludwig, Morovya' da doğal magnezyum karbonatı keşfetmiş ve adına da karbonatlı talk adını vermiştir. 1808' de B.L.G Karsten manyezit terimini yalnızca doğal karbonat için kullanmış ve zamanla bu terim kabul edilmiştir. 1890' dan itibaren manyezitin kalsine ürünleri Avrupa'da Bessemer ve Siemens Martin fırınlarının kaplamalarında genel olarak kullanılan bir malzeme olmuştur.

Magnezyum metali'nin ilk defa 1808'de Sir Humphrey Davy tarafından üretildiği ve bu "magnim" adını verdiği bildirilmektedir. Magnezyum metali ve bileşikleri ağır sanayi ile modern teknolojinin gelişmesi ile önem kazanan ve tüketimleri artan ürünlerdir ⁸⁵.

Etkileri ve önemi son 10 yılda daha iyi anlaşılmış bir makro mineraldir. Vücut ağırlığının %0.05' i kadar bir miktarda bulunmasına karşın, vücudumuzda yüzlerce enzim olayına katılmaktadır. Geçmiş yıllara göre kişiler bu minerali daha az almaktadır. Çünkü sert su tüketimi gittikçe azalmaktadır ve insanlar daha işlenmiş gıdalarla beslenmektedirler. İnsan vücudundaki magnezyumun % 65'i kemik ve dişlerde dir. Kalan %35 kan, doku ve diğer vücut sıvılarında yer alır. Vücuttaki özellikleri kalsiyuma benzer ve uygun bir beslenmede kalsiyum/magnezyum oranı 2/1 olmalıdır ⁸⁶.

Magnezyum, DNA üretimi, protein ve karbohidrat metabolizmalarına etkili enzimlerin etki yapabilmeleri için gereklidir. ATP molekülünün sitokrom sistemine taşıdığı enerjiyi serbestleştirir. Bu olay hücrelerin enerji üretiminde anahtar bir roldür.

Magnezyum eksikliği sanıldığından çok daha fazla olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna sebep işlenmiş yiyecekler, sebzelerin hep pişirilerek yenmesi, yumuşak su içilmesi, alkol alımı, ürünlerin magnezyumdan fakir topraklarda yetiştirilmesi, seralarda üretim yapılması, emilimin bozulması (yanıklar, yaralanmalar, ameliyat, şeker hastalığı, karaciğer rahatsızlıkları) magnezyum atılmasının hızlanması (alkol, kafein, şekerin fazla tüketilmesi ve idrar sökücü ilaç kullanımı) sayılabilir⁸⁶.

Magnezyum gereksinimi erişkin kadınlarda 300 mg/gün, erkeklerde 350 mg/gün'dür. Magnezyum bitkilerde bol olarak bulunur. Klorofilin temel maddesi olduğu için rengi koyu yeşil olan sebzelerde daha fazla bulunur. Ayrıca fındık-fıstık gibi kuruyemişler, tohumlar, soya fasulyesi ve sert sularda yeterli miktarlarda vardır⁸⁶.

Magnezyum azlığı kardiyovasküler kalp hastalığı, yaşlanma hızlılığı ve kanser yapar. Magnezyum hücre siklusu ve apoptozis kontrolünde intraselüler regülatör gibi davranır⁸⁷.

NMDA (N-Metil D-Aspartat) reseptör kanallarının eksternal magnezyum ile bloke olmasının önemli fizyolojik role sahip olduğuna inanılır. Magnezyum bağlama yerinin orijinal modeli, derin porlu bir kanalın stoplazmik kısmına yakındır. Bununla beraber bu model çok fazla sorgulanabilir. NMDA reseptör kanalları kuvvetlice negatif yüklüdür. Sunulan model Mg bloğunun geniş oranda voltaja bağlı olduğu ve argitoksin (ATX)'nin monovalan iyonlarla etkisi ile iyon blokajı olduğu görülmüştür⁸⁸.

2.10. METALLERİN KARŞILIKLI ETKİLERİ

Son yıllarda organizmada esansiyel biyoelementlerle toksik metaller arasında karşılıklı etkilerin olduğu konusu, fazla ilgi toplamaya başlamıştır. Bu tür karşılıklı etkiler kompleks ve çinko, bakır, demir, selenyum, kalsiyum biyometalleriyle kadmiyum gibi toksik elementler arasındadır (Ninomiya et al, 1993, Grosicki and Domanska, 1997, Brzoska et al, 1998; Pereza et al, 1998; Tandon et al, 1994)⁴⁶.

Hill ve Matrone (1970) ilk olarak benzer fiziksel ve kimyasal özellik gösteren toksik metallerle biyoelementler arasında biyolojik olarak önemli etkilerin oluştuğunu öne sürmüşlerdir⁴⁶. Kadmiyum ve çinko arasında bir çok yönden benzerlikler vardır. Kadmiyum genelde çinko cevheri içinde bulunur. İki metal cıva ile birlikte periyodik

tabloda grup IIB elementi olarak yer alır. Biyolojik sistemde Cd ve Zn makromoleküllere sülfür (S), oksijen (O) ve nitrojen (N) ile bağlanır ve hızlıca S-, O-, N- vericileriyle karşılıklı etkileşirler. Kadmiyum ve çinko tercih olarak aynı proteinlere (kan akımı içinde albumine, dokularda diğer proteinlere ve MT'e) bağlanırlar. Sonuçta her iki metal SH grubu taşıyan biyolojik yapılara (proteinler, enzimler) yüksek afinite ile bağlanırken, Cd' un S- ligandı ve N- vericisine ilgisi, çinkodan daha büyüktür (Jacobson et al, 1980; Jones et al, 1990). Sonuçta Cd ve çinko iyonları çeşitli hücrelere girmek ve intraselüler bölgelere bağlanmak için yarışır ve Cd birçok biyolojik işlevlerde çinkonun yerini alır (Gachot et al, 1992-1994; Endo et al 1997). Her durumda metallerin hücre içine alımı ve diğer işlevlerdeki rolü düzeylerine bağlıdır. Karşılıklı etki mekanizmalarının deney modeline bağlı olarak yarışmalı (Gachot et al, 1992- 1994; Endo, 1996- 1997) veya yarışmasız (Gachot et al, 1992) olduğu hususu genişçe tartışılmaktadır ^{43,59}.

Çeşitli çalışmalar Cd ve Zn'nun, MT'e yüksek oranda ilgisi olduğunu ve karşılıklı etkilerinin, MT sentezini indüklemeye yeteneklerinin artması sonucunu doğruladığını göstermiştir. MT'nin çeşitli dokularda özellikle barsaklar, KC ve böbrekte sentezlendiğini, 11 grup araştırmacı 1980-2000 yılları arasında göstermişlerdir. Eaton, 1980 yılında Cd' un hepatik MT derişimi artışında çinkodan 8 kat daha güçlü olduğunu bulmuştur ⁵⁹.

Nikel ile çinkonun karşılıklı etkileri *Bufo arenarum*' da çalışılmıştır. *Bufo arenarum* için Nikel- çinko cevabı' nın çeşitli faktörlere bağlı olabildiği ortaya çıkmıştır. Bunlar;

1. Metal alımı : Keçi, domuz ve ratlarda nikel eksikliği, organlarda çinko derişiminin anlamlı şekilde azalması ile sonuçlanır. Bu durum birinin alımı için diğer metalin varlığına ihtiyaç olduğunu gösterir. Çinko derişimi 0.5mg /L civarında uygulandığında az veya hiç etkisi olmayan bir durum ortaya çıkar ki bu değişken nikel alımı ile ilgilidir, daha yüksek çinko derişiminde (2-30 mg/L) sinerjistik toksik etki aracılığı ile nikel alımı artırılabilir. Daha yüksek derişimde 60-100 mg/L Zn iki katyon arasında alımın nikel karşı koruyucu etkisini yarışma ile (alımı) artırabilir ⁸⁹.
2. Savunma mekanizmaları ile biyolojik moleküllere bağlanma ağır metaller sülfür, oksijen, veya nitrojen bazlı koordinasyonların göreceli olarak tercih edilmesi geniş varyasyonlar gösterir ⁸⁹.

Antagonistik ve sinerjistik interaksiyonlar kimyasal olarak alakalı ağır metallerde genelde hedef moleküllere metal spesifik duyarlık veya metallothionein, metalloenzim, membran transportunda bağlayıcı bölgeler için yarışma aracılığı ile değerlendirilir ¹.

Nikel toksisitesine karşı çinko'nun yararlı etkisi belki GSH (İndirgenmiş GSH) ve GST (Glutation –S- Transferaz) indüksiyonu ile ilgili olabilir. Ni ve Ag, Hb, Pb, Cd ve Se etkisi xenobiyotik (organizma için yabancı madde) metabolik enzimlere örn. GST ve GSH' a etkir (1979-1994). GST substratları arasında farklı cevaplar alınmıştır (1987). Glutasyon konjugasyonu, toksikolojik açıdan özellikle reaktif ara ürünlerin uzaklaştırılmasında önemli bir fonksiyona sahiptir. Glutasyon, birçok memeli dokusunda (özellikle karaciğerde) bulunan ve üç peptitten (Glutamik asit, glisin, sistein) oluşan bir bileşiktir. Normalde, glutasyon' da bulunan sülfidril grupları, açıkta bulunan reaktif veya elektrofilik metabolitlere saldırır. Bu reaksiyonlar, glutasyon transferazlar tarafından katalizlenir. Bu enzim sınıfının önemi, alkil, aldehit ve keton gibi elektrofilik grupların metabolize edilmesinde rol almasıdır ⁶⁹.

1993 yılında Ni, Co, Cd ve Zn' ya ilave edilen Mg derişimi arttıkça bu katyonların embriyotoksik ve teratojenik etkisinin azaldığı gösterilmiştir. Yazarlar bu etkiyi Mg' un diğer divalen katyonlarla bu katyonların absorpsiyonu hücre içine alınım ve kritik hedeflere bağlanmak için yarışarak yaptıklarını ve bu konuda ileri araştırmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Örneğin DNA polimeraz) ⁹⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneklerin bakımları ve beslenmesi

Çalışmada, Türk 55 adet dişi, 55 adet erkek yabancı *Xenopus laevis* türü kurbağadan elde edilen toplam 11.399 (9979 deney +1420 kontrol) embriyo kullanılmıştır. Xenopuslar camdan yapılmış (95x60x44cm) boyutlarında akvaryumlarda barındırılmıştır. Akvaryum suyu 3-4 gün ağzı açık kaplarda dinlendirilmiştir, klordan arındırılmıştır ve su analiz edilmiştir.

Analiz sonuçları: Cu: yok, Zn: 0.2 ppm, Mg: 2.5ppm, Ca: 1.5mmol/L, sertliği: 130 CaCO₃ mg/L, PH: 7.0. Su seviyesi 5 cm olacak şekilde akvaryuma konulmuştur..

Xenopuslar haftada 2 kez tavuk ciğeri ile ad libidum beslenmiştir ve akvaryumlar beslenmeden sonra temizlenmiştir. Laboratuvar ısısı 23± 3 C°'de tutulmuştur ve 12 saat karanlık 12 saat aydınlık periyodu uygulanmıştır.

3.2. FETAX İşlergesi

3.2.1.Embriyo eldesi

Yumurta eldesi 2 türlü yapılmıştır:

1.a. Doğal yolla;

a. Deneyden bir gün önce dişilere 600 IU erkeklere 400 IU hCG (İnsan koryonik Gonadotropini) dorsal lenf bezlerine zerkedilmiştir.

b. Erkek ve dişi aynı akvaryuma konup üzerleri örtülmüştür. Amplexus (erkeğin dişiyi sırt kısmından kavrayıp yumurta dökmesini sağlaması) genelde 2-4 saat sonra başlamıştır, yumurta dökme 8-14 saat sürmüştür. Yumurtalar Pastör Pipeti ile akvaryumdan petri kaplarına aktarılmıştır.

c. Ertesi sabah döllenmiş yumurtaların zarları mikroskop altında soyulup 5 saat beklenmiştir.

1.b. İnvitro fertilizasyon ile;

a. *Xenopus laevis* dişisine deney gününden 4 gün önce 35IU FSH enjekte edilmiştir ve ayrı kaplara aktarılmıştır.

b. Dört gün sonra aynı dişiye 600 IU hCG zerkedilmiştir.

c. Gece 18°C 'de tutulmuştur.

d. Sabah hayvana sağma yöntemi uygulanmıştır ve arka kısmına hafifçe basınç uygulanmıştır ve yumurtalar petri kabına dökülmüştür.

e. Erkek *Xenopus laevis* tricain anestezisi altında 10 dakika tutularak öldürülmüştür.

f. Testisler disseke edilerek soğutulmuş kap içerisindeki tris-fosfat solüsyonuna konulmuştur.

g. Yumurta çıkınca testisler FETAX solüsyonu içinde kıyılmıştır ve yumurta bu sperm süspansiyonu ile döllenmiştir.

h. Bu işlem sperm süspansiyonunun damla damla yumurta üzerine dökülmesi ile yapılmıştır.

i. 45 saniye sonra üzeri yeterli FETAX solüsyonu ile örtülmüştür.

j. Bir saat sonra dölenen yumurtalar mikroskop altında soyulup 5 saat 23°C'lik inkübatöre konulmuştur^{56,58}.

Döllenmiş yumurta bu şekilde elde edildikten sonra ;

k. Petri kaplarına 50 ml olacak şekilde FETAX solüsyonu içinde hazırlanmış kimyasallar konulmuştur.

l. Beş saat sonra evre 7-8'e ulaşan embriyolar solüsyonlara konup (23±1°C) inkübatöre yerleştirilmiştir.

m. Yirmi dört, kırk sekiz, yetmiş iki ve doksan altıncı saatlerde petri kapları inkübatörden alınıp Stereo mikroskop (Kyowa) altında normal, anormal, ölü iribaşların sayıları saptanmıştır. Değerlendirme Nieuwkoop' un normal tablo atlasına göre yapılmıştır (46) . 24.(Evre 27) ve 48 (Evre 35) saate kadar oluşan ölüm, embriyonun deri pigmentasyonu, yapısal bütünlüğü ve irritabilitesi ile saptanırken, 72.(Evre 42) ve 96. (Evre 45) saatte ölüm, saydam embriyoda kalp atımının durmuş olması ile kesinleştirilmiştir. Ölen malforme iribaşlar malfarmasyon sayısına dahil edilmemiştir.

- n. Solüsyonlar her 24 saatte değiştirilmiştir ve petri kapları inkübatöre yerleştirilmiştir.
- o. 96 saatlik süre sonunda (5 + 96=101 saat) ölü ve yaşayan embriyolar ayrı sayılmıştır.
- p. Her kimyasal maddenin Teratojenite indeksi saptanmıştır. Dawson ve Bantle (5)'a göre Dumont 1983' de EC₅₀ ve LC₅₀ değerlerini ortaya atmıştır. 96 saatlik EC₅₀; 96 saatte embriyoların %50' sinin malforme olduğu yoğunluktur. Aynı şekilde LC₅₀'de 96 saatlik testte %50 letaliteye neden olan yoğunluktur ¹⁰. 96. saate ait LC₅₀' nin 96.saate ait EC₅₀' ye oranı Teratojenisite İndeksi (TI)' ni verir. Bu değer bir maddeye ait teratojenisite riskinin tahmininde kullanılmaktadır. TI değeri 1.3-2.0; 2.0-3.0 ve 3.0 olarak sırası ile zayıf, orta ve şiddetli teratojen olarak değerlendirilmektedir. Teratojenisitenin nihai tayini ise, malformasyonun tipi ve şiddeti ile hayatta kalmış embriyoların %100 sağlam olması, farmakolojide bir ilacın diğer ilaçlara oranla emniyet marjını gösterecek ölçek olarak kullanılan terapötik indekse benzemektedir ¹².
- r. Malforme iribaşların fotoğraf makinası bağlantılı stereo mikroskopla fotoğrafları çekilmiştir ve bir kısmı video-kamera (Sharp Pal-Mesecam System) bağlantılı stereo mikroskop ile 4.5X 10 büyütmede videoya kaydedilmiştir.
- s. Embriyolar %3' lük formaldehide konulmuştur.

3.3. Solüsyonların hazırlanması

Çalışmalarda kontrol çözeltisi olarak standart FETAX çözeltisi kullanılmıştır ¹⁰.

Standart FETAX çözeltisi, 625 mg NaCl, 96 mg NaHCO₃, 30mg KCl, 15 mg CaCl₂, 60mg CaSO₄.2H₂O, 75mg MgSO₄, 1000 ml deiyonize distile su içermektedir. Stok FETAX çözeltisi analiz edildiğinde şu sonuçlar elde edilmiştir. PH: 7.9-8.0, Cu:yok, Zn: 6µmol/dl, Mg: 10mg/dl, Ca 2.5mmol/L, sertliği: 110-115 CaCO₃ mg/L, oksijen içeriği:7.2mg/L.

Çözeltide kullanılan kimyasal maddeler Sigma'dan sağlanmıştır. Kadmiyum (C-2544), Çinko (Z-3500), Kobalt (C-3169), Magnezyum (M-9272) ve Nikel (N-6136) tuzları kullanılmıştır.

Stok solüsyonlar Çukurova Üniversitesi Jeoloji mühendisliğinde hazırlanmıştır ve Parkin-Elmer 3100 model Atomik Absorbsiyon spektrofotometresinde (AAS) doğruluğu

kontrol edilmiştir. Her kimyasal madde 1000 ppm'lik Merck standart solüsyonlarına göre kalibre edilmiştir.

Çizelge 1. Standart AAS değerleri

Kimyasal madde	Okunan dalga boyu (nm)	Okuma göstergesi (Slit değeri)	Okuma Hassasiyeti
Kadmiyum	228.8	0.7	0-2ppm
Kobalt	240.7	0.2	0-3.5ppm
Nikel	232.0	0.2	0-2ppm
Çinko	213.9	0.7	0-10ppm
Magnezyum	285.2	0.7	0-0.5ppm

Stok solüsyonlar FETAX solüsyonu içinde hazırlanmıştır. Buharlaştırma olmasını önlemek için parafilm içine sarılı stok solüsyonlar +4°C'de muhafaza edilmiştir.

3.4. Veri Analizi

Teratojenite indeksi saptanırken derişimlere karşı ölüm ve malformasyon yüzdeleri Harvard grafikte çizilerek yaklaşık LC50 ve EC50 değerleri tayin edilmiştir. Çeşitli derişimdeki metallerin aralarında % normal, anormal ve ölüm yüzdeleri arasındaki farklılık X^2 testi ile analiz edilmiştir.

3.5. Kadmiyum, kobalt, nikel, magnezyum ve çinkonun etkin dozları ve karşılıklı etkilerinin saptanması

Denemeler dört aşamalı olarak düzenlenmiştir:

3.5.1. Birinci aşama: Bu aşamada mg/ L' den $\mu\text{mol/L}$ ' ye kadar değişen çeşitli derişimlerle sınır belirlenene dek testler yapılmıştır. Bu aşamada;

Kadmiyum için sınır belirlemede;

1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 88 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar 25 ayrı derişim,

Nikel için 1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 200 $\mu\text{mol/L}$ ' ye kadar 17 ayrı derişim ,

Çinko için 1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 120 $\mu\text{mol/L}$ ' ye kadar 9 derişim;

1 $\mu\text{g/L}$ ' den 100 $\mu\text{g/L}$ ' ye kadar 8 derişim,

Kobalt için 1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 340 $\mu\text{mol/L}$ ' ye kadar 18 ayrı derişim;

1 mmol/L ' den 25 mmol/L ' ye kadar 8 ayrı derişim ,

Magnezyum için 1 mmol/L ' den 100 mmol/L ' ye kadar 14 ayrı derişim denenmiştir.

Denemelerde 10 adet dişi 10 adet erkek *Xenopus laevis*' den elde edilen embriyolardan her seride 20' si deney ve 10' u kontrol olmak üzere toplam 2230 embriyo (1980 deney, 250 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 5 kez tekrar edilmiştir.

3.5.2. İkinci aşama: Birinci aşamada seçilen derişimler bu aşamada kullanılarak her divalan katyonun Teratojenite İndeksi (TI: LC50/EC50) saptanmıştır . Cd için 1.1,1.4,

2.2, 3, 5, 7.2, 9, 10,13,15, 30, 40, 45, 60 $\mu\text{mol/L}$,

Ni için 1, 3, 5, 10, 20, 40, 80,100,120, 200 $\mu\text{mol/L}$,

Zn için 1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 $\mu\text{g/L}$,

Kobalt için 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 $\mu\text{mol/L}$ ve 1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol /L , Magnezyum için 1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol /L derişimler kullanılmıştır.

Bu aşamada 10 adet dişi 10 adet erkek yabancı *Xenopus laevis*'ten elde edilen embriyolardan her seride 20 deney 20 kontrol embriyo olmak üzere 6200 embriyo (5700 deney , 500 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 5 kez tekrar edilmiştir.

3.5.3. Üçüncü aşama:

a). Magnezyumun seçilen tek derişimi ile diğer divalan katyonların seçilen konsanrasyonları birlikte muamele edilmiştir.

Bu aşamada ;

Mg (40 mmol/L)+ Cd (5, 10, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$);

Mg (40 mmol/L)+ Ni (10, 80,100,120 $\mu\text{mol/L}$);

Mg (40 mmol/L)+ Co 10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L),

Mg (40 mmol/L)+ Co(1,2,3,9 mmol/L

Denemelerde 5 adet dişi 5 adet erkek *Xenopus laevis*' den elde edilen embriyolardan her seride deney ve 20 kontrol olmak üzere toplam 2700 embriyo (2200 deney, 500 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 5 kez tekrar edilmiştir.

b) Bu aşamada Magnezyum (40 mmol/L) + Çinko (40 µg/L)

+Cd (5, 7.2, 8.5,10 µmol/L)

+ Ni (20, 50, 80, 100, 120 µmol/L)

+Co (10, 20, 56, 112 µmol/L)

+Co (1, 2, 3, 9 mmol/L)

Denemelerde 5 adet dişi 5 adet erkek *Xenopus laevis*' den elde edilen embriyolardan her seride 20 deney ve 20 kontrol olmak üzere toplam 2100 embriyo (1700 deney, 400 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 5 kez tekrar edilmiştir.

c) Bu aşamada magnezyumun gittikçe artan derişimlerine karşı diğer divalan katyonların seçilen tek derişimleri maruz bırakılmıştır.

Mg 5-50-500-5000 µM/L+ Cd (15 µmol/L),

+Co (1600 µmol/L),

+Ni (80 µmol/L),

+Zn (200 µg/L)

Denemelerde 5 adet dişi 5 adet erkek *Xenopus laevis*' den elde edilen embriyolardan her seride 20 deney ve 20 kontrol olmak üzere toplam 950 embriyo (500 deney, 450 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 5 kez tekrar edilmiştir.

Bu aşamada invitro fertilizasyon ile elde edilen embriyolar kullanılmıştır.

d) Bu aşamada Çinko+ Magnezyum+ diğer divalan katyonlara etkisi araştırılmıştır.

Çinko (40 µg/L) sabit+ Mg değişken (5, 50, 500, 5000 µmol/L/L) + Ni (80 µmol /L)

+Cd (15 µmol/L)

+Co (1600 µmol/L

Denemelerde 3 adet dişi 3 adet erkek *Xenopus laevis*' den elde edilen embriyolardan her seride 10 deney ve 5 kontrol olmak üzere toplam 180 embriyo (120 deney, 60 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 3 kez tekrar edilmiştir.

3.5.4. Dördüncü aşama:

Bu aşamada;

a) Çinkonun seçilen tek dozları ile diğer divalan katyonların seçilen dozları değerlendirilmiştir.

Cd (5, 10, 20, 30 µmol/L)+Zn (40 µg/L)

Ni (10, 20, 40, 80, 150 µmol/L)+Zn (40 µg/L)

Co (1, 5, 10, 120, 180, 300 µmol/L)+ Zn (40 µg/L)

Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L) +Zn (40 µg/L)

Mg (10, 40, 50 mmol/L)+Zn (40 µg/L) derişimler denenmiştir

Denemelerde 6 adet dişi 6 adet erkek *Xenopus laevis*' den elde edilen embriyolardan her seride 15 deney ve 10 kontrol olmak üzere toplam 1800 embriyo (1080 deney, 720 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 3 kez tekrar edilmiştir.

b) Ayrıca çinkonun gittikçe artan derişimlerine ilave edilen katyonlara etkisi değerlendirilmiştir.

Zn (10,100,250,500 µmol/L)+ +Cd (15 µmol/L)

+Mg(500 µmol/L)

+Ni (80 µmol/L)

+Co (1600 µmol/L)

Denemelerde 3 adet dişi 3 adet erkek *Xenopus laevis*' den elde edilen embriyolardan her seride 15 deney ve 10 kontrol olmak üzere toplam 300 embriyo (180 deney, 120 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 3 kez tekrar edilmiştir.

c.) 1-Zn sabit magnezyum değişken olduğunda (Zn (40 µg/L)+ Mg (5, 50, 500, 5000 µM/L) değişiklikler kaydedilmiştir.

Bu deney 3 kez tekrar edilmiştir. 3 dişi 3 erkek *Xenopus laevis* kullanılmıştır. Her seride 20 deney 10 kontrol embriyo kullanılmıştır. Toplam 359 embriyo kullanılmıştır (239 deney, 120 kontrol embriyo).

2-Mg sabit Zn değişken olduğunda (Mg (40 mmol/L) + Zn (10, 100, 250, 500 µ/L) değişiklikler kaydedilmiştir.

Denemelerde 5 adet dişi 5 adet erkek *Xenopus laevis* den elde edilen embriyolardan her seride 20 deney ve 5 kontrol olmak üzere toplam 500 embriyo (400 deney, 100 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 5 kez tekrar edilmiştir.

d. Mg sabit+Zn değişken+3. divalen katyon etkisi değerlendirilmiştir.

Mg (40 mmol/L)+ Zn (10, 100, 250, 500 µmol/L)+Co (1600 µmol/L), Ni (80 µmol/L), Cd (15 µmol)

Denemelerde 3 adet dişi 3 adet erkek *Xenopus laevis* den elde edilen embriyolardan her seride 10 deney ve 5 kontrol olmak üzere toplam 180 embriyo (120 deney, 80 kontrol embriyo) kullanılmıştır. Denemeler 3 kez tekrar edilmiştir.

Yaptığımız tez çalışmasında 2 nokta eksik olduğundan ve bunların çalışılması ile tezin bütünlük kazanacağını düşündüğümüzden 2 pilot çalışma yapılmıştır:

3.5.5. Pilot Çalışma I: Çalışmada 5 deney 1 kontrol olmak üzere 6 Wistar cinsi sıçan kullanılmıştır. Deney grubunun içme suyuna 1 hafta boyunca 100 µg/l çinko klorür ilave edilmiştir. Kontrol grubunun içme suyuna bir şey katılmamış ve her iki grup aynı diyetle beslenmiştir. Bir hafta sonunda sıçanlardan eter anestezisi altında kan alınmıştır. Alınan kan santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum içindeki çinko değeri Ç.Ü Ziraat Fakültesi toprak bölümünde atomik absorpsiyon spektrofotometresinde okunmuştur. Daha sonra bu serum stok çözelti olarak kullanılarak FETAX testi yapılmıştır. Çalışmanın bu aşamasında elde edilen serum çinko stok çözelti olarak hazırlanmıştır. Stok çözeltiden petri kutularına 50 ml olacak şekilde solüsyon konulup elde edilen *Xenopus* embriyoları bu solüsyona yerleştirilmiştir. Her 24 saatte bir solüsyon değiştirilmiştir ve mikroskop altında takip edilmiştir.

3.5.6. Pilot Çalışma II: Embriyolar tezin ön sayfalarında belirttiğimiz (s.46) invitro fertilizasyon ile elde edilmiştir. Deneyimizde Lityum kontrol olarak kullanılmıştır. Amacımız embriyoların teratojenitesini azalttığı saptanmış çinko ve magnezyum

iyonlarının monovalan katyon olan Lityum'un teratojenitesini etkileyip etkilemediğini gözlemektir.Çalışmada Magnezyum ve çinkonun çalışmamızda tespit edilmiş EC₅₀ değerleri kullanılmıştır.

Li'un (8×10^{-4} , 9×10^{-4} , 2×10^{-3} , 4×10^{-3} , 6×10^{-3} M) 5 konsantrasyonu kontrol olarak kullanılmıştır.

Deney grubunda;

Li 8×10^{-4} ,
9 $\times 10^{-4}$,
2 $\times 10^{-3}$, +Mg(0.1 mmol.l)
4 $\times 10^{-3}$,
6 $\times 10^{-3}$ +M

Li 8×10^{-4} ,
9 $\times 10^{-4}$,
2 $\times 10^{-3}$, +Zn (30 μ g.l)
4 $\times 10^{-3}$,
6 $\times 10^{-3}$ +M

kullanılmıştır. Hazırlanan konsantrasyonlar petri kaplarına 50ml olacak şekilde konulmuş ve embriolar yerleştirilmiştir. Her 24 saatte solüsyonlar değiştirilmiş ve mikroskop altında embrioların durumuna bakılmıştır.

4.BULGULAR

Birinci aşamada; sınır belirlemek için;

Kadmiyum için 1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 88.4 $\mu\text{mol/L}$ ' e kadar 26 ayrı derişim (1,1, 1.4, 1.5, 2.2, 3, 4.6, 5, 7.2, 9, 10, 11. 4, 13, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 46.6, 50, 60, 62, 72, 88.4 $\mu\text{mol/L}$),

Nikel için 1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 200 $\mu\text{mol/L}$ ' e kadar 16 ayrı derişim (1, 3, 3.5, 4, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150,200 $\mu\text{mol/L}$),

Çinko için 1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 120 $\mu\text{mol/L}$ ' e kadar 10 derişim (1, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120; 150 $\mu\text{mol/L}$);

1 $\mu\text{g/L}$ 'den 100 $\mu\text{g/L}$ ' e kadar 8 derişim (1, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 $\mu\text{g/L}$),

Kobalt için 1 $\mu\text{mol/L}$ ' den 340 $\mu\text{mol/L}$ ' e kadar 18 ayrı derişim (1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 112, 120, 180; 260, 300 $\mu\text{mol/L}$),

1 mmol/L ' den 25 mmol/L ' e kadar 10 ayrı derişim (0.1, 0.5, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25 mmol/L),

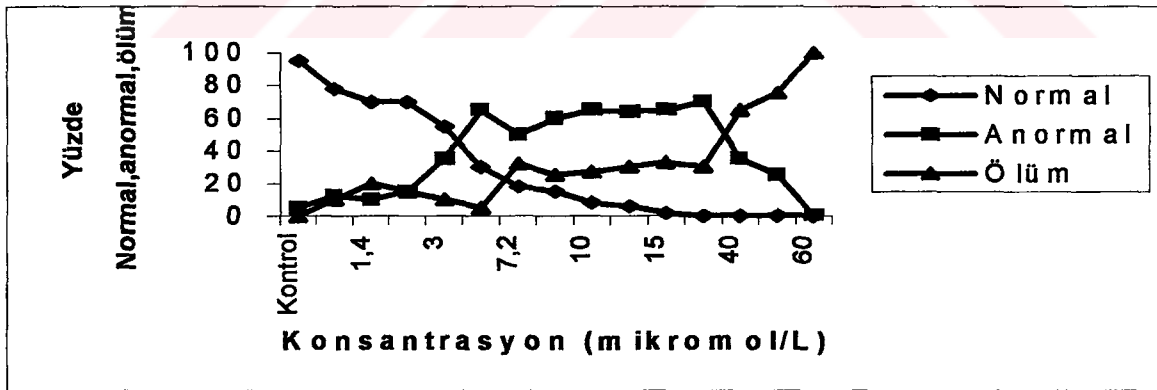
Magnezyum için 1 mmol/L ' den 100 mmol/L ' e kadar 14 derişim (0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 4, 5, 8, 10, 16, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 mmol/L) denenmiştir.

İkinci aşamada; kullandığımız divalan katyonların (Cd, Ni, Co, Mg ve Zn) Teratojenite indeksi saptanmıştır.

Teratojenite indeksi (TI): 96 saat boyunca embriyoların % 50' sinde ölüme neden olan derişim/ 96 saat boyunca embriyoların % 50'sini malforme eden derişim (TI: $\text{LC}_{50}/\text{EC}_{50}$).

Çizelge 2. Cd (1.1, 1.4, 2.2, 3, 5, 7.2, 8.5, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında ort. % normal, anormal, ölüm ve standart hata (±SE) değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo Sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	100	95±1.58	5±1.58	-
1.1	100	78±2.00	12±1.22	10±2.74
1.4	100	70±2.24	10±1.58	20±3.54
2.2	100	70±2.24	15±1.58	15±3.54
3	100	55±3.54	35±4.18	10±3.54
5	100	30±3.54	65±3.54	5±1.58
7.2	100	18±1.22	50±1.58	32±2.55
9	100	15±2.24	60±2.74	25±2.74
10	100	8±1.22	65±3.54	27±3.00
13	100	6±1.00	64±1.87	30±2.74
15	100	2±2.00	65±2.24	33±2.55
30	100	-	70±3.54	30±3.54
40	100	-	35±1.58	65±1.58
45	100	-	25±2.24	75±2.24
60	100	-	-	100±0.00



Şekil 8. Cd (1.1,1.4, 2.2, 3,5, 7.2, 8.5, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında ort. %normal,anormal, ölüm değerleri.

Çizelge 2 (Şekil 8)'deki % normal ,% anormal ve % ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleriyle aralarındaki farklılık analiz edildiğinde

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizi ;

Çizelge 2.a. Kadmiyum'un 1.1,1.4, 2.2, 3, 5, 7.2, 9, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

1.1	1.4	2.2	3	5	7.2	9	10	13	15	30	40	45	60
^{x2} :17.3 b	^{x2} :33.8 c	^{x2} :33.8 c	^{x2} :87.5 d	^{x2} :225 d	^{x2} :312 d	^{x2} :338 d	^{x2} :398 d	^{x2} :417 d	^{x2} :455 d	^{x2} :475 d	^{x2} :475 d	^{x2} :475 d	^{x2} :475 d
	N.S	N.S	^{x2} :37.2 d	² :150 d	^{x2} :231 d	^{x2} :255 c	^{x2} :314 c	^{x2} :332 c	^{x2} :370 d	² :390 d	^{x2} :390 d	^{x2} :390 d	^{x2} :390 d
		N.S	^{x2} :21.6 c	^{x2} :117 d	^{x2} :193 d	^{x2} :217 d	^{x2} :274 d	^{x2} :292 d	^{x2} :330 d	^{x2} :350 d	^{x2} :350 d	^{x2} :350 d	^{x2} :350 d
			^{x2} :18.2 b	^{x2} :117 d	^{x2} :193 d	^{x2} :218 d	^{x2} :275 d	^{x2} :292 d	^{x2} :330 d	^{x2} :350 d	^{x2} :350 d	^{x2} :350 d	^{x2} :350 d
				^{x2} :59.1 d	^{x2} :124 d	^{x2} :147 d	^{x2} :201 d	^{x2} :218 d	^{x2} :255 d	^{x2} :275 d	^{x2} :275 d	^{x2} :275 d	^{x2} :275 d
					^{x2} :25 c	^{x2} :41.3 d	^{x2} :83 d	^{x2} :96 d	^{x2} :131 d	^{x2} :150 d	^{x2} :150 d	^{x2} :150 d	^{x2} :150 d
						^{x2} :9.58 a	^{x2} :30.8 c	^{x2} :40.8 d	^{x2} :72.9 d	^{x2} :90 d	^{x2} :90 d	^{x2} :90 d	^{x2} :90 d
							^{x2} :20.4 b	^{x2} :29.1 c	^{x2} :59.1 d	^{x2} :75 d	^{x2} :75 d	^{x2} :75 d	^{x2} :75 d
								N.S	^{x2} :25 c	^{x2} :40 d	^{x2} :40 d	^{x2} :40 d	^{x2} :40 d
									^{x2} :17.5 a	^{x2} :30 c	^{x2} :30 c	^{x2} :30 c	^{x2} :30 c
									^{x2} :10 a	^{x2} :10 a	^{x2} :10 a	^{x2} :10 a	^{x2} :10 a
										N.S	N.S	N.S	N.S
											N.S	N.S	N.S
												N.S	N.S

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı kadmiyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001) , **1.1 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 1.4, 2.2 µmol/L'de istatistiksel olarak anlamlı değilken, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği (p<0.0001), **1.4 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 2.2µmol/L'de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, diğer tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (3 µmol/L (p<0.001), p<0.0001) olduğu, **2.2 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (3 µmol/L p<0.001), p<0.0001) olduğu, **3 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **5 µmol/L**; diğer

derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (7.2 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$), $p<0.0001$), 7.2 $\mu\text{mol/L}$, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (9 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.05$), 10 $\mu\text{mol/L}$ $p<0.01$), ($p<0.0001$), 9 $\mu\text{mol/L}$, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (10 ($p<0.01$), 13 ($p<0.001$), 15 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$), $p<0.0001$), 10 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 13 $\mu\text{mol/L}$ 'de istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (15 ($p<0.01$), ($p<0.0001$) olduğu, 13 $\mu\text{mol/L}$, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (15 ($p<0.01$), $p<0.001$), 15 , 30, 40, 45, 60 $\mu\text{mol/L}$ derişimlerde birbiri arasında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizi;

Çizelge2.b. Kadmiyum'un 1.1,1.4, 2.2, 3, 5, 7.2, 9, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

K	1.1	1.4	2.2	3	5	7.2	9	10	13	15	30	40	45	60
	χ^2 :32.5 c	χ^2 :25 c	χ^2 :85 d	χ^2 :495 d	χ^2 :216 d	χ^2 :145 d	χ^2 :192 d	χ^2 :216 d	χ^2 :211 d	χ^2 :277 d	χ^2 :302 d	χ^2 :129 d	χ^2 :81 d	χ^2 :N.S
		N.S	N.S	χ^2 :77 d	χ^2 :216 d	χ^2 :145 d	χ^2 :192 d	χ^2 :216 d	χ^2 :211 d	χ^2 :216 d	χ^2 :241 d	χ^2 :76 d	χ^2 :36 d	χ^2 :60 d
			χ^2 :13.3 b	χ^2 :94 d	χ^2 :233 d	χ^2 :160 d	χ^2 :209 d	χ^2 :233 d	χ^2 :228 d	χ^2 :233 d	χ^2 :257 d	χ^2 :90 d	χ^2 :48 d	χ^2 :50 d
				χ^2 :61 d	χ^2 :193 d	χ^2 :123 d	χ^2 :169 d	χ^2 :193 d	χ^2 :188 d	χ^2 :193 d	χ^2 :61 d	χ^2 :58 d	χ^2 :26 c	χ^2 :75 d
					χ^2 :76 d	χ^2 :31 c	χ^2 :59 d	χ^2 :78 d	χ^2 :72 d	χ^2 :76 d	χ^2 :95 d	χ^2 :18 c	χ^2 :47 d	χ^2 :175 d
						χ^2 :32 c	N.S	χ^2 :13.8 b	N.S	N.S	N.S	χ^2 :151 d	χ^2 :151 d	χ^2 :151 d
							χ^2 :11.6 b	χ^2 :19.2 c	χ^2 :15.5 b	χ^2 :18 c	χ^2 :30 c	χ^2 :34 c	χ^2 :146 d	χ^2 :250 d
								χ^2 :12.3 b	N.S	N.S	N.S	χ^2 :100 d	χ^2 :284 d	χ^2 :300 d
									N.S	N.S	χ^2 :11,7 a	χ^2 :132 d	χ^2 :341 d	χ^2 :325 d
										N.S	N.S	χ^2 :124 d	χ^2 :343 d	χ^2 :320 d

Çizelge 2.b.(Devam). Kadmiyum'un 1.1,1.4, 2.2, 3, 5, 7.2, 9, 10, 13, 15, 30, 40, 45, 60 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

											N.S	X ² :131 d	X ² :335 d	X ² :325 d
												X ² :186 d	X ² :456 d	X ² :350 d
													X ² :26 c	X ² :175 d
														X ² :125 d

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı kadmiyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında ; 60 µmol/L'de istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (1.1, 1.4 (p<0.001), (p<0.0001) , 1.1 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 1.4 ve 2.2 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 1.4 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında , tüm derişimlerde (2.2 (p<0.01), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 2.2 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (45 (p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 3 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (7.2 p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 5 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 9 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (10(p<0.01), 13, 15, 30, 7.2 (p<0.001),(p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 7.2 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle (9, 13 µmol/L (p<0.01), 10, 15, 30, 40 (p<0.001), (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 9 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 13, 15, 30 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, (10 µmol/L (p<0.01) p<0.0001), 10 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 13, 15 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle (30 µmol/L (p<0.05), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 15 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 30 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 30 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 40 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (45 (p<0.001), 60 (p<0.0001), 45 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 60 (p<0.0001) µmol/L'le istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

c.% ölüm oranları analiz edildiğinde;

Çizelge 2.c. Kadmiyum'un 1.1,1.4,2.2,3,5,7.2,9,10,13,15,30,40,45,60 µM/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

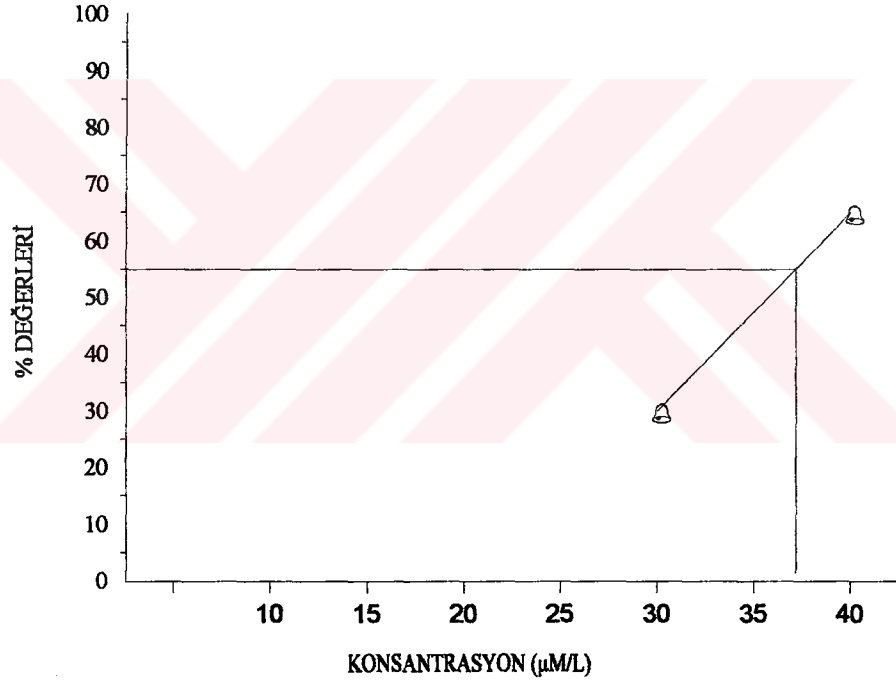
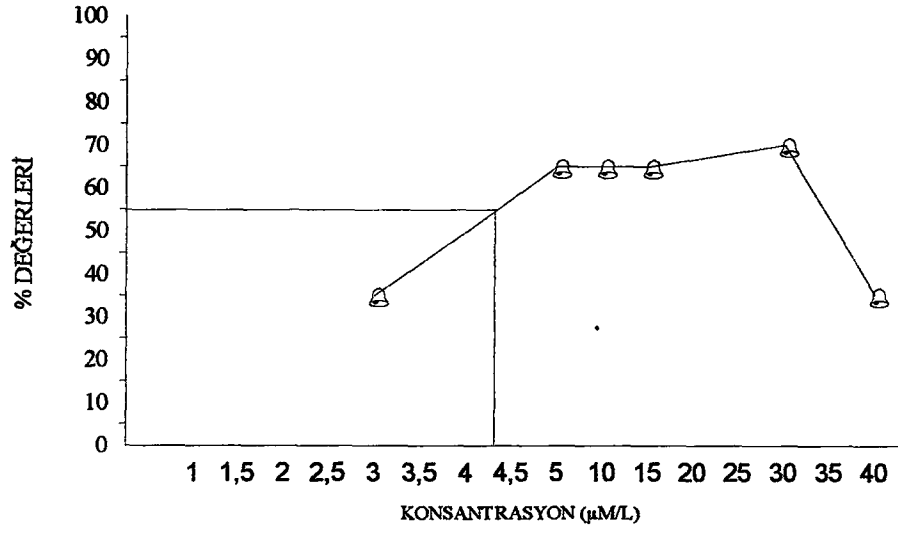
K	1.1	1.4	2.2	3	5	7.2	9	10	13	15	30	40	45	60
	X ² -.50 c	X ² -.100 c	X ² -.75 c	X ² -.50 c	X ² -.25 c	X ² -.160 c	X ² -.125 c	X ² -.135 c	X ² -.150 c	X ² -.165 C	X ² -.150 c	X ² -.243 c	X ² -.375 c	X ² -.500 c
		X ² -.36.5 c	X ² -.31 c	X ² -.12.5 a	X ² -.45 c	X ² -.79 c	X ² -.56 c	X ² -.57 c	X ² -.72 c	X ² -.84 C	X ² -.74 c	X ² -.234 c	X ² -.283 c	X ² -.406 c
			X ² -.86 c	X ² -.67.5 c	X ² -.172 c	X ² -.27 c	X ² -.32 c	X ² -.17 b	X ² -.20 c	X ² -.30 C	2-.21 c	X ² -.159 c	X ² -.205 c	X ² -.322 c
				X ² -.89 c	X ² -.72 c	X ² -.52 c	X ² -.36 c	X ² -.41 c	X ² -.42 c	X ² -.58 C	X ² -.43 c	X ² -.196 c	X ² -.244 c	X ² -.363 c
					X ² -.80 c	X ² -.85 c	X ² -.60 c	X ² -.66 c	X ² -.80 c	X ² -.91 C	X ² -.82 c	X ² -.236 c	X ² -.285 c	X ² -.407 c
						X ² -.115 c	X ² -.82 c	X ² -.91 c	X ² -.106 c	X ² -.119 C	X ² -.105 c	X ² -.277 c	X ² -.327 c	X ² -.451 c
							X ² -.45 c	X ² -.9.5 a	N.S	N.S	X ² -.11.7 b	X ² -.85 c	X ² -.125 c	X ² -.232 c
								X ² -.16 a	X ² -.14 a	X ² -.16 A	2-.11 a	X ² -.125 c	X ² -.168 c	X ² -.282 c
									N.S	N.S	X ² -.14.7 b	X ² -.113 c	X ² -.155 c	X ² -.268 c
										N.S	N.S	X ² -.96 c	X ² -.137 c	X ² -.246 c
											2-.9.2 a	X ² -.80 c	X ² -.119 c	X ² -.225 c
												X ² -.97 c	X ² -.139 c	X ² -.247 c
													N.S	X ² -.61 c
														X ² -.32 c

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı kadmiyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), 1.1 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde (1.4, 2.2, 3 µmol/L (p<0.05), p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, 1.4 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde (10 (p<0.05), p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, 2.2, 3 ve 5 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), 7.2 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 13, 15 istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (10 (p<0.05), 30 µmol/L (p<0.01), (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, 9 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (40, 45 µmol/L (p<0.001), p<0.05), 10 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 13, 15 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (30 (p<0.01),(p<0.001) istatistiksel

olarak anlamlı, **13 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 15, 30 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), **15 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (30 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.05$), ($p<0.001$), **30 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), **40 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 45. $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, 60 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı, **45 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 60 $\mu\text{mol/L}$ ' nin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) olduğu saptanmıştır.



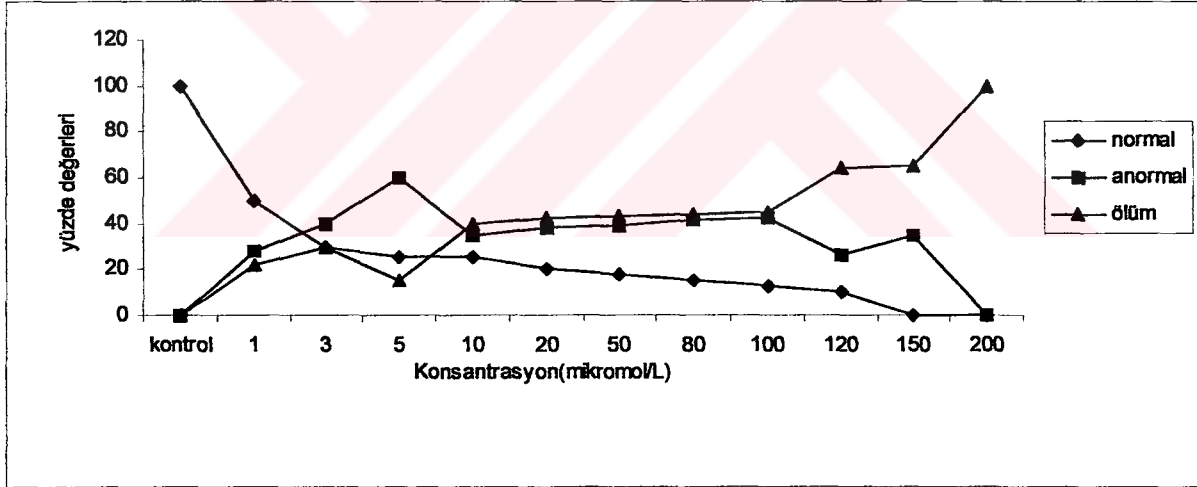


Şekil 9. Kadmiyum'un EC₅₀ ve LC₅₀ değerleri.

Kadmiyum için hesaplanan Tl: $37 \mu\text{mol/L} / 4.3 \mu\text{mol/L}$: 8.6

Çizelge 3. Ni (1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	Normal	Anormal	Ölüm
Kontrol	50	100±0.00	-	-
1	100	50±4.47	28±3.39	22±6.44
3	100	30±2.24	40±3.54	30±5.70
5	100	25±2.24	60±3.16	15±2.24
10	100	25±2.24	35±1.58	40±2.74
20	100	20±1.58	38±1.22	42±2.00
40	100	18±1.22	39±1.00	43±2.00
80	100	15±1.58	41±1.00	44±1.87
100	100	13±1.22	42±1.22	45±1.58
120	100	10±0.00	26±1.87	64±1.87
150	100	-	35±2.74	65±2.74
200	100	-	-	100±0.00



Şekil 10. Ni (1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

**Çizelge 3, (Şekil 10) değerlendirilecek olursa;
a. %normal değerlerinin istatistiksel analizinde;**

Çizelge3a. Nikel'in 1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

K	Ko	1	3	5	10	20	40	80	100	120	150	200
1		X ² :129 d	X ² :246 d	X ² :282 d	X ² :282 d	X ² :320 d	X ² :336 d	X ² :361 d	X ² :378 d	X ² :405 d	X ² :500 d	X ² :500 d
5			X ² :45 d	X ² :67 d	X ² :65 d	X ² :91 d	X ² :102 d	X ² :123 d	X ² :138 d	X ² :160 d	X ² :250 d	X ² :250 d
10				N.S	N.S	X ² :18.6 c	X ² :26 c	X ² :39.7 d	X ² :48 d	X ² :67 d	X ² :150 d	X ² :150 d
20					N.S	X ² :13 b	X ² :14 b	X ² :22 c	X ² :31 c	X ² :45 d	X ² :125 d	X ² :125 d
40						X ² :10 a	X ² :13 b	X ² :23 c	X ² :30 c	X ² :45 d	X ² :125 d	X ² :125 d
80							N.S	X ² :10 a	X ² :13 b	X ² :25 c	X ² :100 d	X ² :100 d
100								N.S	X ² :9.17 N.S	X ² :18.3 c	X ² :90 d	X ² :90 d
120									N.S	X ² :10 a	X ² :75 d	X ² :75 d
150										N.S	X ² :65 d	X ² :65 d

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile nikelin farklı derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001) olduğu, **1µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **3 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 5,10 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (20, 40 (p<0.001 p<0.0001), **5 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 10 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 20, 40 (p<0.01), 80,100 µmol/Lde (p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **10 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle (20 (p<0.05), 40 (p<0.01), p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, **20 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 40 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (80 (p<0.05), 100 (p<0.01), 120 (p<0.001), p<0.0001), **40 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 80, 100 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (120 (p<0.001), 150, 200 µmol/L' de p<0.0001), **80 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında

100 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (120 (p<0.05), (p<0.0001), 100 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 120 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 120 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01), 150 µmol/L'ün ise 200 µmol/L' le istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 3.b. Nikel'in 1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

K	Ko	1	3	5	10	20	40	80	100	120	150	200
K		X ² :140 d	X ² :200 d	X ² :300 d	X ² :175 d	X ² :190 d	X ² :195 d	X ² :205 d	X ² :210 D	X ² :130 d	X ² :175 d	.NS
1			X ² :25 c	X ² :87 d	X ² :12 a	X ² :19 c	X ² :20 c	X ² :27 c	X ² :29 C	N:S	X ² :15 b	X ² :140 d
5				X ² :37 d	X ² :11 a	N:S	N:S	N:S	N:S	X ² :48 d	N:S	X ² :200 d
10					X ² :99 d	X ² :70 d	X ² :62 d	X ² :53 d	X ² :48 D	X ² :226 d	X ² :114 d	X ² :300 d
20						N:S	N:S	N:S	N:S	X ² :25 c	N:S	X ² :75 d
40							N:S	N:S	N:S	X ² :34 c	N:S	X ² :190 d
80								N:S	N:S	X ² :42 d	X ² :9.7 a	X ² :195 d
100									N:S	X ² :55 d	X ² :11 a	X ² :205 d
150										X ² :62 d	X ² :11 a	X ² :210 d
											X ² :17 b	X ² :175 d
												X ² :135 d

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L), K:Kontrol,N.S= Önemli,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı nikel derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; 200 µmol/L'de, istatistiksel olarak anlamsız diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 1 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (5, 200 µmol/L (p<0.0001), 10 (p<0.05), 150 µmol/L (p<0.01), p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, 3 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (10 (p<0.05), p<0.0001), 5 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 10 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120

($p < 0.001$), 200 ($p < 0.0001$) $\mu\text{mol/L}$ 'de istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, 20 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120 ($p < 0.001$), 200 ($p < 0.0001$) $\mu\text{mol/L}$ 'de istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, 40 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120, 200 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.0001$), 150 ($p < 0.05$) $\mu\text{mol/L}$ 'de istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, 80 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 100 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, 150 ($p < 0.05$), 120 ve 200 ($p < 0.0001$) $\mu\text{mol/L}$ 'de istatistiksel olarak anlamlı, 100 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (120, 200 ($p < 0.0001$) ve 150 ($p < 0.05$ $\mu\text{mol/L}$ de) istatistiksel olarak anlamlı, 120 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 150 ($p < 0.01$) ve 200 ($p < 0.0001$) $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamlı, 150 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 200 $\mu\text{mol/L}$ 'nin ($p < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

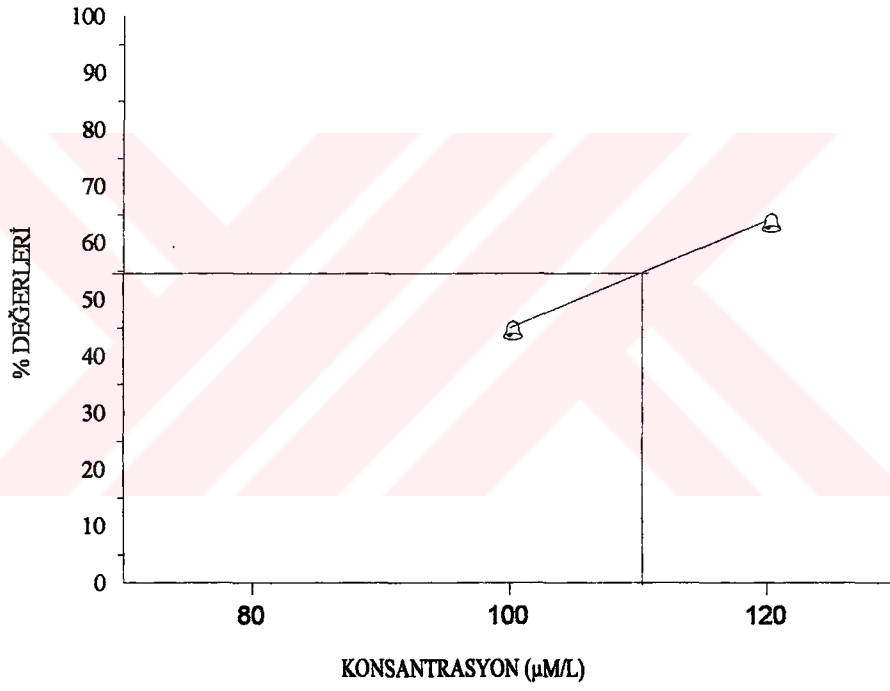
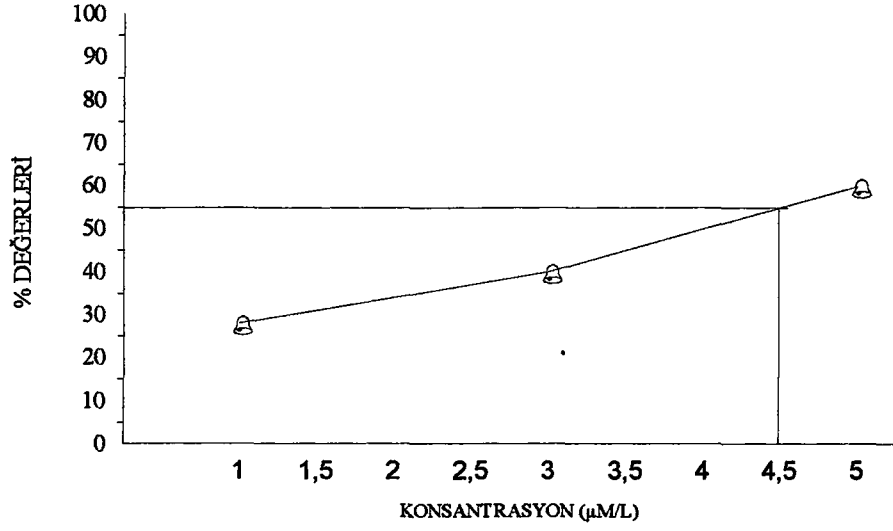
c. % ölüm değerlerinin istatistiksel analizi;

Çizelge 3.c. Nikel'in 1, 3, 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120, 150, 200 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Ko	K	1	3	5	10	20	40	80	100	120	150	200
K		$\chi^2:110$ d	$\chi^2:150$ d	$\chi^2:75$ d	$\chi^2:200$ d	$\chi^2:210$ d	$\chi^2:215$ d	$\chi^2:220$ d	$\chi^2:225$ d	$\chi^2:320$ d	$\chi^2:325$ d	$\chi^2:500$ d
1			$\chi^2:55$ d	$\chi^2:54$ d	$\chi^2:58$ d	$\chi^2:67$ d	$\chi^2:64$ d	$\chi^2:72$ d	$\chi^2:77$ d	$\chi^2:150$ d	$\chi^2:156$ d	$\chi^2:312$ d
3				$\chi^2:95$ d	$\chi^2:23$ c	$\chi^2:31$ c	$\chi^2:37$ d	$\chi^2:38$ d	$\chi^2:35$ d	$\chi^2:99$ d	$\chi^2:102$ d	$\chi^2:251$ d
5					$\chi^2:80$ d	$\chi^2:88$ d	$\chi^2:93$ d	$\chi^2:98$ d	$\chi^2:101$ d	$\chi^2:188$ d	$\chi^2:193$ d	$\chi^2:362$ d
10						N.S	N.S	N.S	N.S	$\chi^2:47$ d	$\chi^2:50$ d	$\chi^2:181$ d
20							N.S	N.S	N.S	$\chi^2:38$ d	$\chi^2:42$ d	$\chi^2:169$ c
40								N.S	N.S	$\chi^2:36$ d	$\chi^2:39$ d	$\chi^2:163$ d
80									N.S	$\chi^2:34$ c	$\chi^2:34$ c	$\chi^2:157$ d
100										$\chi^2:29$ c	$\chi^2:31$ c	$\chi^2:151$ d
120											N.S	$\chi^2:65$ d
150												$\chi^2:62$ c

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= $p < 0.05$,b= $p < 0.01$,c= $p < 0.001$,d= $p < 0.0001$

Kontrol grubu ile farklı nikel derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **1 $\mu\text{mol/L}$** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **3 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 5, 12, 150, 200 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı iken diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız , **5 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **10 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120, 150, 200 $\mu\text{mol/L}$ ' de ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız olduğu, **20 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120, 150, 200 ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız olduğu, **40 $\mu\text{mol/L}$** , diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120, 150, 200 $\mu\text{mol/L}$ ' de ($p<0.0001$), diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, **80 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 100 $\mu\text{mol/L}$ önemsiz, diğer derişimlerle; (120, 150 ($p<0.01$), 200 $\mu\text{mol/L}$ ' de ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı , **100 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle (120, 150 ($p<0.001$), 200 ($p<0.0001$) $\mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak anlamlı, **120 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 200 ($p<0.0001$) $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamlı, 150 $\mu\text{mol/L}$ ' de istatistiksel olarak anlamsız, **150 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 200 $\mu\text{mol/L}$ ' nin ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

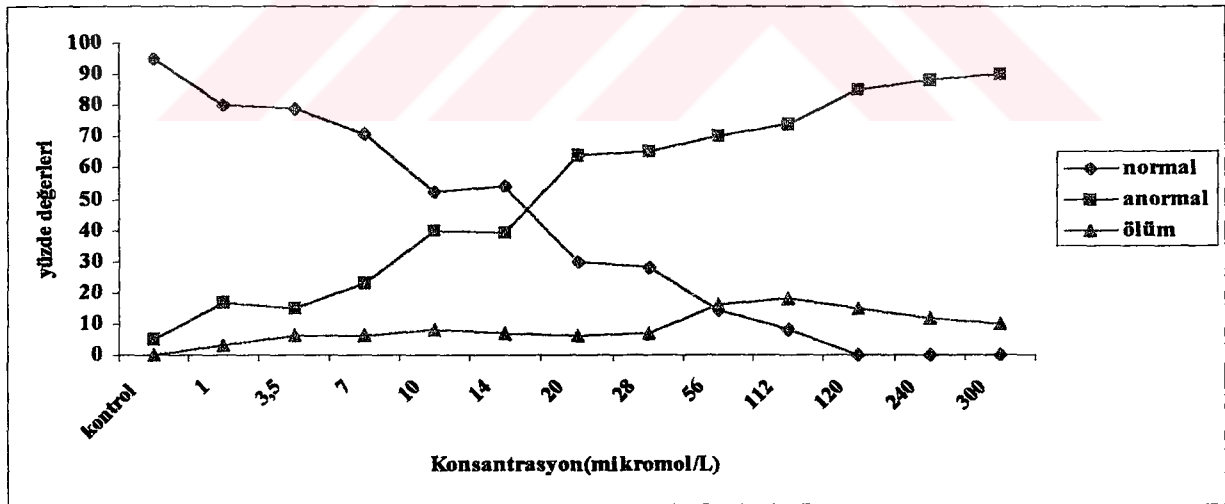


Şekil 11. Nikelin EC₅₀ ve LC₅₀ değerleri.

Nikel için hesaplanan TI: $110 \mu\text{mol/L} / 4.5 \mu\text{mol/L} : 24.4$

Çizelge 4. Kobalt klorür 'ün 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	95±2.24	5±2.24	-
1	100	80±1.58	17±1.22	3±2.00
3.5	100	79±1.00	15±0.00	6±1.00
7	100	71±1.00	23±1.22	6±1.00
10	100	52±1.22	40±0.00	8±1.22
14	100	54±1.87	39±1.00	7±2.55
20	100	30±2.24	64±1.00	6±2.74
28	100	28±1.22	65±1.58	7±2.00
56	100	14±1.00	70±1.58	16±2.00
112	100	8±1.22	74±1.00	18±1.22
120	100	-	85±0.00	15±0.00
240	100	-	88±1.22	12±1.22
300	100	-	90±1.58	10±1.58



Şekil 12. Kobalt klorür 'ün 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 4 (Şekil 12)'deki veriler analiz edildiğinde;

a. % Normal değerleri karşılaştırıldığında;

Çizelge 4.a. Kobalt'ın 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrole ve birbirleri ile karşılaştırılması.

K	1	3.5	7	10	14	20	28	56	112	120	240	300
	X ² :13 b	X ² :14 b	X ² :31 c	X ² :97 c	X ² :90 d	X ² :224 d	X ² :236 d	X ² :345 d	X ² :398 D	X ² :475 d	X ² :475 d	X ² :475 d
		N.S	N.S	X ² :49 d	X ² :42 d	X ² :169 d	X ² :272 d	X ² :324 d	X ² :400 d	X ² :400 d	X ² :400 d	X ² :400 d
			N.S	X ² :46 d	X ² :40 d	X ² :153 d	X ² :161 d	X ² :267 d	X ² :319 d	X ² :395 d	X ² :395 d	X ² :395 d
				X ² :25 c	X ² :20 b	X ² :119 d	X ² :130 d	X ² :229 d	X ² :279 d	X ² :355 d	X ² :355 d	X ² :355 d
					N.S	X ² :48 d	X ² :56 d	X ² :139 d	X ² :286 d	X ² :260 d	X ² :260 d	X ² :260 d
						X ² :54 d	X ² :63 d	X ² :148 d	X ² :196 d	X ² :270 d	X ² :270 d	X ² :270 d
							N.S	X ² :44 d	X ² :81 d	X ² :150 d	X ² :150 d	X ² :150 d
								X ² :36 d	X ² :72 d	X ² :140 d	X ² :140 d	X ² :140 d
									X ² :16 b	X ² :70 d	X ² :70 d	X ² :70 d
										X ² :40 d	X ² :40 d	X ² :40 d
											N.S	N.S
												N.S

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı kobalt derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle (1, 3.5, 7, 10 µmol/L (p<0.01), (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **1 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 3.5 ve 7 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı , **3.5 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 7 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **7 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle (10 (p<0.001),14 (p<0.01), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **14 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), **20**

$\mu\text{mol/L}$ diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; 28 $\mu\text{mol/L}$ ' de istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle ise anlamlı ($p<0.0001$); 28 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), 56 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle (112 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$), ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, 112 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), 120 $\mu\text{mol/L}$ diğer derişimlerle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır. 240 $\mu\text{mol/L}$ diğer derişimlerle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde;

Çizelge.4.b. Kobalt'ın 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

K	1	3.5	7	10	14	20	28	56	112	120	240	300
	$X^2:47$ d	$X^2:40$ d	$X^2:75$ d	$X^2:155$ d	$X^2:150$ d	$X^2:273$ d	$X^2:278$ d	$X^2:303$ d	$X^2:323$ d	$X^2:377$ d	$X^2:392$ d	$X^2:402$ d
		N.S	N.S	$X^2:10$ a	$X^2:66$ d	$X^2:62$ d	$X^2:172$ d	$X^2:177$ d	$X^2:201$ d	$X^2:272$ d	$X^2:286$ d	$X^2:296$ d
			$X^2:14$ b	$X^2:78$ d	$X^2:73$ d	$X^2:187$ d	$X^2:192$ d	$X^2:216$ d	$X^2:235$ d	$X^2:288$ d	$X^2:302$ d	$X^2:312$ d
				$X^2:36$ d	$X^2:33$ c	$X^2:131$ d	$X^2:135$ d	$X^2:158$ d	$X^2:176$ d	$X^2:226$ d	$X^2:240$ d	$X^2:249$ d
					N.S	$X^2:45$ d	$X^2:48$ d	$X^2:64$ d	$X^2:78$ d	$X^2:119$ d	$X^2:130$ d	$X^2:138$ d
						$X^2:48$ d	$X^2:52$ d	$X^2:69$ d	$X^2:83$ d	$X^2:124$ d	$X^2:136$ d	$X^2:144$ d
							N.S	N.S	N.S	$X^2:26$ c	$X^2:33$ c	$X^2:38$ d
								N.S	N.S	$X^2:24$ c	$X^2:31$ c	$X^2:35$ d
									N.S	$X^2:13.8$ b	$X^2:19.6$ c	$X^2:22$ c
										N.S	$X^2:11$ a	$X^2:15$ b
											N.S	N.S
												N.S

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı kobalt derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (1, 3.5 µmol/L (p<0.0001), p<0.001), 1 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 3.5, 7 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (10 µmol/L (p<0.05), (p<0.0001), 3.5 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında (tüm derişimlerle (7 µmol/L (p<0.01), (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, 7 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (14 µmol/L (p<0.001), (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, 10 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 14 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer derişimlerde (20 µmol/L (p<0.01), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu; 14 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), 20 µmol/L'de; 28, 56, 112 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (120, 240, 300 µmol/L (p<0.0001), 28 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 56, 112 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (120, 240 (p<0.001), 300 (p<0.0001), 56 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında;112 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (120 (p<0.01) 240, 300 µmol/L (p<0.001), 112 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (240 (p<0.05), 300 µmol/L (p<0.01), 120 ve 240 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

c. % ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 4.c. Kobalt'ın 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

K	1	3.5	7	10	14	20	28	56	112	120	240	300
	X ² :15 b	X ² :25 c	X ² :30 c	X ² :40 d	X ² :35 d	X ² :30 c	X ² :35 d	X ² :80 d	X ² :90 d	X ² :75 d	X ² :55 d	X ² :50 d
		X ² :10 a	X ² :25 c	X ² :32 c	X ² :27 c	X ² :15 b	X ² :30 c	X ² :57 d	X ² :67 d	X ² :53 d	X ² :37 d	X ² :31 c
			X ² :12 a	X ² :17 b	X ² :14 b	N.S	X ² :16 b	X ² :41 d	X ² :50 d	X ² :36 d	X ² :21 c	X ² :19 b
				N.S	N.S	N.S	N.S	X ² :32 c	X ² :40 d	X ² :28 c	X ² :18 c	X ² :11 a

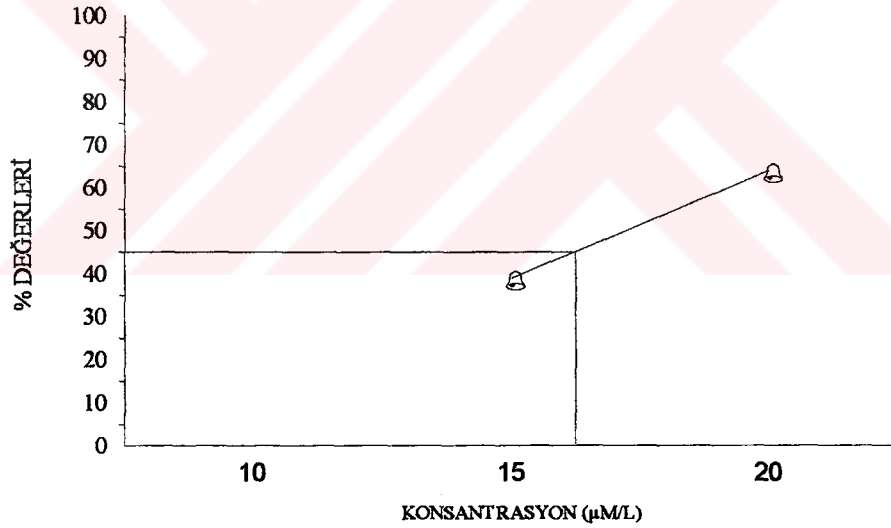
Çizelge 4.c. (Devam). Kobalt'ın 1, 3.5, 7, 10, 14, 20, 28, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

				N.S	N.S	X ² :11 a	X ² :21 c	X ² :28 c	X ² :18 c	N.S	X ² :11 a
					N.S	N.S	X ² :10 a	X ² :33 c	X ² :39 d	X ² :30 c	X ² :21 c
						X ² :15 b	X ² :42 d	X ² :43 d	X ² :38 d	X ² :30 c	X ² :14 b
							X ² :31 c	X ² :37 d	X ² :26 d	X ² :16 b	X ² :402 d
								N.S	N.S	X ² :17.5 b	X ² :29 c
									N.S	X ² :26 c	X ² :61 d
										X ² :10 a	X ² :27 c
											X ² :21 c

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı kobalt derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde (1 (p<0.01),5, 7, 2 µmol/L (p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **1 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (3.5 (p<0.05), 20 (p<0.01), 7, 10, 14, 28 µmol/L (p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **3.5 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 20 µmol/L'de istatistiksel olarak anlamsız olduğu ve diğer derişimlerde (7 µmol/L (p<0.05), 10, 14, 28 µmol/L (p<0.01) 56, 112 µmol/L (p<0.05), 240 µmol/L (p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **7 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 10, 14, 20, 28 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer derişimlerde (56, 120, 240 µmol/L (p<0.001),300 µmol/L (p<0.05) ve 112 µmol/L (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 14, 20 µmol/L' ün istatistiksel olarak anlamsız olduğu, diğer derişimlerin (28, 300 µmol/L (p<0.05), p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **14 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; 20, 28, 240 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız olduğu, ve diğer derişimlerde (56 µmol/L (p<0.05), 120 µmol/L (p<0.001), p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, **20 µmol/L**' diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle (28, 300 µmol/L (p<0.01), 240 µmol/L (p<0.001), p<0.0001), istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **28 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (56 (p<0.001), 240 µmol/L (p<0.001), p<0.0001)

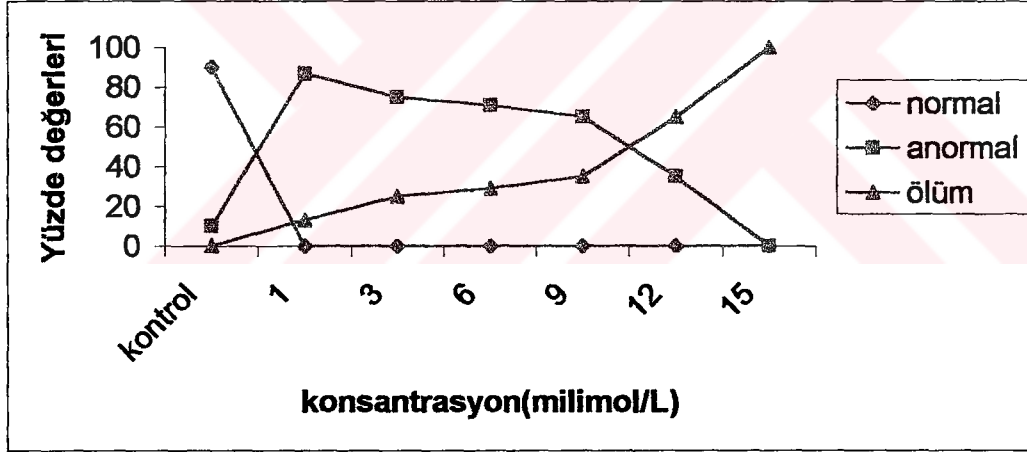
istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **56 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 240 ($p<0.01$) ve 300 ($p<0.001$) $\mu\text{mol/L}$ ' de istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde, istatistiksel olarak anlamsız olduğu, **112 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (240 ($p<0.001$) ve 300 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **120 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 240 ($p<0.05$) ve 300 ($p<0.001$) $\mu\text{mol/L}$ ' ün istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **240 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 300 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$)' ün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.



Şekil 13. Kobalt'ın EC50 degeri.

Çizelge 5. Co (1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L)' in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve \pm SE değerleri.

Kons.(mmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	50	90 \pm 4.47	10 \pm 4.47	-
1	100	-	87 \pm 2.00	13 \pm 2.00
3	100	-	75 \pm 2.74	25 \pm 2.74
6	100	-	71 \pm 2.92	29 \pm 2.92
9	100	-	65 \pm 2.24	35 \pm 2.24
12	100	-	35 \pm 2.24	65 \pm 2.24
15	100	-	-	100 \pm 0.00



Şekil 14 Co (1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri .

Çizelge 5 (Şekil 14)'deki veriler analiz edildiğinde;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 5.a. Kobalt'ın 1, 3, 6, 9, 12,15 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan Xenopus laevis embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons (mmol/L)	Kontrol	1	3	6	9	12	15
Kontrol		$X^2:56$ <i>d</i>	$X^2:125$ <i>d</i>	$X^2:145$ <i>d</i>	$X^2:175$ <i>d</i>	$X^2:325$ <i>d</i>	$X^2:500$ <i>d</i>
1			$X^2:48$ <i>d</i>	$X^2:59$ <i>d</i>	$X^2:86$ <i>d</i>	$X^2:226$ <i>d</i>	$X^2:396$ <i>d</i>
3				$X^2:22$ <i>c</i>	$X^2:21$ <i>c</i>	$X^2:125$ <i>d</i>	$X^2:282$ <i>d</i>
6					<i>N.S</i>	$X^2:102$ <i>d</i>	$X^2:253$ <i>d</i>
9						$X^2:70$ <i>d</i>	$X^2:212$ <i>d</i>
12							$X^2:62$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı kobalt derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), 1, 3, 6, 9, 12 mmol/L'de kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 5.b. Kobalt'ın 1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan Xenopus laevis embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (mmol/L)	Kontrol	1	3	6	9	12	15
Kontrol		$X^2:450$ <i>d</i>	$X^2:450$ <i>d</i>	$X^2:450$ <i>d</i>	$X^2:450$ <i>d</i>	$X^2:450$ <i>d</i>	$X^2:450$ <i>d</i>
1			<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
3				<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
6					<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
9						<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
12							<i>N.S</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı kobalt derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (15 ($p<0.05$), $p<0.001$), 1 mmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), 3 mmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle (6, 9 mmol/L ($p<0.001$) , $p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, 6 mmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 9 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), 9 mmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) olduğu, 12 mmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

c.% ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

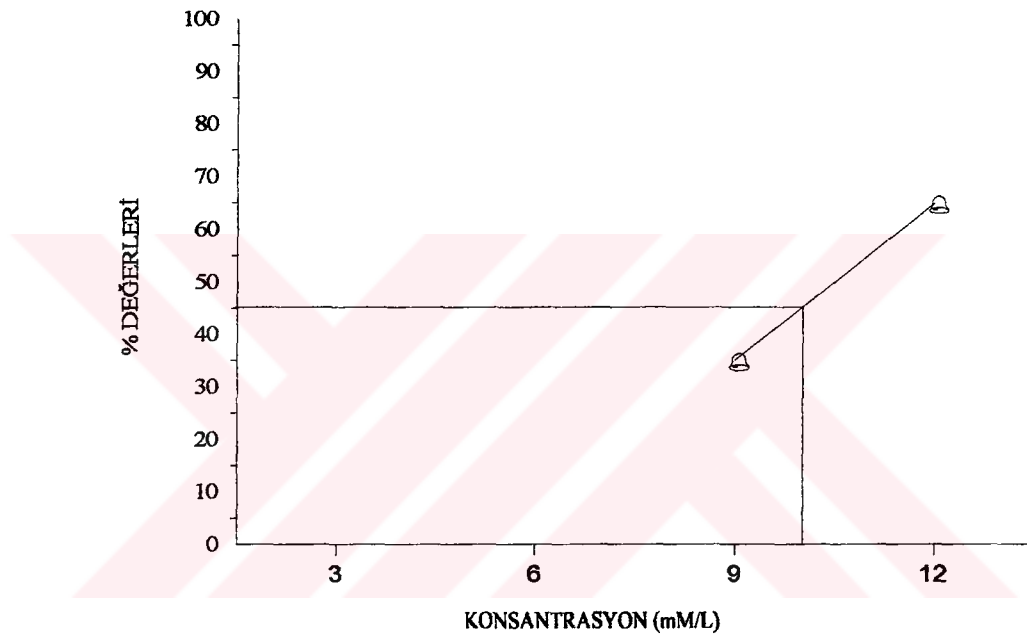
Çizelge 5.c. Kobalt'ın 1, 3, 6, 9, 12, 15 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan Xenopus laevis embriolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (mmol/L)	Kontrol	1	3	6	9	12	15
Kontrol		$X^2:345$ <i>d</i>	$X^2:287$ <i>d</i>	$X^2:267$ <i>d</i>	$X^2:238$ <i>d</i>	$X^2:109$ <i>d</i>	$X^2:50$ <i>d</i>
1			$X^2:14$ <i>b</i>	$X^2:19$ <i>c</i>	$X^2:39$ <i>d</i>	$X^2:359$ <i>d</i>	$X^2:435$ <i>d</i>
3				<i>N.S</i>	$X^2:12$ <i>a</i>	$X^2:203$ <i>d</i>	$X^2:375$ <i>d</i>
6					<i>N.S</i>	$X^2:173$ <i>d</i>	$X^2:355$ <i>d</i>
9						$X^2:113$ <i>d</i>	$X^2:325$ <i>d</i>
12							$X^2:185$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı kobalt derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), 1 mmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (3 mmol/L ($p<0.01$), 6 mmol/L ($p<0.001$), ($p<0.0001$) olduğu, 3 mmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 6 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (9 ($p<0.05$), 12, 15 mmol/L ($p<0.0001$), 6 mmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; 9 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel

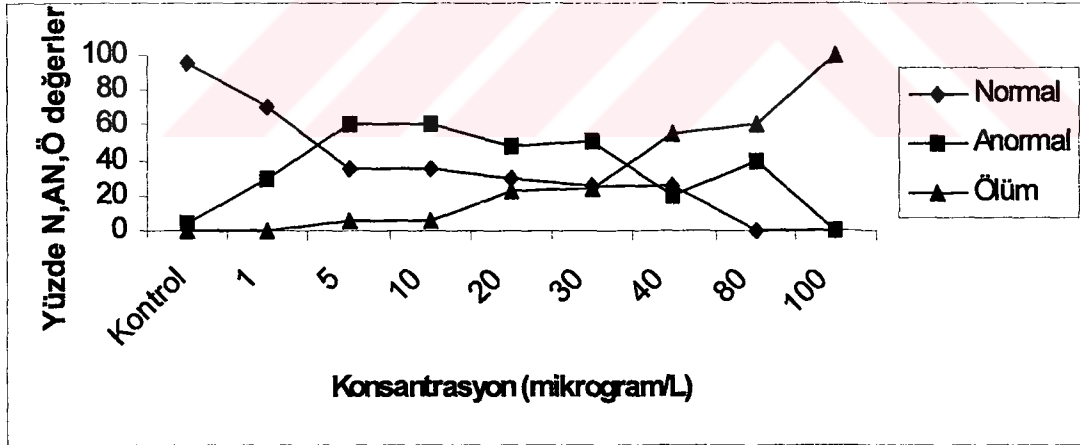
olarak anlamlı ($p < 0.0001$), 9 ve 12 mmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; tüm derişimlerin birbiriyle istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.0001$) olduğu saptanmıştır.



Şekil 15. Kobalt'ın LC50 değeri.

Çizelge 6. Zn (1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg/L)'nin çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons. (µg/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	96±2.45	4±2.45	-
1	100	70±2.24	30±2.24	-
5	100	35±2.24	60±1.58	5±1.58
10	100	35±2.24	60±1.58	5±2.24
20	100	30±0.00	48±1.22	22±1.22
30	100	25±2.24	51±1.00	24±2.92
40	100	25±2.24	20±0.00	55±2.24
80	100	-	40±1.58	60±1.58
100	100	-	-	100±0.00



Şekil 16. Zn (1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg/L)'nin çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri. N: Normal, AN: Anormal, Ö: Ölüm.

Çizelge 6 (Şekil 16) verileri değerlendirildiğinde;

a.% normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 6.a. Çinko'nun 1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µg/L)	Kontrol	1	5	10	20	30	40	80	100
Kontrol		X ² :36 <i>d</i>	X ² :195 <i>d</i>	X ² :195 <i>d</i>	X ² :227 <i>d</i>	X ² :263 <i>d</i>	X ² :263 <i>d</i>	X ² :480 <i>d</i>	X ² :480 <i>d</i>
1			X ² :89 <i>d</i>	X ² :88 <i>d</i>	X ² :114 <i>d</i>	X ² :146 <i>d</i>	X ² :145 <i>d</i>	X ² :350 <i>d</i>	X ² :350 <i>d</i>
5				N.S	N.S	X ² :18 <i>b</i>	X ² :15 <i>b</i>	X ² :175 <i>d</i>	X ² :175 <i>d</i>
10					N.S	X ² :19 <i>c</i>	X ² :15 <i>b</i>	X ² :175 <i>d</i>	X ² :175 <i>d</i>
20						N.S	N.S	X ² :150 <i>d</i>	X ² :150 <i>d</i>
30							X ² :10 <i>a</i>	X ² :125 <i>d</i>	X ² :125 <i>d</i>
40								X ² :125 <i>d</i>	X ² :125 <i>d</i>
80									N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikrogram/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı çinko derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), **1 µg/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), **5 µg/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 10, 20 µg/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (30, 40 (p<0.01), 80 , 100 µg/L p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, **10 µg/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 20 µg/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (30 (p<0.001), 40 (p<0.01), 80, 100 µg/L (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, **20 µg/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 30, 40 µg/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (80,100 µg/L (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, **30 µg/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (40 (p<0.05), 80, 100 µg/L (p<0.0001), **40 µg/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), **80 µg/L** diğer derişimlerle

karşılaştırıldığında, 100 µg/L ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde,

Çizelge 6.b. Çinko'nun 1, 5, 10, 20, 30, 40, 80, 100 µg/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µg/L)	Kontrol	1	5	10	20	30	40	80	100
Kontrol		X ² :85 d	X ² :500 d	X ² :552 d	X ² :320 d	X ² :362 d	X ² :20 c	X ² :212 d	X ² :20 c
1			X ² :162 d	X ² :158 d	X ² :61 d	X ² :81 d	X ² :18 b	X ² :19 c	X ² :150 d
5				N.S	X ² :12 a	N.S	X ² :133 d	X ² :34 c	X ² :300 d
10					X ² :12 a	N.S	X ² :133 d	X ² :33 c	X ² :300 d
20						N.S	X ² :81 d	N.S	X ² :240 d
30							X ² :94 d	X ² :12 a	X ² :255 d
40								X ² :102 d	X ² :100 d
80									X ² :200 d

Kons.=Konsantrasyon(mikrogram/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile farklı çinko derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde (100 µg/L (p<0.001), (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, **1 µg/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (40 (p<0.01), 80 µg/L (p0.001), (p<0.0001), **5 µg/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 10, 30 µg/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (20 (p<0.05), 80 (p<0.001), 40, 100 (p<0.0001), **10 µg/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 30 µg/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu (20 (p<0.05), 80 (p<0.001), 40, 100 µg/L (p<0.0001), **20 µg/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 30, 80 µg/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **30 µg/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm

derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (80 ($p<0.05$) 40, 100 $\mu\text{g/L}$ ($p<0.0001$), **40 $\mu\text{g/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **80 $\mu\text{g/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 100 $\mu\text{g/L}$ ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

c. % ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

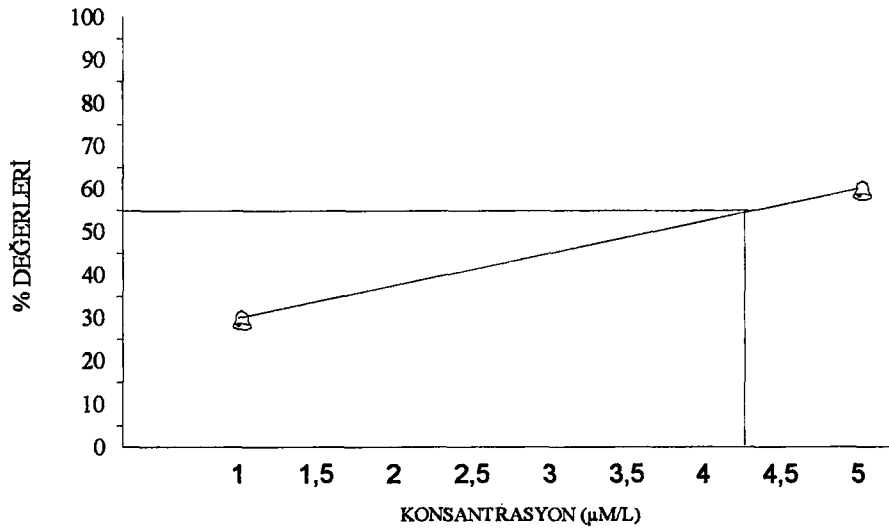
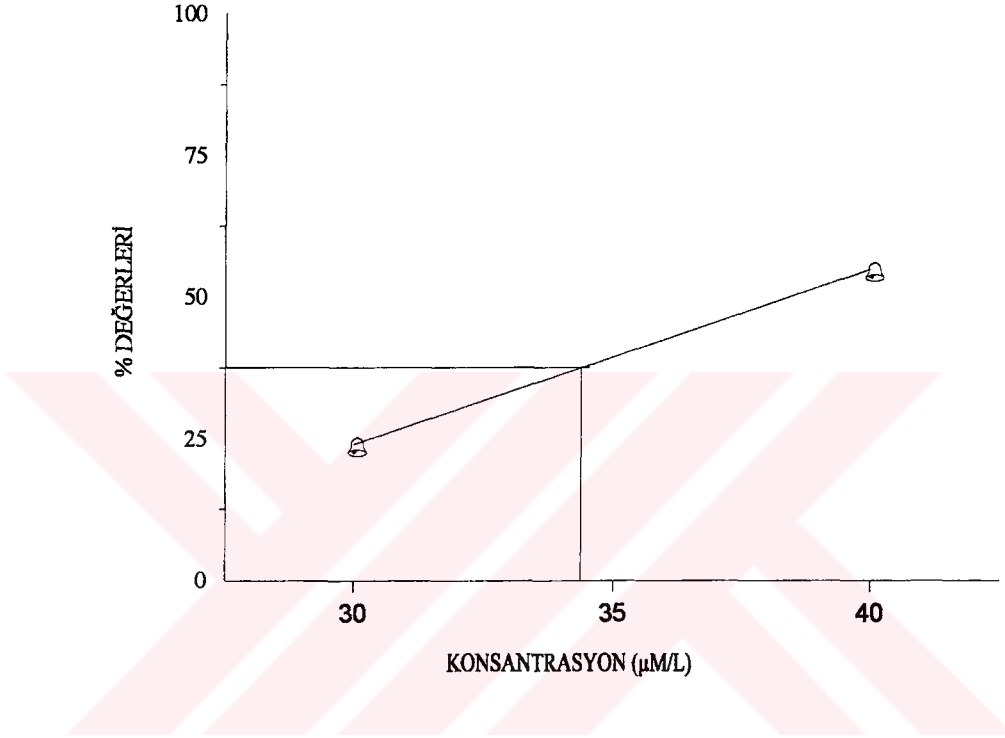
Çizelge 6.c. Çinko'nun 1, 5, 10, 20, 30, 40 $\mu\text{g/L}$ konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons ($\mu\text{g/L}$)	Kontrol	1	5	10	20	30	40	80	100
Kontrol		<i>N.S</i>	$X^2:25$ <i>c</i>	$X^2:25$ <i>c</i>	$X^2:110$ <i>d</i>	$X^2:120$ <i>d</i>	$X^2:275$ <i>d</i>	$X^2:300$ <i>d</i>	$X^2:500$ <i>d</i>
1			$X^2:25$ <i>c</i>	$X^2:25$ <i>c</i>	$X^2:110$ <i>d</i>	$X^2:120$ <i>d</i>	$X^2:275$ <i>d</i>	$X^2:300$ <i>d</i>	$X^2:500$ <i>d</i>
5				<i>N.S</i>	$X^2:67$ <i>d</i>	$X^2:77$ <i>d</i>	$X^2:228$ <i>d</i>	$X^2:252$ <i>d</i>	$X^2:451$ <i>d</i>
10					$X^2:70$ <i>d</i>	$X^2:80$ <i>d</i>	$X^2:228$ <i>d</i>	$X^2:253$ <i>d</i>	$X^2:452$ <i>d</i>
20						<i>N.S</i>	$X^2:99$ <i>d</i>	$X^2:120$ <i>d</i>	$X^2:304$ <i>d</i>
30							$X^2:91$ <i>d</i>	$X^2:110$ <i>d</i>	$X^2:290$ <i>d</i>
40								<i>N.S</i>	$X^2:102$ <i>d</i>
80									$X^2:80$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikrogram/L),*N.S*= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı çinko derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; 1 $\mu\text{g/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (5, 10 $\mu\text{g/L}$ ($p<0.001$), $p<0.0001$), **1 $\mu\text{g/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (5, 10 $\mu\text{g/L}$ ($p<0.001$), $p<0.0001$), **5 $\mu\text{g/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 10 $\mu\text{g/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **10 $\mu\text{g/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **20 $\mu\text{g/L}$** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 30 $\mu\text{g/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **30 $\mu\text{g/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **40 $\mu\text{g/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 80 $\mu\text{g/L}$

istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve $80 \mu\text{g/L}$, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında $100 \mu\text{g/L}$ ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

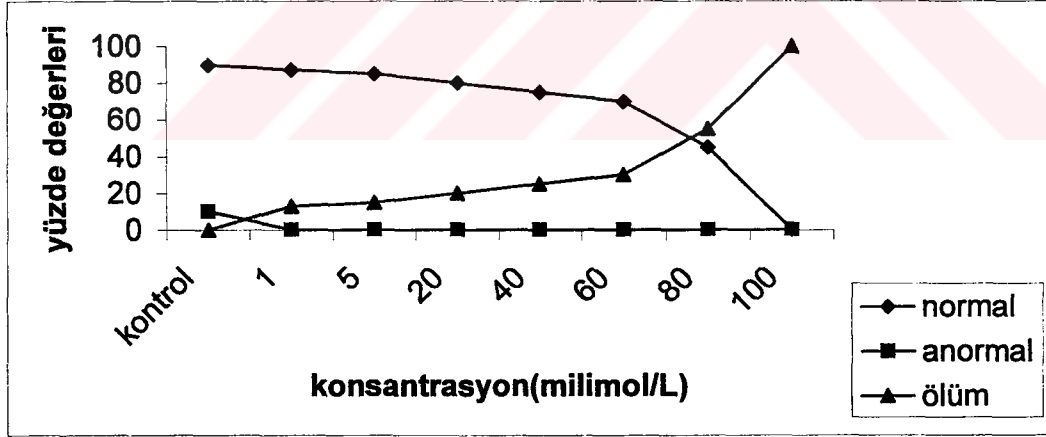


Şekil 17. Çinko'nun EC50 ve LC50 değeri.

Çinko için TI: $34.2\mu\text{g/L}/4.3\mu\text{g/L}$: 7.9

Çizelge 7. Mg (1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve \pm SE değerleri.

Kons. (mmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	90 \pm 1.58	10 \pm 1.58	-
0.1	100	45 \pm 2.24	55 \pm 1.58	-
0.3	100	60 \pm 2.24	35 \pm 2.24	5 \pm 1.58
0.5	100	70 \pm 2.24	20 \pm 1.87	10 \pm 1.58
1	100	87 \pm 1.22	-	13 \pm 1.22
5	100	85 \pm 0.00	-	15 \pm 0.00
20	100	80 \pm 2.24	-	20 \pm 2.24
40	100	75 \pm 1.58	-	25 \pm 1.58
60	100	70 \pm 2.24	-	30 \pm 2.24
80	100	45 \pm 1.58	-	55 \pm 1.58
100	100	-	-	100 \pm 0.00



Şekil 18. Mg (1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan Embriyolarda % normal, anormal, ölüm değerleri.

Çizelge 7 (Şekil 18) analiz edildiğinde;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 7.a. Magnezyum'un 1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (mmol/L)	Kontrol	1	5	20	40	60	80	100
Kontrol		N.S	N.S	N.S	$X^2:12$ <i>a</i>	$X^2:24$ <i>c</i>	$X^2:112$ <i>d</i>	$X^2:450$ <i>d</i>
1			N.S	N.S	<i>N.S</i>	$X^2:18$ <i>b</i>	$X^2:101$ <i>d</i>	$X^2:435$ <i>d</i>
5				N.S	<i>N.S</i>	$X^2:14$ <i>b</i>	$X^2:94$ <i>d</i>	$X^2:425$ <i>d</i>
20					<i>N.S</i>	$X^2:10$ <i>a</i>	$X^2:76$ <i>d</i>	$X^2:400$ <i>d</i>
40						<i>N.S</i>	$X^2:60$ <i>d</i>	$X^2:375$ <i>d</i>
60							$X^2:46$ <i>d</i>	$X^2:350$ <i>d</i>
80								$X^2:225$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L), N.S= Önemli, *a*= $p<0.05$, *b*= $p<0.01$, *c*= $p<0.001$, *d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı magnezyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; 1, 5, 20 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (40 ($p<0.05$), 60 mmol/L ($p<0.001$), $p<0.0001$), **1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 5, 20, 40 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (60 mmol/L ($p<0.05$), $p<0.0001$), **5 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 20, 40 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (60 mmol/L ($p<0.01$), $p<0.0001$), **20 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 40 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (60 ($p<0.05$), 80, 100 mmol/L ($p<0.0001$), **40 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 60 mmol/L' de istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **60 ve 80 mmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 7.b. Magnezyum'un 1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (mmol/L)	Kontrol	1	5	20	40	60	80	100
Kontrol		$\chi^2:50$ <i>d</i>	$\chi^2:50$ <i>d</i>	$\chi^2:50$ <i>d</i>	$\chi^2:50$ <i>d</i>	$\chi^2:50$ <i>d</i>	$\chi^2:50$ <i>d</i>	$\chi^2:50$ <i>d</i>
1			N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
5				N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
20					N.S	N.S	N.S	N.S
40						N.S	N.S	N.S
60							N.S	N.S
80								N.S

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı magnezyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **5, 20, 40, 60, 80 mmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında ise kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

c. %ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

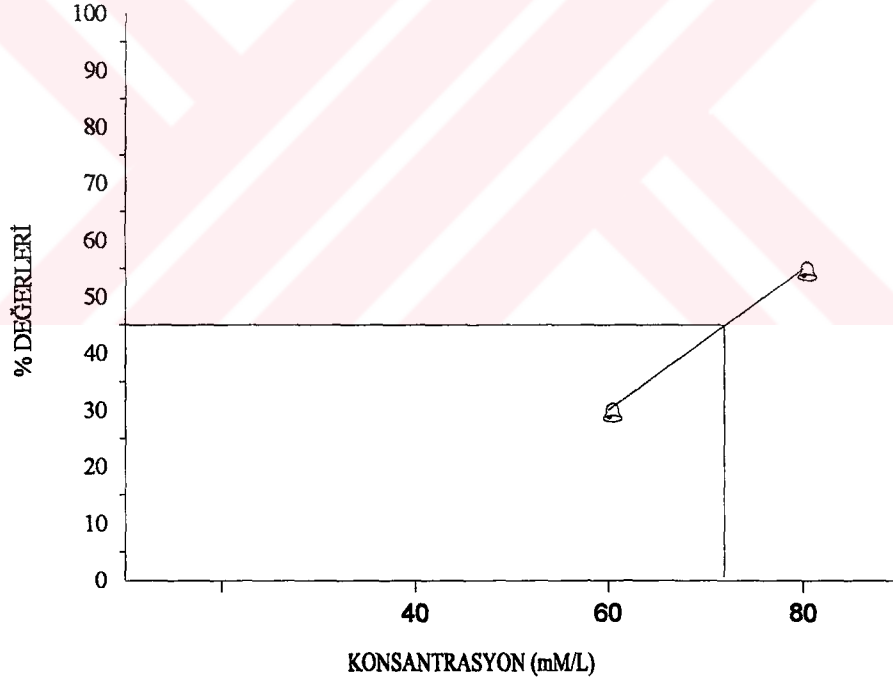
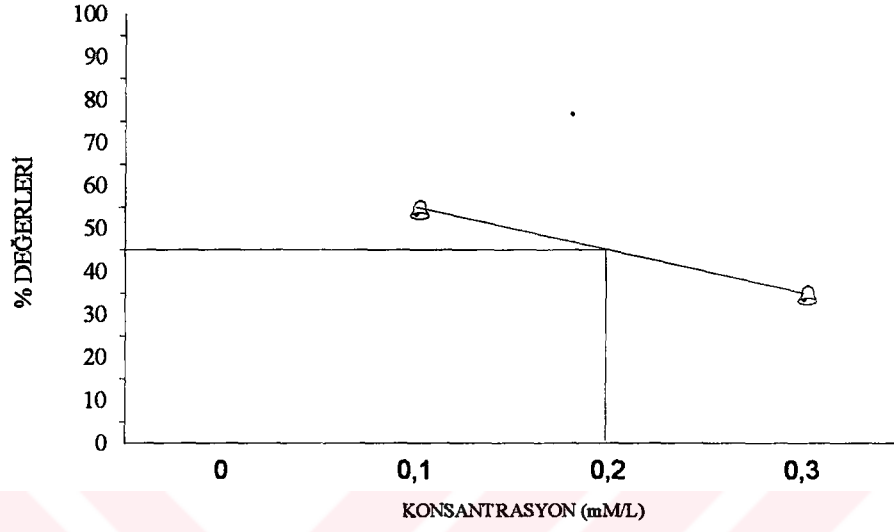
Çizelge 7.c. Magnezyum'un 1, 5, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (mmol/L)	Kontrol	1	5	20	40	60	80	100
Kontrol		$\chi^2:65$ <i>d</i>	$\chi^2:75$ <i>d</i>	$\chi^2:100$ <i>d</i>	$\chi^2:125$ <i>d</i>	$\chi^2:150$ <i>d</i>	$\chi^2:300$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>
1			N.S	$\chi^2:25$ <i>c</i>	$\chi^2:68$ <i>d</i>	$\chi^2:142$ <i>d</i>	$\chi^2:160$ <i>d</i>	$\chi^2:378$ <i>d</i>
5				N.S	$\chi^2:20$ <i>c</i>	$\chi^2:38$ <i>d</i>	$\chi^2:45$ <i>d</i>	$\chi^2:361$ <i>d</i>
20					$\chi^2:11$ <i>a</i>	$\chi^2:26$ <i>c</i>	$\chi^2:112$ <i>d</i>	$\chi^2:321$ <i>d</i>
40						N.S	$\chi^2:82$ <i>d</i>	$\chi^2:281$ <i>d</i>
60							$\chi^2:59$ <i>d</i>	$\chi^2:246$ <i>d</i>
80								$\chi^2:101$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrolle magnezyum derişimleri karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 5 mmol/L, istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (20 ($p<0.001$), ($p<0.0001$), **5 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 20 istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (40($p<0.001$), $p<0.0001$), **20 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (40 ($p<0.05$), 60 mmol/L ($p<0.001$), $p<0.0001$), **40 mmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 60 mmol/L'de istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **60 ve 80 mmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.





Şekil 19. Magnezyum'un EC50 ve LC50 değerleri.

Magnezyum'un Teratojenite indeksi: 72 mmol/L/ 0.2 mmol/L: 360

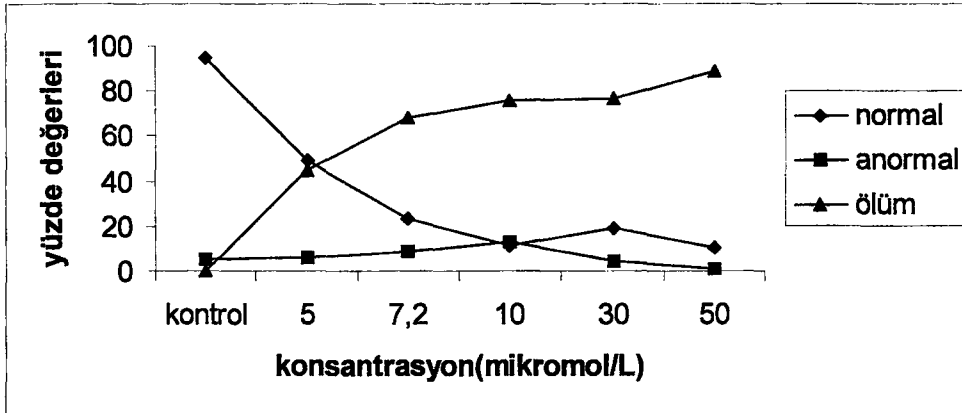
3.aşamada;

a. Magnezyum'un seçilen tek derişimi ile diğer divalan katyonların seçilen derişimleri birlikte muamele edildiğinde şu bulgular elde edilmiştir:

a.1. Mg sabit (40mmol/L)+ kadmiyum (5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L) iken;

Çizelge 8. Mg (40mmol/L) + Cd (5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	95±0.00	5±0.00	-
5	100	49	6±1.00	45±1.58
7.2	100	23±1.00	9±1.22	68±1.87
10	100	11±1.00	13±1.22	76±1.87
30	100	19±1.00	4±1.00	77±1.22
50	100	10±0.00	1±1.00	89±1.00



Şekil 20. Mg (40mmol/L) +Cd (5, 10, 30, 50 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 8 (Şekil 20) değerlendirilecek olursa;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 8.a. Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum'un 5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan Xenopus laevis embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons (µmol/L)	Kontrol	5	7.2	10	30	50
Kontrol		$X^2:111$ <i>d</i>	$X^2:275$ <i>d</i>	$X^2:371$ <i>d</i>	$X^2:304$ <i>d</i>	$X^2:380$ <i>d</i>
5			$X^2:73$ <i>d</i>	$X^2:147$ <i>d</i>	$X^2:92$ <i>d</i>	$X^2:155$ <i>d</i>
7.2				$X^2:32$ <i>c</i>	$X^2:14$ <i>b</i>	$X^2:38$ <i>d</i>
10					$X^2:40$ <i>d</i>	$X^2:20$ <i>c</i>
30						$X^2:42$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ve 5 µmol/L ile farklı kadmiyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), 7.2 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (10 $p<0.001$), 30 ($p<0.01$), 50 µmol/L ($p<0.0001$), 10 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (30 ($p<0.0001$), 50 µmol/L ($p<0.001$) olduğu, 30 µmol/L ve 50 µmol/L arasında istatistiksel anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 8.b. Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum'un 5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	5	7.2	10	30	50
Kontrol		N.S	$\chi^2:20$ c	$\chi^2:70$ d	N.S	$\chi^2:20$ c
5			$\chi^2:15$ b	$\chi^2:52$ d	N.S	$\chi^2:25$ c
7.2				$\chi^2:25$ c	$\chi^2:17$ b	$\chi^2:40$ d
10					$\chi^2:32$ c	$\chi^2:56$ d
30						$\chi^2:15$ b

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile farklı kadmiyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında; 5, 30 µmol/L' de aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği (7.2, 50 ($p<0.001$),10 µmol/L ($p<0.0001$), **5 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 30 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (7.2 ($p<0.01$),10 ($p<0.0001$), 50 ($p<0.001$), **7.2 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında.tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (10 ($p<0.001$), 30 ($p<0.01$), 50 µmol/L ($p<0.0001$), **30 µmol/L ve 50 µmol/L** karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.01$).saptanmıştır.

c. % ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 8.c. Magnezyum(40 mmol/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 10, 30, 50 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	5	7.2	10	30	50
Kontrol		$\chi^2:225$ <i>d</i>	$\chi^2:340$ <i>d</i>	$\chi^2:380$ <i>d</i>	$\chi^2:385$ <i>d</i>	$\chi^2:445$ <i>d</i>
5			$\chi^2:40$ <i>d</i>	$\chi^2:63$ <i>d</i>	$\chi^2:67$ <i>d</i>	$\chi^2:109$ <i>d</i>
7.2				<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	$\chi^2:25$ <i>c</i>
10					<i>N.S</i>	$\chi^2:11$ <i>a</i>
30						$\chi^2:10$ <i>a</i>

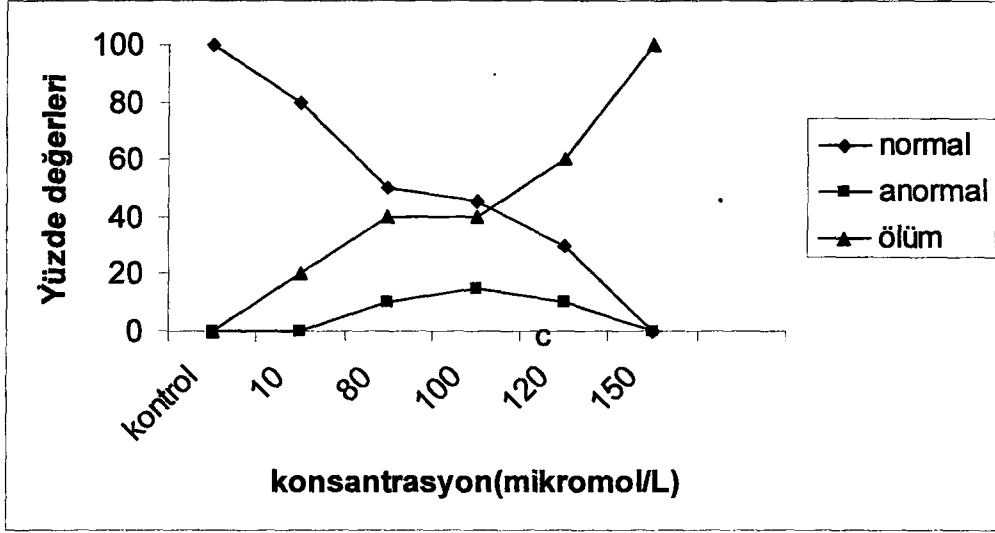
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemli, a= p<0.05, b= p<0.01, c= p<0.001, d=p<0.0001

Kontrol grubu ve 5 µmol/L ile farklı kadmiyum derişimleri verilen embriyo grupları karşılaştırıldığında;; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **7.2 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 10, 30 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 50 µmol/L (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 30 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 50 µmol/L istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), **30 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 50 µmol/L ile arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.05) saptanmıştır.

a.2 Mg sabit (40 mmol/L)+ Ni (10, 80, 100, 120 µmol/L) iken;

Çizelge 9. Mg (40 mmol/L) + Ni (10, 80, 100, 120, 150 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	Normal	Anormal	Ölüm
Kontrol	50	100±0.00	-	-
10	100	80±3.54	-	20±3.54
80	100	50±2.24	10±1.58	40±3.54
100	100	45±2.74	15±1.58	40±3.54
120	100	30±2.24	10±1.58	60±1.58
150	100	-	-	100±0.00



Şekil 21. Mg (40 mmol/L) + Ni (10, 80, 100, 120, 150 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal ve Ölüm değerleri.

Çizelge 9 (Şekil 21) verileri değerlendirildiğinde;

a.% normal değerlerinin istatistiksel analizinde

Çizelge 9.a. Magnezyum'un(40 mmol/L) sabit+Nikel'in 10, 80,100, 120,150 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons. (µmol /L)	Kontrol	10	80	100	120	150
Kontrol		$X^2:22$ c	$X^2:12$ a	$X^2:152$ d	$X^2:246$ d	$X^2:500$ d
10			$X^2:59$ d	$X^2:78$ d	$X^2:158$ d	$X^2:400$ d
80				N.S	$X^2:40$ d	$X^2:250$ d
100					$X^2:27$ c	$X^2:225$ d
120						$X^2:150$ d

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg+Nikel' le muamele edilmiş embriyo gruplarındaki değerler karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (10 (p<0.001), 80 µmol/L (p<0.05), p<0.0001), 10 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 80 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 100 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, 100 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (120 (p<0.001,150 µmol/L (p<0.0001) ve 120 µmol/L' de; 150 µmol/L ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.0001) görülmüştür.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 9.b. Magnezyum'un (40 mmol/L) sabit+Nikel'in 10, 80, 100, 120, 150 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons.(µmol/L)	Kontrol	10	80	100	120	150
Kontrol		<i>N.S</i>	$X^2:50$ <i>d</i>	$X^2:75$ <i>d</i>	$X^2:50$ <i>d</i>	<i>N.S</i>
10			$X^2:50$ <i>d</i>	$X^2:75$ <i>d</i>	$X^2:50$ <i>d</i>	<i>N.S</i>
80				$X^2:14$ <i>b</i>	$X^2:24$ <i>c</i>	$X^2:50$ <i>d</i>
100					$X^2:17$ <i>b</i>	$X^2:75$ <i>d</i>
120						$X^2:50$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile Mg+Nikel' le muamele edilmiş embriyo gruplarındaki değerler karşılaştırıldığında, 10, 150 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 10 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 150 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 80 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (100 (p<0.01), 120 (p<0.001) ve 150 µmol/L (p<0.0001) ve 100 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (120 (p<0.01) ve 150 µmol/L p<0.0001), 120 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 150 µmol/L (p<0.0001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

c. % ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge.9.c. Magnezyum'un (40 mmol/L)sabit+Nikel'in 10, 80, 100, 120, 150 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol /L)	Kontrol	10	80	100	120	150
Kontrol		$\chi^2:100$ <i>d</i>	$\chi^2:200$ <i>d</i>	$\chi^2:200$ <i>d</i>	$\chi^2:300$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>
10			$\chi^2:59$ <i>d</i>	$\chi^2:54$ <i>d</i>	$\chi^2:137$ <i>d</i>	$\chi^2:322$ <i>d</i>
80				N.S	$\chi^2:36$ <i>d</i>	$\chi^2:182$ <i>d</i>
100					$\chi^2:37$ <i>d</i>	$\chi^2:182$ <i>d</i>
120						$\chi^2:80$ <i>d</i>

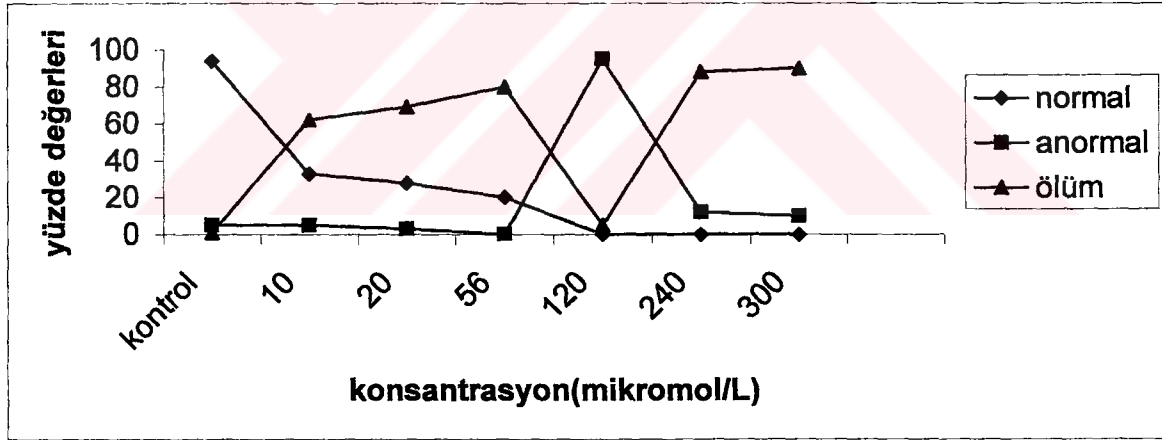
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg+Nikel' le muamele edilmiş embriyo gruplarındaki değerler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **80 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 100 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **100 ve 120 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

a3. Mg sabit (40mmol/L) + kobalt (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L) iken;

Çizelge 10. Mg (40 mmol/L) + Co (10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L)'ın farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo Sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	94±1.00	5±0.00	1±1.00
10	100	33±1.22	5±1.58	62±1.22
20	100	28±1.22	3±1.22	69±1.00
56	100	20±2.24	-	80±2.24
120	100	-	95±1.58	5±1.58
240	100	-	12±1.22	88±1.22
300	100	-	10±0.00	90±0.00



Şekil 22. Mg (40mmol/L) + Co (10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L)'ın farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal ve Ölüm değerleri.

Çizelge 10 (Şekil 22) verileri analiz edildiğinde;

a % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 10.a. Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	10	20	56	120	240	300
Kontrol		X ² :198 <i>d</i>	X ² :231 <i>d</i>	X ² :292 <i>d</i>	X ² :470 <i>d</i>	X ² :470 <i>d</i>	X ² :470 <i>d</i>
10			N.S	X ² :27 <i>c</i>	X ² :165 <i>d</i>	X ² :165 <i>d</i>	X ² :165 <i>d</i>
20				X ² :14 <i>b</i>	X ² :140 <i>d</i>	X ² :140 <i>d</i>	X ² :140 <i>d</i>
56					X ² :100 <i>d</i>	X ² :100 <i>d</i>	X ² :100 <i>d</i>
120						N.S	N.S
240							N.S

Kos.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile Mg+Co' la muamele edilmiş embriyo gruplarındaki değerler karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 20 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (56 µmol/L (p<0.001), p<0.0001), **20 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (56 (p<0.01), p<0.0001), **56 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001) ve **120 ve 240 µmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

b.% anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 10.b. Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	10	20	56	120	240	300
Kontrol		X ² :10 <i>a</i>	X ² :10 <i>a</i>	X ² :25 <i>c</i>	X ² :426 <i>d</i>	X ² :20 <i>c</i>	X ² :12 <i>a</i>
10			N.S	N.S	X ² :426 <i>d</i>	X ² :25 <i>c</i>	X ² :17 <i>b</i>
20				N.S	X ² :445 <i>d</i>	X ² :35 <i>d</i>	X ² :27 <i>c</i>

Çizelge 10.b.(Devam) Magnezyum (40 mmol/L)+ Kobalt'ın 10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

56					$X^2:475$ <i>d</i>	$X^2:60$ <i>d</i>	$X^2:50$ <i>d</i>
120						$X^2:362$ <i>d</i>	$X^2:380$ <i>d</i>
240							N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg+Co' la muamele edilmiş embriyo gruplarındaki değerler karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (10, 20, 300 ($p<0.05$), 56, 240 µmol/L ($p<0.001$), 120 ($p<0.0001$), **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 20, 56 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (120 ($p<0.0001$), 240 ($p<0.001$), 300 µmol/L ($p<0.01$), **20 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 56 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), $p<0.0001$), **56 ve 120 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve **240 µmol/L** ile 300 µmol/L arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

c.% ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde,

Çizelge 10.c.Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	10	20	56	120	240	300
Kontrol		$X^2:300$ <i>d</i>	$X^2:335$ <i>d</i>	$X^2:390$ <i>d</i>	$X^2:25$ <i>d</i>	$X^2:430$ <i>d</i>	$X^2:440$ <i>d</i>
10			N.S	$X^2:21$ <i>c</i>	$X^2:262$ <i>d</i>	$X^2:55$ <i>d</i>	$X^2:64$ <i>d</i>
20				$X^2:352$ <i>d</i>	$X^2:297$ <i>d</i>	$X^2:26$ <i>c</i>	$X^2:32$ <i>c</i>
56					$X^2:352$ <i>d</i>	N.S	N.S
120						$X^2:391$ <i>d</i>	$X^2:401$ <i>d</i>
240							N.S

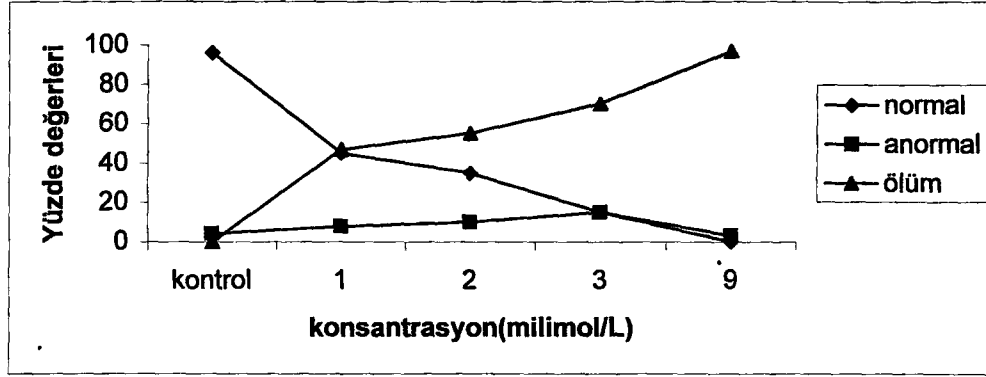
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg+Kobalt' la muamele edilmiş embriyo gruplarındaki değerler karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), 10 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 20 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (56 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$), $p<0.0001$), 20 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (240, 300 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$), 56, 120 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$), 56 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 120 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, 120, 240, 300 $\mu\text{mol/L}$ derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, 120 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve 240 $\mu\text{mol/L}$ ile 300 $\mu\text{mol/L}$ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

a.4.Magnezyum sabit+ kobalt 1, 2, 3, 9 mmol/L) iken;

Çizelge 11. Mg (40 mmol/L) sabit + Co (1, 2, 3, 9 mmol/L)'ın çeşitli derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm \pm SE değerleri.

Kons. (mmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	96 \pm 1.87	4 \pm 1.87	-
1	100	45 \pm 3.16	8 \pm 1.22	47 \pm 4.06
2	100	35 \pm 1.58	10 \pm 1.58	55 \pm 2.74
3	100	15 \pm 2.24	15 \pm 2.24	70 \pm 2.74
9	100	-	3 \pm 1.22	97 \pm 1.22



Şekil 23. Mg (40mmol/L) sabit + Co (1, 2, 3, 9 mmol/L)'ın çeşitli derişimlerine 96 saat aruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 11(Şekil 23) verileri analiz edildiğinde;

.a.% normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 11.a. Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (mmol/L)	Kontrol	1	2	3	9
Kontrol		$\chi^2:138$ <i>d</i>	$\chi^2:194$ <i>d</i>	$\chi^2:342$ <i>d</i>	$\chi^2:480$ <i>d</i>
1			$\chi^2:14$ <i>b</i>	$\chi^2:102$ <i>d</i>	$\chi^2:225$ <i>d</i>
2				$\chi^2:61$ <i>d</i>	$\chi^2:175$ <i>d</i>
3					$\chi^2:75$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu Mg+Co'ın farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (2 ($p<0.01$)).3, 9 mmol/L ($p<0.0001$), **2 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **3 mmol/L** ve 9 mmol/L arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 11.b. Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (mmol/L)	Kontrol	1	2	3	9
Kontrol		N.S	$\chi^2:12$ a	$\chi^2:52$ d	$\chi^2:15$ b
1			N.S	$\chi^2:62$ d	$\chi^2:20$ c
2				$\chi^2:25$ c	$\chi^2:30$ c
3					$\chi^2:51$ d

Ko.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu Magnezyum+kobalt'ın farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyo grupları karşılaştırıldığında;1 mmol/Lde istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (2 ($p<0.05$), 3 ($p<0.0001$), 9 mmol/L ($p<0.01$), 1 mmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (3 ($p<0.0001$), 9 mmol/L ($p<0.001$), 2 mmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) ve 3 mmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 9 mmol/L' le aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.001$) saptanmıştır.

c.% ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde,

Çizelge 11.c. Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (mmol/L)	Kontrol	1	2	3	9
Kontrol		$\chi^2:235$ d	$\chi^2:275$ d	$\chi^2:350$ d	$\chi^2:485$ d
1			$\chi^2:11$ a	$\chi^2:44$ d	$\chi^2:132$ d
2				$\chi^2:18.8$ c	$\chi^2:93$ d
3					$\chi^2:57$ d

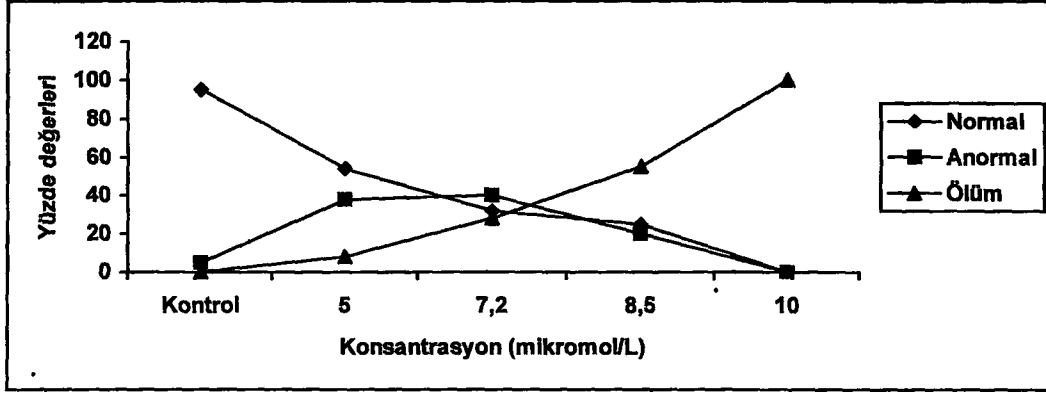
Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu Magnezyum+kobalt'ın farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (2 ($p<0.05$), 3, 9 mmol/L ($p<0.0001$), **2 mmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (3 ($p<0.001$), 9 mmol/L ($p<0.0001$) ve **3 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 9 mmol/L ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

3.a.5.1 Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µg/L) sabit+ Cd (5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L) iken;

Çizelge12. Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µg/L)+ Cd (5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L) 'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve \pm SE değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	Normal	Anormal	Ölüm
Kontrol	100	95±2.24	5±2.24	-
5	100	54±1.00	38±1.22	8±2.00
7.2	100	32±1.22	40±2.24	28±2.55
8.5	100	25±3.16	20±2.24	55±4.18
10	100	-	-	100±0.00



Şekil.24. Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µg/L) sabit+ Cd (5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L) un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 12 (Şekil 24) verileri değerlendirilecek olursa;

a.%normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 12.a. Magnezyum (40 mmol/L) sabit+Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons. (µmol/L)	K	5	7.2	8.5	10
K		$\chi^2:138$ <i>d</i>	$\chi^2:194$ <i>d</i>	$\chi^2:342$ <i>d</i>	$\chi^2:480$ <i>d</i>
5			$\chi^2:14$ <i>b</i>	$\chi^2:102$ <i>d</i>	$\chi^2:225$ <i>d</i>
7.2				$\chi^2:61$ <i>d</i>	$\chi^2:195$ <i>d</i>
8.5					$\chi^2:75$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu Mg+Zn+Cd' un farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **5 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$, ($p<0.0001$), **7.2 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve **8.5 µmol/L** ve **10 µmol/L**'le karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge12.b. Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	K	5	7.2	8.5	10
K		$\chi^2:332$ <i>d</i>	$\chi^2:430$ <i>d</i>	$\chi^2:45$ <i>d</i>	$\chi^2:25$ <i>c</i>
5			N.S	$\chi^2:45$ <i>d</i>	$\chi^2:190$ <i>d</i>
7.2				$\chi^2:51$ <i>d</i>	$\chi^2:200$ <i>d</i>
8.5					$\chi^2:100$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu Mg+Zn+Cd' un farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyo grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (10 µmol/L ($p<0.001$), $p<0.0001$), 5 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 7.2 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı, 7.2 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve 8.5 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 10 µmol/L' le istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) olduğu saptanmıştır.

b. % ölüm değerlerini istatistiksel analizinde;

Çizelge 12.c. Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum'un 5, 7.2, 8.5, 10 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons. (µmol/L)	K	5	7.2	8.5	10
K		$\chi^2:40$ <i>d</i>	$\chi^2:140$ <i>d</i>	$\chi^2:275$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>
5			$\chi^2:75$ <i>d</i>	$\chi^2:200$ <i>d</i>	$\chi^2:424$ <i>d</i>
7.2				$\chi^2:66$ <i>d</i>	$\chi^2:260$ <i>d</i>
8.5					$\chi^2:104$ <i>d</i>

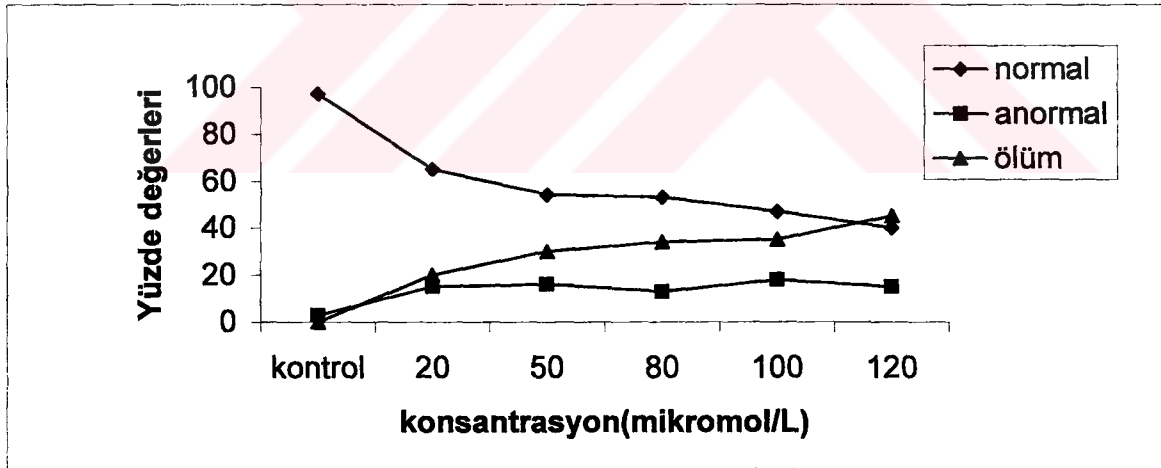
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Mg+Zn+Cd'un farklı derişimlerine maruz bırakılmış embriyo grubu, kontrol grubu ve kendi aralarında karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

3.a.5.2 Mg sabit (40mmol/L) + Zn sabit (40µmol/L)+ Ni (20, 50, 80, 100, 120µmol/L) iken;

Çizelge13. Mg (40mmol/L) sabit+ Zn (40µg/L) sabit+ Ni (20, 50, 80, 100, 120 µmol/L) 'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve \pm SE değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	100	97 \pm 2.00	3 \pm 2.00	-
20	100	65 \pm 2.24	15 \pm 1.58	20 \pm 2.24
50	100	54 \pm 1.00	16 \pm 1.87	30 \pm 1.58
80	100	53 \pm 1.22	13 \pm 1.22	34 \pm 1.87
100	100	47 \pm 1.22	18 \pm 1.22	35 \pm 2.24
120	100	40 \pm 2.24	15 \pm 2.24	45 \pm 3.54



Şekil.25. Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µg/L) sabit+Ni (20, 50, 80, 100, 120 µmol/L) 'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 13 (Şekil 25) değerleri analiz edildiğinde;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 13.a. Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L) sabit+ Nikel'in 20, 50, 80, 100, 120 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons.(µmol/L)	Kontrol	20	50	80	100	120
Kontrol		$X^2:53$ <i>d</i>	$X^2:95$ <i>d</i>	$X^2:100$ <i>d</i>	$X^2:129$ <i>d</i>	$X^2:168$ <i>d</i>
20			$X^2:10$ <i>a</i>	$X^2:11$ <i>a</i>	$X^2:26$ <i>c</i>	$X^2:50$ <i>d</i>
50				N.S	N.S	$X^2:20$ <i>c</i>
80					N.S	$X^2:18.8$ <i>c</i>
100						N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg+Zn+Ni' in farklı derişimleri karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **20 µmol/L;** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında. tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (50, 80 µmol/L ($p<0.05$), 100 µmol/L ($p<0.001$), 120 µmol/L $p<0.0001$), **50 µmol/L;** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 80, 100 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 120 µmol/L istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), **80 µmol/L;** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 100 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 120 µmol/L istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) ve **100 µmol/L;** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120 µmol/L' le aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

b.% anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 13.b. Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 µg/L) sabit+ Nikel'in 20, 50, 80, 100, 120 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons.(µmol/L)	Kontrol	20	50	80	100	120
Kontrol		$X^2:30$ <i>c</i>	$X^2:47$ <i>d</i>	$X^2:20$ <i>c</i>	$X^2:47$ <i>d</i>	$X^2:20$ <i>c</i>
20			N.S	N.S <i>d</i>	N.S	N.S
50				N.S	$X^2:10$ <i>a</i>	$X^2:14$ <i>b</i>
80					$X^2:10,a$	N.S
100						N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg+Zn+Ni' in farklı derişimleri karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (20, 80, 120 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$), 50, 100 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$), **20 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamsız, **50 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 80 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (100 ($p<0.05$), 120 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$), **80 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 120 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, 100 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) ve **100 $\mu\text{mol/L}$ ve 120 $\mu\text{mol/L}$** ün karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu saptanmıştır.

b. % ölüm oranlarının istatistiksel analizinde;

Çizelge 13.c. Magnezyum (40 mmol/L) sabit+ Çinko (40 $\mu\text{g/L}$) sabit+Nikel'in 20, 50, 80, 100, 120 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons.($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol	20	50	80	100	120
Kontrol		$X^2:100$ <i>d</i>	$X^2:150$ <i>d</i>	$X^2:120$ <i>d</i>	$X^2:175$ <i>d</i>	$X^2:225$ <i>d</i>
20			$X^2:20$ <i>c</i>	$X^2:30$ <i>c</i>	$X^2:35$ <i>d</i>	$X^2:71$ <i>d</i>
50				N.S	N.S	$X^2:31$ <i>c</i>
80					N.S	$X^2:17$ <i>b</i>
100						$X^2:12$ <i>a</i>

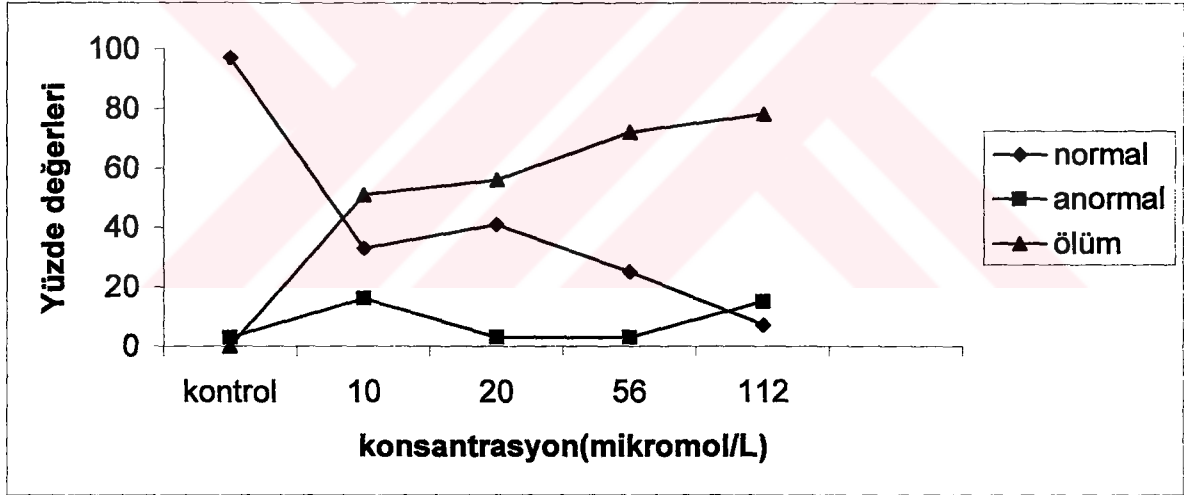
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemli, a= $p<0.05$, b= $p<0.01$, c= $p<0.001$, d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg+Zn+Ni' in farklı derişimlerine maruz bırakılmış embriyo grubu karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **20 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle anlamlı (50, 80 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$), 100 $\mu\text{mol/L}$, 120 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$), **50 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 80, 100 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, 120 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), **80 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 100 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, 120 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$), **100 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 120 $\mu\text{mol/L}$ ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır.

3.a.5.3. Mg sabit (40 mmol/L) + Zn sabit (40 µg/L) + Co (10, 20, 56, 112 µmol/L) iken;

Çizelge14. Mg (40 mmol/L) sabit+ Zn (40 µg/L) sabit+ Co (10, 20, 56, 112 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	97±1.22	3±1.22	-
10	100	33±1.22	16±1.00	51±1.87
20	100	41±1.00	3±1.22	56±1.00
56	100	25±1.58	3±1.22	72±2.55
112	100	7±1.22	15±1.58	78±1.22



Şekil.26. Mg (40mmol/L) sabit+ Zn (40µg/L) sabit+ Co (10, 20, 56, 112 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 14 (Şekil 26) verileri analiz edildiğinde;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 14.a. Magnezyum (40 mmol/L)+ Çinko (40 µg/L)+ Kobalt'ın 10, 20, 56, 112 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	10	20	56	112
Kontrol		$X^2:211$ <i>d</i>	$X^2:162$ <i>d</i>	$X^2:267$ <i>d</i>	$X^2:417$ <i>d</i>
10			$X^2:12.9$ <i>a</i>	$X^2:10.5$ <i>a</i>	$X^2:103$ <i>d</i>
20				$X^2:33$ <i>c</i>	$X^2:141$ <i>d</i>
56					$X^2:66$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg (sabit)+Zn (sabit)+ farklı Co derişimleri karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (20, 56 µmol/L ($p<0.05$), $p<0.0001$), **20 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (56 ($p<0.001$), 112 µmol/L ($p<0.0001$) ve **56 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 112 µmol/L ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu görülmüştür ($p<0.0001$).

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge14.b. Magnezyum (40 mmol/L)+Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 112 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	10	20	56	112
Kontrol		$X^2:85$ <i>d</i>	N.S	N.S	$X^2:45$ <i>d</i>
10			$X^2:54$ <i>d</i>	$X^2:54$ <i>d</i>	N.S
20				N.S	$X^2:85$ <i>d</i>
56					$X^2:60$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg (sabit)+Zn (sabit)+ farklı Co derişimleri karşılaştırıldığında; 20, 56 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **10 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 112 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **20 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 56 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, 112 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve **56 $\mu\text{mol/L}$** , diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 112 $\mu\text{mol/L}$ ' ün istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) olduğu saptanmıştır.

c. % ölüm oranlarının istatistiksel analizinde;

Çizelge 14.c. Magnezyum (40 mmol/L)+Çinko(40 $\mu\text{g/L}$)+Kobalt'ın 10, 20, 56, 112 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol	10	20	56	112
Kontrol		$\chi^2:255$ <i>d</i>	$\chi^2:280$ <i>d</i>	$\chi^2:360$ <i>d</i>	$\chi^2:390$ <i>d</i>
10			<i>N.S</i>	$\chi^2:31$ <i>c</i>	$\chi^2:47$ <i>d</i>
20				$\chi^2:19$ <i>c</i>	$\chi^2:31$ <i>c</i>
56					<i>N.S</i>

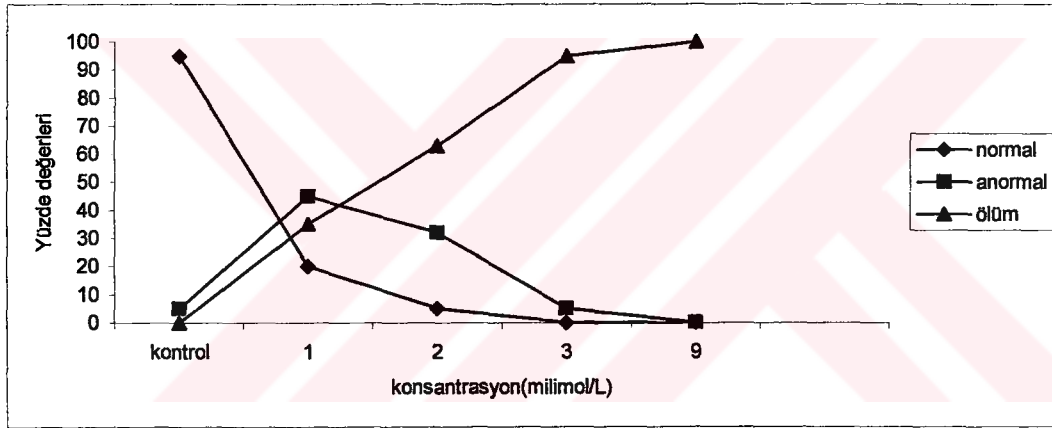
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg (sabit)+Zn (sabit)+ farklı Co derişimleri karşılaştırıldığında;; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **10 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 20 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (56 ($p<0.001$), 112 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$), **20 $\mu\text{mol/L}$** , diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) ve **56 $\mu\text{mol/L}$** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 112 $\mu\text{mol/L}$ arasında anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

3.a.5.4. Magnezyum sabit+ Zn sabit + Co (1, 2, 3, 9 mmol/L) iken;

Çizelge15. Mg (40 mmol/L)sabit +Zn (40 µg/L) sabit +Co (1, 2, 3, 9 mmol/L) 'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve±SE değerleri.

Kons. (mmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	100	95±0.00	5±0.00	-
1	100	20±1.58	45±2.74	35±3.54
2	100	5±1.58	32±1.22	63±2.00
3	100	-	5±1.00	95±1.00
9	100	-	-	100±0.00



Şekil 27. Mg (40 mmol/L) sabit+Zn (40 µg/L) sabit+ Co (1, 2, 3, 9 mmol/L) 'in farklı derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 15 (Şekil 27) değerlendirilecek olursa;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde,

Çizelge 15.a. Magnezyum (40 mmol/L)+Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (mmol/L)	Kontrol	1	2	3	9
Kontrol		$X^2:296$ <i>d</i>	$X^2:426$ <i>d</i>	$X^2:475$ <i>d</i>	$X^2:475$ <i>d</i>
1			$X^2:58$ <i>d</i>	$X^2:100$ <i>d</i>	$X^2:100$ <i>d</i>
2				$X^2:25$ <i>c</i>	$X^2:25$ <i>c</i>
3					<i>N.S</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg (sabit)+Zn (sabit)+ farklı Co derişimleri karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **1 mmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **2 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.001$) ve **3 mmol/L ile** ; 9 mmol/L arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

b.% anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 15.b. Magnezyum (40 mmol/L)+ Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (mmol/L)	Kontrol	1	2	3	9
Kontrol		$X^2:177$ <i>d</i>	$X^2:113$ <i>d</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
1			$X^2:22$ <i>c</i>	$X^2:169$ <i>d</i>	$X^2:225$ <i>d</i>
2				$X^2:106$ <i>d</i>	$X^2:160$ <i>d</i>
3					$X^2:30$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg (sabit)+Zn (sabit)+ farklı Co derişimleri karşılaştırıldığında; 3, 9 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 1 ve 2 mmol/L istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), 1 mmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle (2 mmol/L ($p<0.001$), 3, 9 mmol/L ($p<0.0001$)) istatistiksel olarak anlamlı, 2 mmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve 3 mmol/L ile 9 mmol/L arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

c. % ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 15.c. Magnezyum (40 mmol/L)+ Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 2, 3, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons (mmol/L)	Kontrol	1	2	3	9
Kontrol		$X^2:175$ <i>d</i>	$X^2:315$ <i>d</i>	$X^2:470$ <i>d</i>	$X^2:500$ <i>d</i>
1			$X^2:64$ <i>d</i>	$X^2:187$ <i>d</i>	$X^2:213$ <i>d</i>
2				$X^2:52$ <i>d</i>	$X^2:69$ <i>d</i>
3					<i>N.S</i>

Ko.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Mg (sabit)+Zn (sabit)+ farklı Co derişimleri karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), 1 ve 2 mmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) ve 3 mmol/L' le 9 mmol/L arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

3.b Bu aşamada magnezyumun artan derişimlerine karşı diğer divalan katyonların tek dozları embriyolara uygulandıında;

Çizelge16. Magnezyum 5, 50, 500, 5000 µmol/L iken sıra ile + Cd (15 µmol/L)

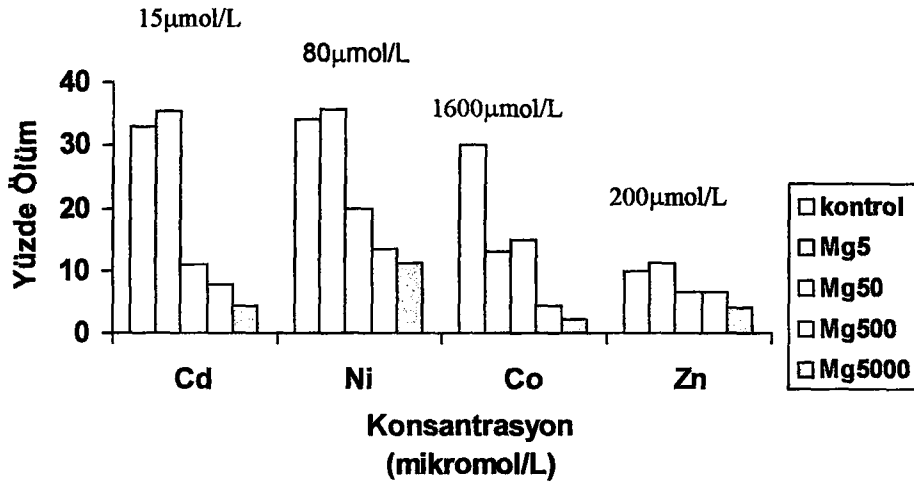
+Ni (80 µmol/L)

+Co (1600 µmol/L)

+Zn (200 µmol/L)

derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal , Ölüm değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	30	100	-	-
Cd+Mg5	45	42.10	22.20	35.5
Cd+Mg50	45	57.76	22.20	11
Cd+Mg500	45	82.2	9.96	7.7
Cd+Mg5000	45	80	15.5	4.4
Kontrol	30	96.67	3.3	-
Ni+Mg5	30	-	64.4	35.53
Ni+Mg50	30	2.2	75.5	20.00
Ni+Mg500	30	-	86.6	13.4
Ni+Mg5000	30	-	88.9	11.13
Kontrol	30	100	-	-
Co+Mg5	46	-	86.9	12.9
Co+Mg50	45	-	85.13	14.8
Co+Mg500	48	-	95.5	4.46
Co+Mg5000	51	-	97.92	2.08
Kontrol	30	100	-	-
Zn+Mg5	45	-	88.8	11.13
Zn+Mg50	45	-	93.45	6.55
Zn+Mg500	45	-	93.3	6.6
Zn+Mg5000	47	-	96.1	3.9



Şekil 28. Magnezyum 5, 50, 500, 5000 µmol/L iken sıra ile + Cd (15 µmol/L)
+ Ni (80 µmol/L)
+ Co (1600 µmol/L)
+Zn (200 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, Anormal , Ölüm değerleri.

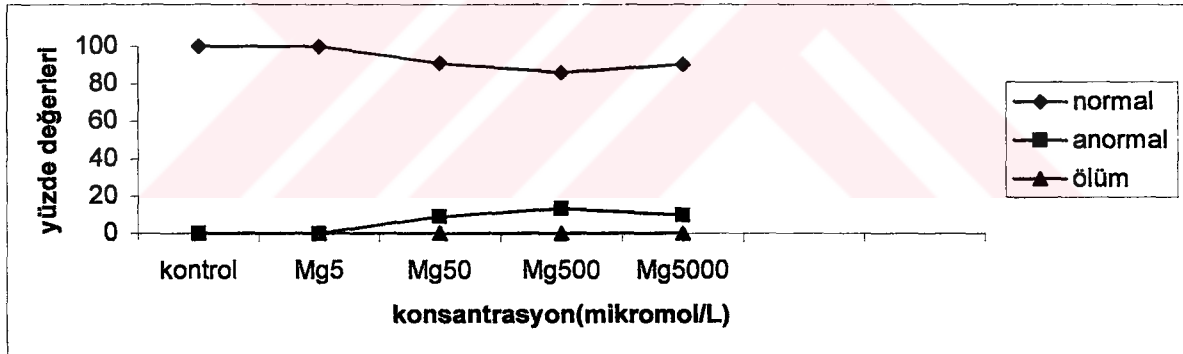
Çizelge 16 (Şekil 28) değerlendirilecek olursa; Mg'un 5, 50, 500 ve 5000 µmol/L derişimleri ile Kadmiyum, nikel, kobalt ve çinko'nun sabit derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % ölüm değerleri magnezyum derişimi arttıkça azalmıştır.

3.d. Zn sabit(40µg/L)+Cd (15),Ni(80),Co(1600)µmol/L sabit+Mg5-50-500-5000µmol/L uygulandığında;

3.d.1 Çinko (sabit)+ Cd (sabit) + Mg'un artan derişimlerine maruz bırakıldığında;

Çizelge 17. Çinko (40 µg/L)+ Cd (15 µmol/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* iribaşlarında görülen %Normal, %Anormal ve % Ölüm ve ±SE değerleri.

Kon.(µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	30	100±0.0	-	-
Mg5	30	100±0.00	-	-
Mg50	30	70±5.77	30±5.77	-
Mg500	31	86.20±4.26	13.46±4.37	-
Mg5000	32	90.3±0.30	9.69±0.30	-



Şekil 29. Çinko (40µg/L)+ Cd (15µmol/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* iribaşlarında görülen %Normal,anormal,ölüm değerleri.

Çizelge 17 (Şekil 29) verileri değerlendirildiğinde;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge17.a. Çinko (40 µg/L)+ Kadmiyum (15 µmol/L)+ Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		N.S	$X^2:54$ <i>d</i>	$X^2:12$ <i>a</i>	N.S
Mg5			$X^2:54$ <i>d</i>	$X^2:12$ <i>a</i>	N.S
Mg50				$X^2:30$ <i>c</i>	$X^2:43$ <i>d</i>
Mg500					N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Zn (sabit)+Cd (sabit)+ Mg'un farklı derişimleri karşılaştırıldığında; Mg 5 ve 5000 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, Mg 50 ($p<0.0001$) ve Mg 500 µmol/L'ün istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), **Mg 5** µmol/L ile diğer derişimler karşılaştırıldığında; Mg 5000 µmol/L ile istatistiksel olarak anlamsız, Mg 50 ($p<0.0001$) ve Mg 500 µmol/L ($p<0.05$) ile istatistiksel olarak anlamlı, **Mg 50** µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (Mg 500 $p<0.001$), Mg 5000 µmol/L ($p<0.0001$) ve **Mg 500** ile **Mg 5000** µmol/L karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

b. % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge17.b. Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		N.S	$X^2:160$ <i>d</i>	$X^2:71$ <i>d</i>	$X^2:49$ <i>d</i>
Mg5			$X^2:160$ <i>d</i>	$X^2:71$ <i>d</i>	$X^2:49$ <i>d</i>
Mg50				$X^2:186$ <i>d</i>	$X^2:279$ <i>d</i>
Mg500					$X^2:33$ <i>c</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Zn (sabit)+Cd (sabit)+ Mg'un farklı derişimleri karşılaştırıldığında Mg 5 µmol/L ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği (p<0.0001), Mg 5 ve 50 µmol/L ile diğer derişimler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.0001), Mg 500 ile Mg 5000 µmol/L arasında da istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.001) saptanmıştır.

c. % ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 17.c. Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		N.S	N.S	N.S	N.S
Mg5			N.S	N.S	N.S
Mg50				N.S	N.S
Mg500					N.S

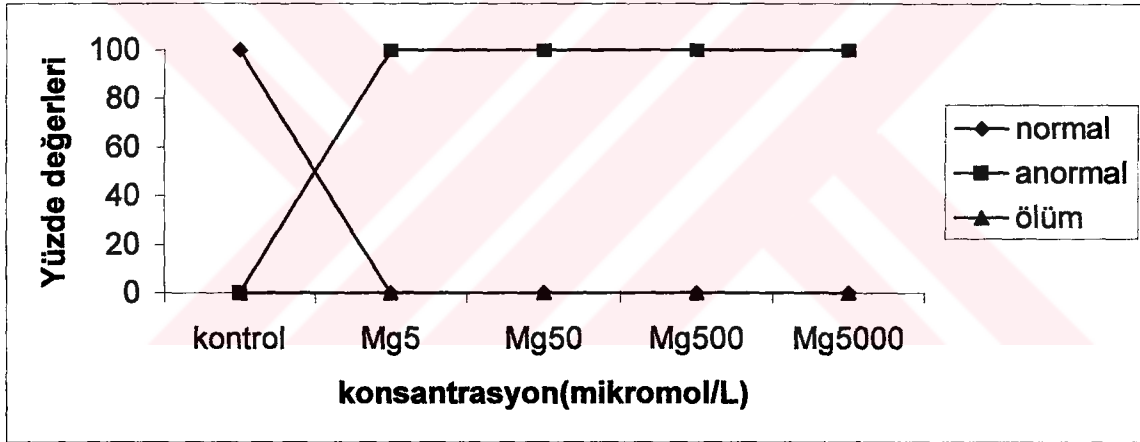
Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrolle ve Zn+Cd+Mg'un farklı derişimleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır

3.d.2 Çinko (sabit)+ Ni (sabit) +Mg'un artan derişimlerine maruz bırakıldığında;

Çizelge18. Çinko (40 µg/L)+Ni (80 µmol/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, %Anormal , % Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	30	100±0.00	-	-
Mg5	30	-	100±0.00	-
Mg50	30	-	100±0.00	-
Mg500	30	-	100±0.00	-
Mg5000	34	-	100±0.00	-



Şekil 30. Çinko(40 µg/L)+Ni (80µmol/L) + Mg (5-50-500-5000 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal,%Anormal , % Ölüm değerleri.

Çizelge 18 (Şekil 30) verileri değerlendirildiğinde;

a.% Normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 18.a. Çinko (40 µg/L)+ Nikel (80 µmol/L)+ Magnezyum 5-50-500-5000 µ mol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>
Mg5			<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
Mg50				<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
Mg500					<i>N.S</i>

Ko.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrolle diğer derişimler karşılaştırıldığında; Mg 5- 50- 500- 5000 µmol/L 'de (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, Mg 5- 50- 500- 5000 µmol/L derişimlerin kendi aralarında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

b. Çinko (sabit)+ Nikel (sabit)+magnezyum' un değişen derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 18.b. Çinko (40 µg/L)+Nikel (80 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>
Mg5			<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
Mg50				<i>N.S</i>	<i>N.S</i>
Mg500					<i>N.S</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile diğer derişimler karşılaştırıldığında; (Mg 5- 50- 500- 5000 µmol/L) istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001) ve Mg 5- 50- 500- 5000 µmol/L'ün kendi aralarında karşılaştırılmalarında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

c. Çinko sabit+ Nikel sabit+ Magnezyum' un değişen derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % Ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge18.c. Çinko (40µg/L)+Nikel(80 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		N.S	N.S	N.S	N.S
Mg5			N.S	N.S	N.S
Mg50				N.S	N.S
Mg500					N.S

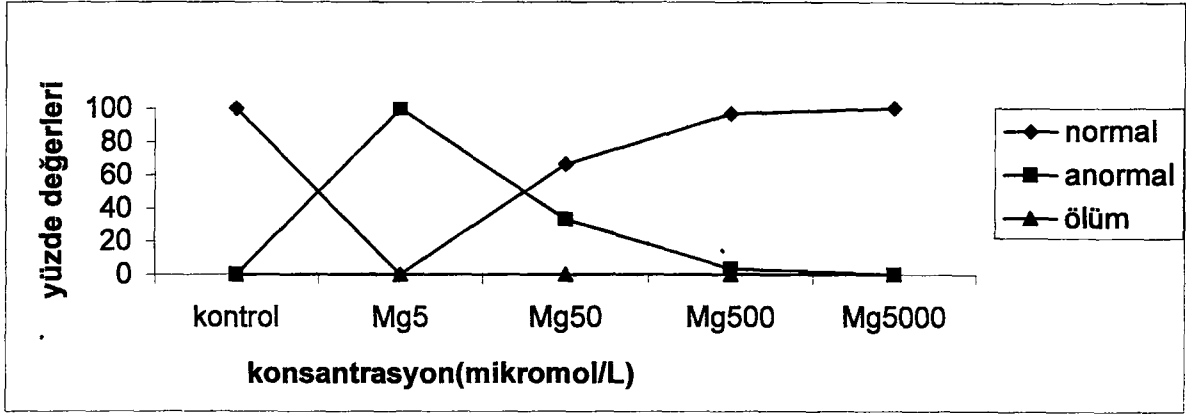
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol, Mg5, Mg50, Mg500, Mg5000 µmol/L derişimlerine maruz bırakılan embriyo grupları, % ölüm açısından analiz edildiğinde kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

3.d.3. Zn sabit+ Co sabit+ Mg' un artan derişimlerine maruz bırakıldığında;

Çizelge19. Çinko (40 µg/L)+ Co(1600 µmol/L) + Mg (5, 50, 500, 5000 µmol/L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal,%Anormal ,% Ölüm ortalamaları ve±SE değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	30	100±0.00	-	-
Mg5	32	-	100±0.00	-
Mg50	30	66.6±3.33	33.3±3.33	-
Mg500	30	96.6±3.33	3.3±3.33	-
Mg5000	30	100±0.00	-	-



Şekil 31. Çinko (40 µg/L)+ Co (1600 µmol/L) + Mg (5, 50, 500,5000 µmol/L)'un değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal,%Anormal , % Ölüm değerleri.

Çizelge 19 (Şekil 31) verileri değerlendirildiğinde;

a. Kontrol grubu ile magnezyum' un 5- 50- 500- 5000 µmol/L derişimlerinin % Normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge19.a. Çinko (40 µg/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:59$ <i>d</i>	N.S	N.S
Mg5			$\chi^2:330$ <i>d</i>	$\chi^2:480$ <i>d</i>	$\chi^2:500$ <i>d</i>
Mg50				$\chi^2:48$ <i>d</i>	$\chi^2:59$ <i>d</i>
Mg500					N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu, diğer gruplarla karşılaştırıldığında Mg 5, Mg 50 µmol/L ile ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, Mg 500 ve Mg 5000 µmol/L ile istatistiksel olarak anlamlı olmadığı;

Mg 5 µmol/L ile diğer derişimler karşılaştırıldığında; Mg 50, Mg 500, Mg 5000 µmol/L ile ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **Mg 50 µmol/L** ile diğer derişimler karşılaştırıldığında; Mg 500, Mg 5000 µmol/L derişimlerinde ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **Mg 500 ile Mg 5000 µmol/L** derişimlerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

b. Kontrolle Mg 5, 50- 500- 5000 µmol/L derişimlerinin %Anormal değerlerinin istatistiksel analizi yapıldığında;

Çizelge19.b. Çinko (40 µg/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrole ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		$\chi^2:500$ <i>d</i>	$\chi^2:170$ <i>d</i>	$\chi^2:20$ <i>c</i>	$\chi^2:16$ <i>b</i>
Mg5			$\chi^2:219$ <i>d</i>	$\chi^2:462$ <i>d</i>	$\chi^2:469$ <i>d</i>
Mg50				$\chi^2:135$ <i>d</i>	$\chi^2:141$ <i>d</i>
Mg500					$\chi^2:10$ <i>a</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemli, a= p<0.05, b= p<0.01, c= p<0.001, d=p<0.0001

Kontrolle tüm derişimlerin anlamlı (Mg 5, Mg 50 µmol/L (p<0.0001) Mg 500 µmol/L (p<0.001), Mg 5000 µmol/L (p<0.01) olduğu; **Mg 5** µmol/L ile diğer derişimler karşılaştırıldığında; Mg 50, Mg 500, Mg 5000 µmol/L ile (p<0.0001) anlamlı olduğu; **Mg 50** µmol/L ile diğer derişimler karşılaştırıldığında; Mg 500- Mg 5000 µmol/L arasında (p<0.0001) anlamlılık olduğu ve **Mg 500** µmol/L ile **Mg 5000** µmol/L karşılaştırıldığında aralarında anlamlılık olduğu (p<0.05) saptanmıştır.

c.Kontrolle Mg 5- 50- 500- 5000 µmol/L derişimleri arasında % ölüm değerleri analizi yapıldığında;

Çizelge 19.c. Çinko (40 µg/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Magnezyum 5-50-500-5000 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrole ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		N.S	N.S	$\chi^2:14$ <i>b</i>	N.S
Mg5			N.S	$\chi^2:14$ <i>b</i>	N.S
Mg50				$\chi^2:14$ <i>b</i>	N.S
Mg500					N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemli, a= p<0.05, b= p<0.01, c= p<0.001, d=p<0.0001

Kontrol grubu ve diğer gruplar karşılaştırıldığında, sadece Mg 500 µmol/L ile anlamlı (p<0.01), 5-50-5000 µmol/L derişimlerine maruz bırakılan embriyo gruplarında istatistiksel analiz yapıldığında, aralarında anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

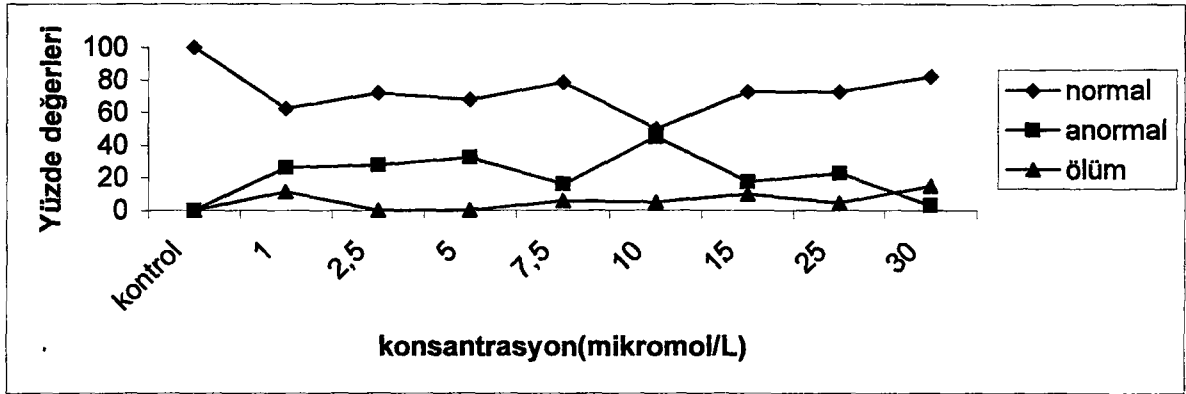
4. aşamada;

Bu aşamada invitro fertilizasyon ile elde edilen embriyolar kullanılmıştır.

4.a.1. Zn sabit (40 µg/L)+ Cd (5, 10, 20, 30 µmol/L) olduğunda;

Çizelge 20. Zn (40 µg/L) +Cd (1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve± SE değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	30	100±0.00	-	-
1	43	62.45±4.18	26.28±4.36	11.37±0.73
2.5	36	72±2.44	27.92±2.47	-
5	40	67.77±4.0	32.2±4.02	-
7.5	51	78.33±1.67	15.83±2.20	5.83±3.63
10	60	50±1.58	45±1.58	5±2.24
15	51	72.81±4.22	17.45±2.57	9.74±1.84
25	52	72.78±0.70	22.9±4.94	4.43±4.43
30	60	82±2.00	3±1.22	15±2.74



Şekil.32. Zn (40 µg/L) +Cd (1, 2.5, 5, 7.5, 10,15, 20, 30 µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 20 (Şekil 32) verileri analiz edildiğinde;

a. Çinko sabit + kadmiyumun gittikçe artan derişimlerine maruz bırakıldığında *Xenopus* embriyolarında % Normal değerlerinin istatistiksel analizi;

Çizelge 20.a. Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum'un 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 25, 30 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	1	2.5	5	7.5	10	15	25	30
Kontrol		$\chi^2:69$ d	$\chi^2:37$ d	$\chi^2:49$ d	$\chi^2:22$ c	$\chi^2:125$ d	$\chi^2:36$ d	$\chi^2:41$ d	$\chi^2:17$ b
1			$\chi^2:15$ b	$\chi^2:11$ a	$\chi^2:23$ c	$\chi^2:17$ b	$\chi^2:15$ b	$\chi^2:10$ a	$\chi^2:35$ d
2.5				N.S	N.S	$\chi^2:36$ d	N.S	N.S	N.S
5					$\chi^2:10$ a	$\chi^2:26$ c	N.S	N.S	$\chi^2:15$ b
7.5						$\chi^2:53$ d	$\chi^2:53$ d	N.S	N.S
10							$\chi^2:66$ d	$\chi^2:47$ d	$\chi^2:103$ d
15								N.S	$\chi^2:9.92$ a
25									N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemli, a= $p < 0.05$, b= $p < 0.01$, c= $p < 0.001$, d= $p < 0.0001$

Kontrol grubu ile diğer derişimlere maruz bırakılmış embriyo grubu karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (7.5 ($p<0.001$), 30 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$), ($p<0.0001$), **Cd 1 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (2.5, 10, 15 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$), 5, 25 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.05$), 7.5 ($p<0.001$), 30 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$), **Cd 2.5 $\mu\text{mol/L}$** , diğer derişimler karşılaştırıldığında, 10 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, **Cd 5 $\mu\text{mol/L}$** , diğer derişimler karşılaştırıldığında;15, 25 $\mu\text{mol/L}$ derişimlerde, istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (7.5 ($p<0.05$),10 ($p<0.001$), 30 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$), **Cd 7.5 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimler karşılaştırıldığında, 10, 15 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, **Cd 10 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **Cd 15 $\mu\text{mol/L}$** ; diğer derişimler karşılaştırıldığında, 25 $\mu\text{mol/L}$ ile istatistiksel olarak anlamsız, 30 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), **Cd 25 $\mu\text{mol/L}$** ve 30 $\mu\text{mol/L}$ arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

b. Çinko (sabit) + kadmiyum' un gittikçe artan derişimlerine maruz bırakıldığında *Xenopus* embriyolarında % anormal değerlerinin istatistiksel analizi;

Çizelge 20.b. Çinko (40 $\mu\text{g/L}$)+Kadmiyum'un 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 25, 30 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. ($\mu\text{mol/L}$)	Kontrol	1	2.5	5	7.5	10	15	25	30
Kontrol		$X^2:126$ <i>d</i>	$X^2:136$ <i>d</i>	$X^2:156$ <i>d</i>	$X^2:82$ <i>d</i>	$X^2:225$ <i>d</i>	$X^2:85$ <i>d</i>	$X^2:129$ <i>d</i>	$X^2:15$ <i>b</i>
1			$X^2:16$ <i>b</i>	$X^2:19$ <i>c</i>	$X^2:49$ <i>d</i>	$X^2:47$ <i>d</i>	$X^2:44$ <i>d</i>	$X^2:36$ <i>d</i>	$X^2:289$ <i>d</i>
2.5				<i>N.S</i>	$X^2:44$ <i>d</i>	$X^2:37$ <i>d</i>	$X^2:45$ <i>d</i>	$X^2:9.94a$	$X^2:314$ <i>d</i>
5					$X^2:69$ <i>d</i>	$X^2:24$ <i>c</i>	$X^2:102$ <i>d</i>	$X^2:16$ <i>b</i>	$X^2:338$ <i>d</i>

Çizelge20.b. (Devam) Çinko (40 µg/L)+Kadmium'un 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 25, 30 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

7.5						$\chi^2:91$ <i>d</i>	$\chi^2:16$ <i>c</i>	$\chi^2:18.8$ <i>c</i>	$\chi^2:51$ <i>d</i>
10							$\chi^2:276$ <i>d</i>	$\chi^2:137$ <i>d</i>	$\chi^2:196$ <i>d</i>
15								$\chi^2:60$ <i>d</i>	$\chi^2:58$ <i>d</i>
25									$\chi^2:102$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrolle diğer derişimler karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde (30 µmol/L ($p<0.01$), $p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, **Cd 1 µmol/L**; diğer derişimler karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (2.5 ($p<0.01$), 5 µmol/L ($p<0.001$), ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, **Cd 2.5 µmol/L**; diğer derişimler karşılaştırıldığında 5 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (2.5 ($p<0.05$), $p<0.0001$), **Cd 5 µmol/L**; diğer derişimler karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (10 µmol/L ($p<0.001$), 25 ($p<0.01$), $p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, **Cd 7.5 µmol/L**; diğer derişimler karşılaştırıldığında tüm derişimlerde (10, 30 µmol/L ($p<0.0001$) ve 15, 25 µmol/L ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı, **Cd 10 µmol/L**, diğer derişimler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **Cd 15 µmol/L**, diğer derişimler karşılaştırıldığında tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **Cd 25 µmol/L**; diğer derişimler karşılaştırıldığında, Cd 30 µmol/L ($p<0.0001$)'ün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

c.Çinko sabit + kadmiyumun gittikçe artan derişimlerine maruz bırakıldığında *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerlerinin istatistiksel analizi;

Çizelge 20.c. Çinko (40 µg/L)+Kadmiyum'un 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 25, 30 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	1	2.5	5	7.5	10	15	25	30
Kontrol		$\chi^2:58$ <i>d</i>	N.S	N.S	$\chi^2:22$ <i>c</i>	$\chi^2:25$ <i>c</i>	$\chi^2:46$ <i>d</i>	$\chi^2:14$ <i>b</i>	$\chi^2:75$ <i>d</i>
1			N.S	N.S	$\chi^2:14.8$ <i>b</i>	$\chi^2:10$ <i>a</i>	N.S	N.S	$\chi^2:12.6$ <i>a</i>
2.5				N.S	$\chi^2:22.5$ <i>c</i>	$\chi^2:25$ <i>c</i>	$\chi^2:46$ <i>d</i>	$\chi^2:14$ <i>b</i>	$\chi^2:75$ <i>d</i>
5					$\chi^2:22.5$ <i>c</i>	$\chi^2:25$ <i>c</i>	$\chi^2:46$ <i>d</i>	$\chi^2:14$ <i>b</i>	$\chi^2:75$ <i>d</i>
7.5						$\chi^2:17.5$ <i>b</i>	$\chi^2:19$ <i>c</i>	N.S	$\chi^2:47$ <i>d</i>
10							$\chi^2:23$ <i>c</i>	$\chi^2:14$ <i>b</i>	$\chi^2:37$ <i>d</i>
15								N.S	$\chi^2:24$ <i>c</i>
25									$\chi^2:60$ <i>c</i>

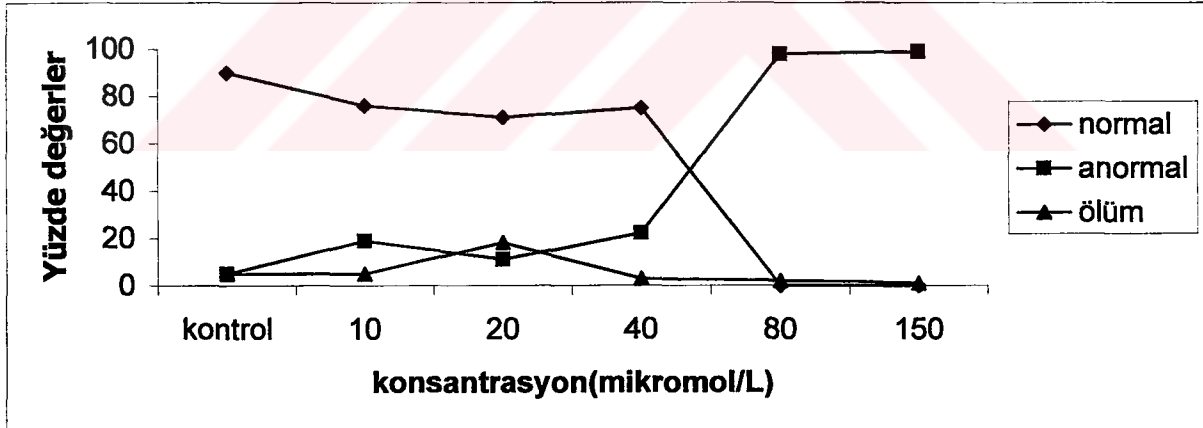
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrolde; 2.5, 5 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (1, 15, 30 µmol/L ($p<0.0001$), 7.5, 10 µmol/L ($p<0.001$) 25 µmol/L ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı, **1 µmol/L;** diğer derişimler karşılaştırıldığında 2.5, 5, 15, 25 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (10, 30 µmol/L ($p<0.05$), 7.5 µmol/L ($p<0.01$), **2.5 µmol/L;** diğer derişimler karşılaştırıldığında, 5 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (2.5 ($p<0.01$), 7.5, 10 ($p<0.001$), 30 µmol/L ($p<0.0001$), **5 µmol/L;** diğer derişimler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (25 ($p<0.01$), 7.5, 10 ($p<0.001$), 15, 30 µmol/L ($p<0.0001$), **7.5 µmol/L,** diğer derişimler karşılaştırıldığında, 25 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (10 ($p<0.01$) 15($p<0.001$), 30 µmol/L ($p<0.0001$), **10 µmol/L,** diğer derişimler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (15 ($p<0.001$), 25 ($p<0.01$), 30 ($p<0.0001$), **15 µmol/L;** diğer derişimler karşılaştırıldığında, 25 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 30 µmol/L ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı, ve **25 µmol/L' le 30 µmol/L' ün** karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

4.a.2 Zn sabit (40µg/L)+ Ni (10, 20, 40, 80, 150 µmol/L) iken;

Çizelge 21. Zn(40µg/L) sabit+ Ni(10,20,40,80,150µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve±SE değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	100	90±0.00	5±0.00	5±0.00
10	100	76±1.00	19±1.87	5±2.24
20	100	71±1.00	11±1.00	18±2.00
40	100	75±1.58	22±1.22	3±2.00
80	100	-	98±1.22	2±1.22
150	100	-	99±1.00	1±1.00



Şekil 33. Zn (40 µg/L) sabit+ Ni (10, 20, 40, 80, 150 µmol/L)'in farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 21 (Şekil 33) değerleri analiz edildiğinde;

a. Çinko (sabit)+ Nikel' in farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 21.a. Çinko (40µg/L) sabit+ Nikel'in 10, 20, 40, 80, 150 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan Xenopus laevis embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons.(µmol/L)	Kontrol	10	20	40	80	150
Kontrol		N.S	X ² :20 c	X ² :13 a	X ² :400 d	X ² :450 d
10			N.S	N.S	X ² :380 d	X ² :380 d
20				N.S	X ² :355 d	X ² :355 d
40					X ² :375 d	X ² :375 d
80						N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile nikelin farklı derişimleri karşılaştırıldığında; 10 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde (40 (p<0.05), 20 µmol/L (p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, Ni 10 µmol/L; diğer derişimler karşılaştırıldığında, 20, 40 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (80, 50 µmol/L (p<0.0001), 20 µmol/L; diğer derişimler karşılaştırıldığında, 40 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 40 µmol/L, diğer derişimler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001) ve 80 µmol/L, diğer derişimler karşılaştırıldığında, 150 µmol/L'ün istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır.

b. Çinko (sabit) +nikelin farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % Anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 21.b. Çinko (40 µg/L) sabit+ Nikel'in 10, 20, 40, 80, 150 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons.(µmol/L)	Kontrol	10	20	40	80	150
Kontrol		$\chi^2:51$ <i>d</i>	$\chi^2:16$ <i>b</i>	$\chi^2:65$ <i>d</i>	$\chi^2:441$ <i>b</i>	$\chi^2:451$ <i>d</i>
10			$\chi^2:45$ <i>d</i>	<i>N.S</i>	$\chi^2:319$ <i>d</i>	$\chi^2:328$ <i>d</i>
20				$\chi^2:294$ <i>d</i>	$\chi^2:386$ <i>d</i>	$\chi^2:396$ <i>d</i>
40					$\chi^2:304$ <i>d</i>	$\chi^2:396$ <i>d</i>
80						<i>N.S</i>

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L,N.S= Önemli, a= p<0.05, b= p<0.01, c= p<0.001, d=p<0.0001

Kontrol grubu ile nikelin farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyo grubu karşılaştırıldığında; tüm derişimlerde (20, 80 µmol/L (p<0.01), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, Ni 10 µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 40 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 20, 80, 150 µmol/L istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 20 µmol/L ve 40 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), 80 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 150 µmol/L ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

c. Çinko sabit+ nikelin farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % Ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 21.c. Çinko (40 µg/L) sabit+Nikel'in 10, 20, 40, 80, 150 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	10	20	40	80	150
Kontrol		X ² :20 <i>c</i>	X ² :185 <i>d</i>	X ² :20 <i>c</i>	X ² :15 <i>b</i>	X ² :20 <i>c</i>
10			X ² :85 <i>d</i>	X ² :20 <i>c</i>	X ² :20 <i>c</i>	X ² :25 <i>c</i>
20				X ² :66 <i>d</i>	X ² :72 <i>d</i>	X ² :81 <i>d</i>
40					N.S	X ² :15 <i>b</i>
80						X ² :10 <i>a</i>

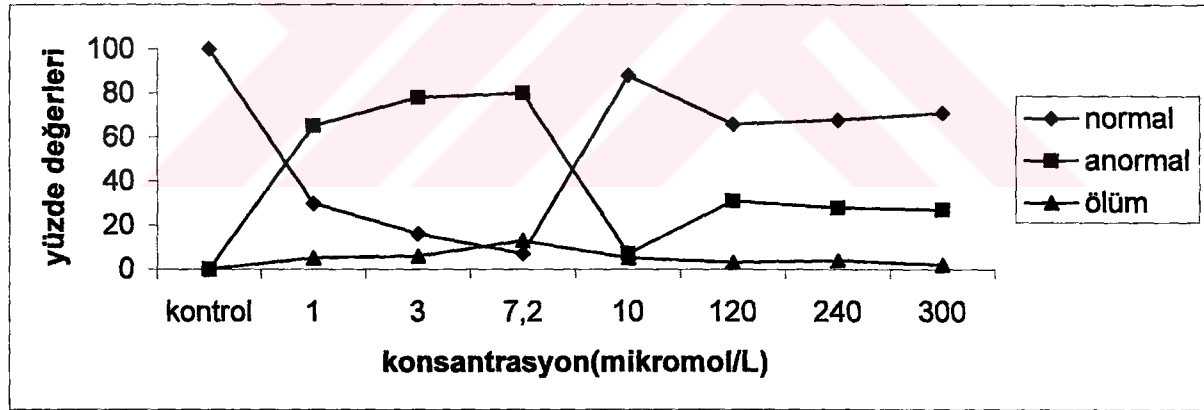
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile nikelin farklı derişimlerine maruz bırakılan embriyo grubu karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (10, 40, 150 µmol/L (p<0.001), 80 (p<0.01), 20 µmol/L (p<0.0001), **Ni 10 µmol/L;** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 20 (p<0.0001) ve 40, 80, 150 µmol/L (p<0.001)'de istatistiksel olarak anlamlı, **20 µmol/L;** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **40 µmol/L;** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 80 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 10, 20, 150 µmol/L istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **80 µmol/L,** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.05) saptanmıştır.

4.a3. Zn sabit (40µg/L)+ Co(1, 5, 10, 120, 180, 300µmol/L) iken;

Çizelge 22. Zn (40µg/L) + Co (1, 3, 7.2, ,120, 240, 300 µmol/L)'ın farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal, Anormal ve ölüm değerleri.

Kons. (µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	50	100±0.00	-	-
1	100	30±2.24	65±2.24	5±1.58
3	100	16±1.87	78±1.22	6±1.87
7.2	100	7±1.22	80±2.24	13±2.55
10	100	88±1.22	7±1.22	5±0.00
120	100	66±2.45	31±1.87	3±1.22
240	100	68±2.00	28±2.55	4±1.87
300	100	71±1.00	27±1.22	2±1.22



Şekil 34. Zn(40µg/L) + Co(1,3,7.2,10,120,240,300µmol/L)'ın farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında %Normal,Anormal ve ölüm değerleri.

Çizelge 22 (Şekil 34) verileri analiz edildiğinde;

a. Çinko sabit (40 µg/L)+ kobalt' in değişen derişimlerine maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % normal değerlerinin istatistiksel analizinde,

Çizelge 22.a. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	1	3	7.2	10	120	240	300
Kontrol		X ² :246 d	X ² :353 d	X ² :432 d	N.S	X ² :59 d	X ² :52 b	X ² :42 d
1			X ² :36 d	X ² :88 d	X ² :590 d	X ² :236 d	X ² :253 d	X ² :213 d
3				X ² :27 c	X ² :295 d	X ² :190 d	X ² :199 d	X ² :213 d
7.2					X ² :373 d	X ² :264 d	X ² :273 d	X ² :288 d
10						X ² :37 d	X ² :32 c	X ² :21 c
120							N.S	N.S
240								N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrolle, kobalt derişimlerinin karşılaştırılmasında; 10 µmol/L' le istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (240 µmol/L (p<0.01), p<0.0001), **1 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), **3 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde (7.2 µmol/L (p<0.001), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, **7.2 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (120 µmol/L (p<0.0001), 240, 300 µmol/L (p<0.001), **120 µmol/L**; 240 µmol/L diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır.

b. Çinko sabit+ Kobalt' in artan derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % Anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 22.b. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	1	3	7.2	10	120	240	300
Kontrol		X ² :32 <i>c</i>	X ² :390 <i>d</i>	X ² :400 <i>d</i>	X ² :35 <i>d</i>	X ² :155 <i>d</i>	X ² :140 <i>b</i>	X ² :135 <i>d</i>
1			X ² :13 <i>b</i>	X ² :16 <i>b</i>	X ² :259 <i>d</i>	X ² :90 <i>d</i>	X ² :107 <i>d</i>	X ² :112 <i>d</i>
3				N.S	X ² :323 <i>d</i>	X ² :142 <i>d</i>	X ² :161 <i>d</i>	X ² :166 <i>d</i>
7.2					X ² :333 <i>d</i>	X ² :150 <i>d</i>	X ² :171 <i>d</i>	X ² :176 <i>d</i>
10						X ² :455 <i>d</i>	X ² :14 <i>b</i>	X ² :80 <i>d</i>
120							X ² :14 <i>b</i>	N.S
240								

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrolle, kobalt derişimleri karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (240 (p<0.01),1 µmol/L (p<0.001), p<0.0001), **1 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (3, 7.2 µmol/L (p<0.01), p<0.0001), **3 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 7.2 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **7.2 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **10 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (240 µmol/L (p<0.01), p<0.0001), **120 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 240 µmol/L (p<0.01) istatistiksel olarak anlamlı, 300 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, **240 ve 300 µmol/L** arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

c. Çinko sabit+ Kobalt'ın artan derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 22.c. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 1, 3, 7.2, 10, 120, 240, 300 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. µmol/L)	Kontrol	1	3	7.2	10	120	240	300
Kontrol		X ² :25 c	X ² :30 c	X ² :65 d	X ² :25 c	X ² :15 b	X ² :20 c	X ² :10 a
1			X ² :10 a	X ² :27 c	X ² :10 a	N.S	N.S	N.S
3				X ² :23 c	X ² :15 b	N.S	N.S	X ² :10 a
7.2					X ² :90 d	X ² :45 d	X ² :47 d	X ² :50 d
10						X ² :10 a	X ² :15 b	X ² :15 b
120							X ² :15 b	X ² :15 b
240								X ² :15 b

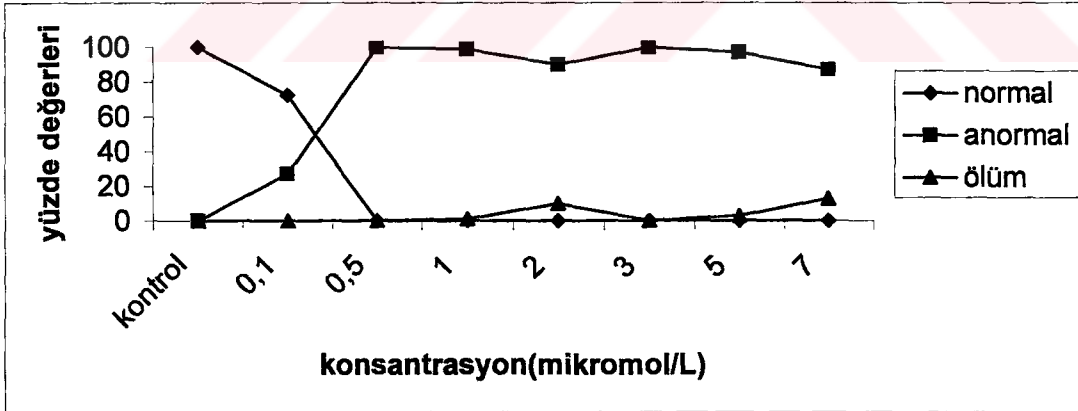
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L), N.S= Önemsiz, a= p<0.05, b= p<0.01, c= p<0.001, d=p<0.0001

Kontrolle kobalt derişimleri karşılaştırıldığında ; tüm derişimlerde (1, 3, 10, 240 µmol/L (p<0.001), 7.2 µmol/L (p<0.0001), 20 µmol/L (p<0.01), 300 µmol/L (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı, **1 µmol/L**, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle (3, 10 µmol/L (p<0.05), 7.2 µmol/L (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamsız, **3 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 12, 240 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (300 (p<0.05), 10 (p<0.01), 7.2 µmol/L (p<0.001), **7.2 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p<0.0001), **10 µmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (120 µmol/L (p<0.05) , p<0.01), **120 µmol/L**, **240 ile 300 µmol/L** karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.01) saptanmıştır.

4.a.4. Zn sabit (40 µg/L)+ Co (0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L) iken;

Çizelge 23. Zn(40µg/L)+ Co (0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L)'ın çeşitli derişimleri 96 saat uygulandığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm ve ±SE değerleri.

Kons.(mmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	50	100±0.00	-	-
0.1	26	73	26.9	-
	20	75	25	-
	26	69.23	30.77	-
0.1	72	72.4±1.69	27.3±1.70	-
0.5	77	-	100±0.00	-
1	100	-	99±1.00	1±1.00
2	100	-	90±1.58	10±2.74
3	100	-	100±0.00	-
5	100	-	97±1.22	3±1.22
7	100	-	87±4.90	13±4.90
9	100	-	28±1.41	72±1.41



Şekil 35. Zn (40 µg/L)+ Co (0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L)'ın çeşitli derişimleri 96 saat uygulandığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

Çizelge 23 (Şekil 35) verileri analiz edildiğinde;

a. % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 23.a. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons. (mmol/L)	Kontrol	0.1	0.5	1	2	3	5	7	9
Kontrol		X ² :35 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>
0.1			X ² :367 <i>d</i>	X ² :507 <i>d</i>	X ² :367 <i>d</i>	X ² :367 <i>d</i>	X ² :367 <i>d</i>	X ² :367 <i>d</i>	X ² :367 <i>d</i>
0.5				N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
1					N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
2						N.S	N.S	N.S	N.S
3							N.S	N.S	N.S
5								N.S	N.S
7									N.S

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile ve 0.1 mmol/L kobalt verilen deney grupları birbirleri ve diğer deney grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.0001) , 0.5, 1, 2, 3, 5, 7 mmol/L birbirleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

b. % Anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 23.b. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (milimol/L)	Kontrol	0.1	0.5	1	2	3	5	7	9
Kontrol		X ² :132 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :495 <i>d</i>	X ² :450 <i>d</i>	X ² :500 <i>d</i>	X ² :485 <i>d</i>	X ² :435 <i>d</i>	X ² :140 <i>d</i>
0.1			X ² :271 <i>d</i>	X ² :266 <i>d</i>	X ² :225 <i>d</i>	X ² :271 <i>d</i>	X ² :257 <i>d</i>	X ² :211 <i>d</i>	N.S
0.5				N.S	N.S	N.S	N.S	X ² :17 <i>b</i>	X ² :259 <i>d</i>
1					N.S	N.S	N.S	X ² :13.7 <i>b</i>	X ² :254 <i>d</i>

Çizelge 23.b. (Devam) Çinko (40µg/L)+Kobalt'ın 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

2						<i>N.S</i>	<i>N.S</i>	$\chi^2:11.4$ <i>a</i>	$\chi^2:214$ <i>d</i>
3							$\chi^2:20$ <i>c</i>	$\chi^2:13.2$ <i>b</i>	$\chi^2:259$ <i>d</i>
5						.		<i>N.S</i>	$\chi^2:245$ <i>d</i>
7									$\chi^2:200$ <i>d</i>

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),K:N.S= Önemsiz,*a*= $p<0.05$,*b*= $p<0.01$,*c*= $p<0.001$,*d*= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile Zn+Co derişimleri verilen deney grupları karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **0.1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 9 mmol/L' le istatistiksel olarak anlamsız diğer derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **0.5mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 1, 2, 3, 5 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (7 ($p<0.01$), 9 mmol/L $p<0.0001$), **1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 2, 3, 5 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (7 ($p<0.01$), 9 ($p<0.0001$), **2 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında 3, 5, mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (7 ($p<0.05$), 9 mmol/L ($p<0.0001$), **3 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (5 ($p<0.001$), 7 ($p<0.01$), 9 mmol/L ($p<0.0001$); **5 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 7 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 9 mmol/L istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **7 mmol/L**; 9 mmol/L' le karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık ($p<0.0001$) olduğu saptanmıştır.

c. % Ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 23.c. Çinko (40 µg/L)+Kobalt'ın 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (mmol/L)	Kontrol	0.1	0.5	1	2	3	5	7	9
Kontrol		N.S	N.S	N.S	X ² :50 d	N.S	X ² :15 b	X ² :65 d	X ² :360 d
0.1			N.S	N.S	X ² :50 d	N.S	X ² :15 b	X ² :65 d	X ² :360 d
0.5				N.S	X ² :50 d	N.S	X ² :15 b	X ² :65 d	X ² :360 d
1					X ² :50 d	N.S	X ² :10 a	X ² :55 d	X ² :350 d
2						N.S	X ² :15 b	X ² :30 c	X ² :269 d
3							X ² :15 b	X ² :65 d	X ² :360 d
5								X ² :40 d	X ² :331 d
7									X ² :247 d

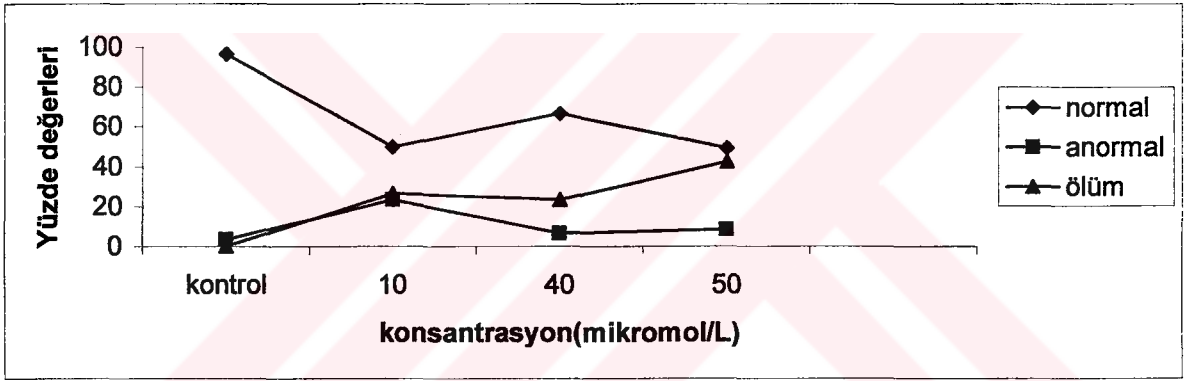
Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemli, a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile Zn+Co derişimleri verilen deney grupları karşılaştırıldığında; 0.1, 0.5, 1, 3 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (5 (p<0.01), 2, 7, 9 mmol/L (p<0.0001), **0.1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 5 (p<0.01), 2, 7, 9 mmol/L (p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, **0.5 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 1, 3 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (5 mmol/L (p<0.01), p<0.0001), **1 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 3 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (5 mmol/L (p<0.05) , p<0.0001), **2 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 3 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (5 (p<0.01), 7 (p<0.001), 9 mmol/L (p<0.0001), **3 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimler (5 mmol/L (p<0.01), p<0.0001) istatistiksel olarak anlamlı, **5 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 7 ve 9 mmol/L istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), **7 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, 9 mmol/L ile istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001) olduğu saptanmıştır.

4.a.5. Zn sabit+ Mg (10, 40, 50 mmol/L) iken;

Çizelge 24. Çinko sabit (40µg/L)+ Magnezyum 10, 40, 50 mmol/L 'ye 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm oranları.

Kons.(mmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	30	96.6±3.3	3.3±3.33	0±0.00
10	60	50±0.00	23.3±1.22	26.6±1.22
40	60	66.8±1.58	6.6±1.1	26.6±1.22
50	44	49.3±1.22	8.3±1.22	42.3±2.44



Şekil 36. Çinko sabit(40µg/L)+ Magnezyum 10, 40, 50 mmol/L 'ye 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriolarında %Normal, Anormal, Ölüm oranları.

Çizelge 24 (Şekil 36) verileri değerlendirildiğinde;

a. Çinko (40 µg/L) sabit + Magnezyum' un farklı derişimlerine (10, 40, 50 mmol/L) maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal değerlerinin istatistiksel analizi;

Çizelge 24.a. Çinko sabit+ Magnezyum'un farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Normal değerlerinin istatistiksel analizi.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	10	40	50
K		$\chi^2:117$ d	$\chi^2:50$ d	$\chi^2:120$ d
10			$\chi^2:29.5$ c	N.S
40				$\chi^2:23$ c

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrolle diğer derişimler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.0001$), **10 mmol/L**; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, **40 mmol/L** ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı, **50 mmol/L** istatistiksel olarak anlamsız, **40 mmol/L ve 50 mmol/L** karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

b.Çinko (40 µg/L) sabit + magnezyum' un farklı derişimlerine (10 ,40, 50 mmol/L) maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Anormal değerlerinin istatistiksel analizi;

Çizelge 24.b. Çinko sabit+ magnezyum'un farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Anormal değerlerinin istatistiksel analizi.

Kons. (mmol/L)	Kontrol	10	40	50
K		$\chi^2:22.5$ c	N.S	N.S
10			$\chi^2:61$ d	$\chi^2:52$ d
40				N.S

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrolle diğer derişimler karşılaştırıldığında; 10 mmol/L istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$), diğer derişimler istatistiksel olarak anlamsız, **10 mmol/L**; diğer derişimler karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$), **40 ve 50 mmol/L** karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

c. Zn (40 µg/L) sabit+ magnezyumun farklı derişimlerine (10, 40, 50 mmol/L) maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerlerinin istatistiksel analizi

Çizelge24.c. Çinko sabit+magnezyum'un farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerlerinin istatistiksel analizi.

Kons. (mmol/L)	Kontrol	10	40	50
K		$x^2:10$ a	$x^2:40$ d	$x^2:50$ d
10			N.S	$x^2:53$ d
40				$x^2:64$ d

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

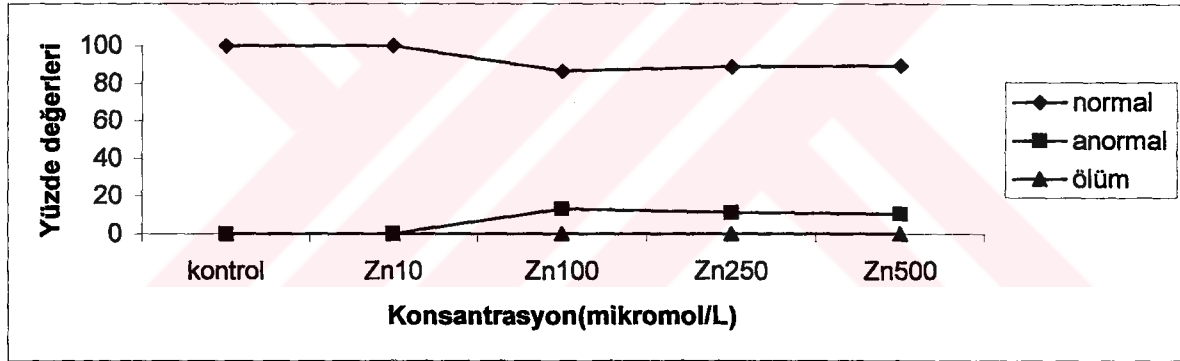
Kontrol grubu ile Zn(sabit)+Mg'un değişen derişimlerine maruz bırakılan embriyo grubu karşılaştırılırsa; istatistiksel olarak anlamlı olduğu (10 ($p<0.05$), 40, 50 mmol/L ($p<0.0001$), **10 mmol/L** diğer derişimlerle karşılaştırıldığında; 40 mmol/L istatistiksel olarak anlamsız, 50 mmol/L ($p<0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı, **40 mmol/L ile 50 mmol/L** karşılaştırılırsa aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır.

4.b Mg sabit (40 mmol/L) +. Çinko'nun gittikçe artan derişimlerine karşı (10, 100, 250, 500 µmol/L)+ diğer divalan katyonların seçilen tek dozları uygulandığında;

4.b.1. Mg(sabit) +Cd(sabit) +Zn (10-100-250-500 µmol/L olduğunda;

Çizelge 25. Magnezyum(40mmol/L)+Cd (15µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)' nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal,%Anormal ve % Ölüm değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	30	100±0.00	-	-
Zn10	30	100±0.00	-	-
Zn 100	30	86.6±6.67	13.3±6.67	-
Zn250	35	88.8±1.13	11.13±1.13	-
Zn500	35	89.47±1.43	10.49±1.40	-



Şekil 37. Magnezyum(40mmol/L)+Cd (15µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal,%Anormal ve % Ölüm değerleri.

Çizelge 25 (Şekil 37) verileri değerlendirildiğinde;

a. Kontrolle diğer derişimlerin %normal değerlerinin istatistiki analizinde;

Çizelge 25.a Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+ Çinko 10,100,250,500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons (µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		N.S	X ² :16 b	N.S	N.S
Zn10			X ² :16 b	N.S	N.S
Zn100				N.S	N.S
Zn250					N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemli, a= p<0.05, b= p<0.01, c= p<0.001, d=p<0.0001

Kontrol; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, Zn 10 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), Zn 100 ve 250 µmol/L, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0001), Zn 250 ve Zn 500 µmol/L arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptanmıştır.

b. % anormal değerlerinin karşılaştırılmasında;

Çizelge 25.b. Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons (µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		N.S	X ² :80 d	X ² :56 d	X ² :53 d
Zn10			X ² :80 d	X ² :56 d	X ² :53 d
Zn100				X ² :37 d	X ² :43 d
Zn250					N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),K:Kontrol,N.S=Önemli, a= p<0.05, b= p<0.01, c= p<0.001, d=p<0.0001

Kontrol; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, Zn 100 µmol/L istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01), diğer derişimler istatistiksel olarak anlamsız, Zn 10, diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, Zn 100 (p<0.01) istatistiksel olarak anlamlı, diğerleri istatistiksel olarak

anlamsız ve Zn 100 ile 250' nin karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

c.%Ölüm değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 25.c. Magnezyum (40 mmol/L)+Kadmiyum (15 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Ölüm.değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		N.S	N.S	N.S	N.S
Zn10			N.S	N.S	N.S
Zn100				N.S	N.S
Zn250					N.S

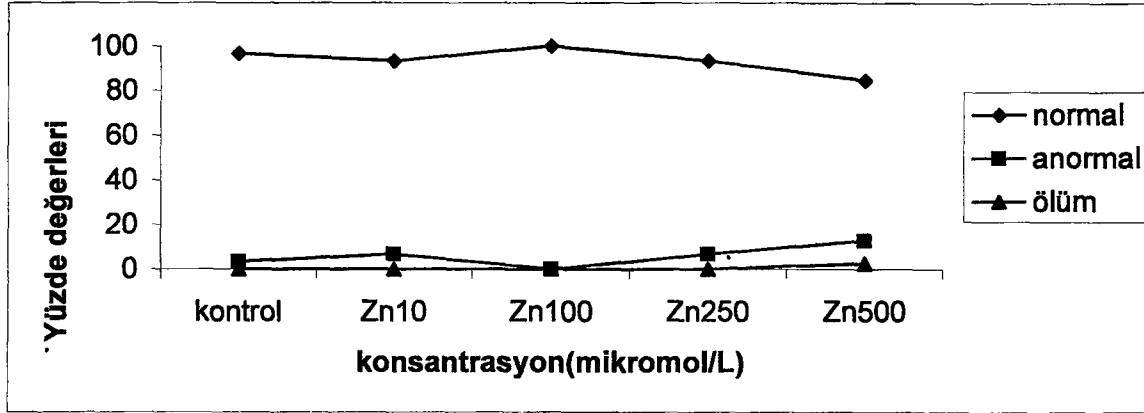
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrolle ve diğer derişimlerin kendi aralarındaki analizinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

4.b.2. Mg(sabit)+ Ni sabit+ Zn 10-100-250-500 µmol/L olduğunda;

Çizelge.26. Magnezyum(40mmol/L)+Ni (80µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal,%Anormal ve % Ölüm değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	% Normal	% Anormal	% Ölüm
Kontrol	30	96.67±3.33	3.3±3.33	
Zn10	30	93.3±6.67	6.6±6.67	0
Zn100	30	100±0.00	-	0
Zn 250	30	93.3±3.33	6.66±3.33	0
Zn500	39	84.6±0.00	12.7±2.57	2.5±2.50



Şekil 38. Magnezyum(40mmol/L)+Ni (80µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)' nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığıında *Xenopus laevis* embriyolarında %Normal, %Anormal ve % Ölüm değerleri.

Çizelge 26 (Şekil 38) verileri değerlendirildiğinde;

a. %Normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 26.a. Magnezyum (40 mmol/L)+Nikel (80 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		N.S	N.S	N.S	N.S
Zn10			N.S	N.S	N.S
Zn100				N.S	^{x²} :13 b
Zn250					N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L,N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Çizelge'ye göre ,Zn 100 ile Zn 500 µmol/L arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.01), diğer derişimlerin kontrolle ve kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

b. % Anormal değerlerinin karşılaştırılmasında;

Çizelge 26.b. Magnezyum (40 mmol/L)+ Nikel (80 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		X ² :25 c	X ² :20 c	X ² :10 a	X ² :41 d
Zn10			X ² :40 d	X ² :25 c	X ² :41 d
Zn100				X ² :68 d	X ² :30 c
Zn250					X ² :28 c

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile diğer gruptaki embriyolar karşılaştırıldığında tüm derişimlerde anlamlı olduğu (Zn 250 (p<0.05), Zn10, 100 (p<0.001), Zn 500 (p<0.0001), **Zn10 mikromol/L**, diğer gruplarla karşılaştırıldığında tüm gruplarla anlamlı olduğu (Zn 100, Zn 500 (p<0.0001),Zn 250 (p<0.001), **Zn100 mikromol/L**'nin, diğer gruplarla anlamlı olduğu (Zn250 (p<0.0001, Zn500 (p<0.001), **Zn 250 mikromol/L**, Zn 500 mikromol/L ile karşılaştırıldığında anlamlılık olduğu (p<0.001) saptanmıştır.

c.% ölüm oranlarının karşılaştırılmasında;

Çizelge 26.c. Magnezyum (40 mmol/L)+Nikel (80 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol		N.S	N.S	N.S	N.S
Zn10			N.S	N.S	N.S
Zn100				N.S	N.S
Zn250					N.S

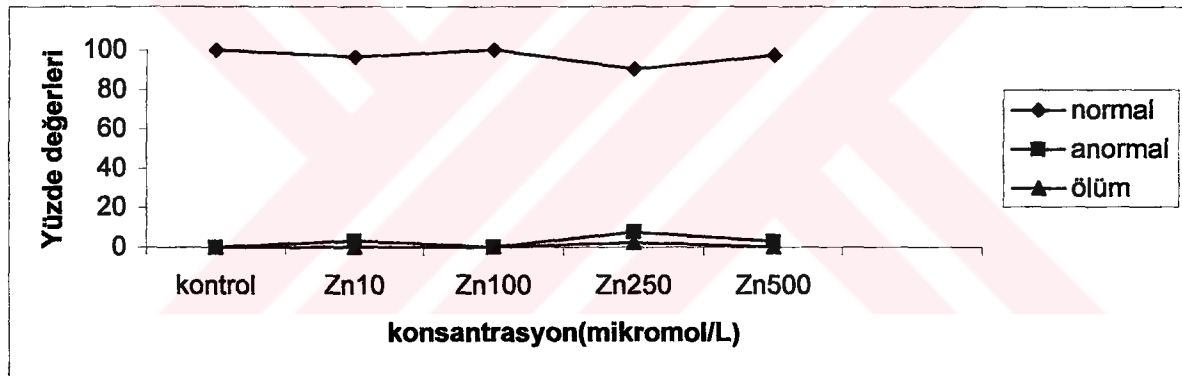
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrolle ve diğer derişimlerin kendi aralarında karşılaştırılmasında, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

4.b.3. Mg sabit+ Co sabit+ Zn 10, 100, 250, 500µmol/L iken;

Çizelge 27. Magnezyum(40mmol/L)+Co (1600µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriolarında % Normal,%Anormal ve % Ölüm değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Zn10	30	96.6±3.33	3.3±3.33	-
Zn100	37	100±0.00	-	-
Zn 250	40	90.1±2.20	7.49±0.20	2.37±2.37
Zn 500	32	97.2±2.80	2.76±2.77	-



Şekil 39. Magnezyum(40mmol/L)+Co (1600µmol/L) + Zn (10-100-250-500 µmol/L)'nun değişen derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriolarında % Normal,% Anormal ve % Ölüm değerleri.

Çizelge 27 (Şekil 39) verileri değerlendirildiğinde;

a. Magnezyum sabit+ kobalt sabit +Çinko' nun 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % normal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 27.a. Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Çinko 10,100,250,500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması

Kons (µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		N.S	N.S	N.S	N.S
Zn10			N.S	N.S	N.S
Zn100				N.S	N.S
Zn250					N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrolle ve diğer derişimlerin kendi aralarında karşılaştırmasında, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

b. Magnezyum sabit+ kobalt sabit +Çinko' nun 10, 100, 250, 500 µmol/L derişimlerine maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin istatistiksel analizinde;

Çizelge 27.b. Magnezyum (40 mmol/L)+ Kobalt (1600 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Anormal değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		X ² :20 c	N.S	X ² :38 d	X ² :16 b
Zn10			N.S	X ² :26 c	N.S
Zn100				X ² :38 d	X ² :16 b
Zn250					N.S

Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılmasında, Zn 100 mikromol/L ile anlamsız, diğer gruplarla anlamlı olduğu (p<0.01, p<0.001, p<0.0001), Zn 10 mikromol/L, diğer gruplarla karşılaştırıldığında,sadece Zn 250 mikromol/L ile anlamlı olduğu (p<0.001), Zn100 mikromol/L, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olduğu (p<0.01,p<0.0001),

Zn250 mikromol/L, Zn 500 mikromol/L ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlılık saptanmamıştır.

c.% ölüm oranlarının karşılaştırılmasında;

Çizelge 27.c. Magnezyum (40 mmol/L)+Kobalt (1600 µmol/L)+Çinko 10, 100, 250, 500 µmol/L konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriolarında % Ölüm değerlerinin kontrolle ve birbirleri ile karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Kontrol	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol		N.S	N.S	$\chi^2:14$ b	N.S
Zn10			N.S	$\chi^2:14$ b	N.S
Zn100				N.S	N.S
Zn250					N.S

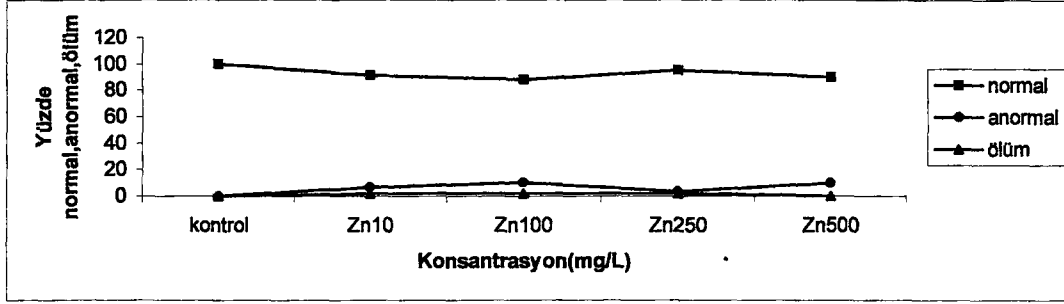
Kons.=Konsantrasyon(milimol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile deney grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece **kontrol ve Zn10 mikromol/L** gruplarının Zn 250 ile anlamlı olduğu($p<0.01$) saptanmıştır.

4.c. Mg (sabit)+ Zn 10- 100-250- 500 µmol/L iken;

Çizelge 28. Mg (40mmol/L) +Zn (10-100-250-500 µmol/L)' un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriolarında % Normal,Anormal,Ölüm değerleri

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	% Ölüm
Kontrol	30	100±0.00	-	-
Zn10	59	91.57±1.57	6.73±1.63	1.67±1.67
Zn100	59	87.97±4.76	10.26±3.11	1.73±1.73
Zn 250	58	95±2.89	3.3±1.67	1.67±1.67
Zn 500	60	90±2.89	10±2.89	-



Şekil 40. Mg(40mmol/L) +Zn (10-100-250-500µmol/L)'un farklı derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal,Anormal,Ölüm değerleri .

Çizelge 28 (Şekil 40) verileri analiz edildiğinde ;

a. % normal değerlerinin değerlerin kontrolle va birbiriyle karşılaştırılmasında ;

Çizelge 28.a. Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 mikromol/L)'un farklı konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Normal değerlerinin karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol	X ² :35 d	X ² :46 d	X ² :15 b	X ² :45 d
Zn10		N.S	X ² :10 a	N.S
Zn100			X ² :34 c	N.S
Zn250				X ² :21 c

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol, diğer gruplarla karşılaştırıldığında; tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (Zn 250 µmol/L (p<0.01), (p<0.0001), **Zn 10** µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, Zn 250 µmol/L (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamsız, **Zn 100** µmol/L; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, Zn 250 µmol/L istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), Zn 500 µmol/L istatistiksel olarak anlamsız ve **Zn 250 ile Zn 500** µmol/L arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu (p<0.001) saptanmıştır.

b. % anormal değerlerin karşılaştırılmasında ;

Çizelge 28.b. Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 mikromol/L)'un farklı konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Anormal, değerlerinin karşılaştırılması.

Kons.(μ mol/L)	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol	N.S	N.S	N.S	N.S
Zn10		N.S	N.S	N.S
Zn100			N.S	N.S
Zn250				N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemssiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Gerek kontrol grubu ile deney grubunun, gerek deney gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

c. % ölüm değerlerinin karşılaştırılmasında;

Çizelge 28.c. Mg (40 mmol/L) +Zn (10-100-250-500 mikromol/L)'un farklı konsantrasyonlarına 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerlerinin karşılaştırılması.

Kons.(μ mol/L)	Zn10	Zn100	Zn250	Zn500
Kontrol	N.S	N.S	N.S	N.S
Zn10		N.S	N.S	N.S
Zn100			N.S	N.S
Zn250				N.S

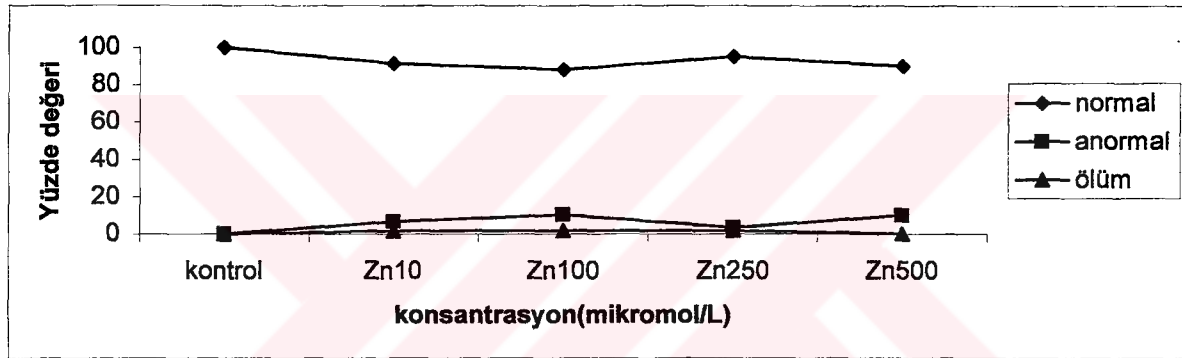
Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemssiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Gerek kontrol grubu ile deney grubunun, gerek deney gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

4.d. Zn (sabit) + Mg 5-50- 500- 5000 µmol/L iken;

Çizelge 29 Zn (40 µg/L)+ Mg (5-50-500-5000 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Normal, Anormal, Ölüm ve±S E değerleri.

Kons.(µmol/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%Anormal	%Ölüm
Kontrol	50	94±2.45	4±1.87	2±1.22
Mg5	100	90±1.58	1±1.00	9±1.87
Mg50	100	88±3.00	4±1.00	8±2.00
Mg500	100	90±2.74	7±2.00	3±2.00
Mg5000	100	96±1.00	2±1.22	2±1.22



Şekil 41. Zn (40 µg/L)+Mg (5-50-500-5000 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Normal,Anormal,Ölüm değerleri.

Çizelge 29 (Şekil 41) verileri değerlendirildiğinde;

a. % Normal değerleri analiz edildiğinde;

Çizelge 29.a. Zn (40 µg/L)+Mg(5-50-500-5000 µmol/L) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında %Normal değerlerinin karşılaştırılması.

Kons. (µmol/L)	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol	x ² :12.5 a	N.S	x ² :12.5 a	x ² :12.5 a
Mg5		N.S	N.S	N.S
Mg50			x ² :15 b	x ² :10 a
Mg500				x ² :22.5 c

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemli, a= p<0.05,b= p<0.01,c= p<0.001,d=p<0.0001

Kontrol grubu ile deney grubu karşılaştırıldığında; Mg 5000 $\mu\text{mol/L}$ istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler istatistiksel olarak anlamlı (Mg50, 500 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.05$), Mg 5 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$), **Mg 5 $\mu\text{mol/L}$; diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı (Mg 50, 5000 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.001$), Mg 500 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.0001$), **Mg 50 $\mu\text{mol/L}$** , diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimlerle istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) ve **Mg 500 ile Mg 5000 $\mu\text{mol/L}$ karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır.****

b. % anormal değerlerinin karşılaştırılmasında;

Çizelge 29b. Zn (40 $\mu\text{g/L}$)+Mg (5-50-500-5000 $\mu\text{mol/L}$) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Anormal değerlerinin karşılaştırılması.

Kons. ($\mu\text{mol/L}$)	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol	N.S	N.S	N.S	N.S
Mg5		N.S	N.S	N.S
Mg50			N.S	N.S
Mg500				N.S

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrolün deney grupları ile ve deney gruplarının kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

c.% ölüm değerleri analiz edildiğinde;

Çizelge 29.c. Zn (40 $\mu\text{g/L}$)+Mg (5-50-500-5000 $\mu\text{mol/L}$) derişimlerine 96 saat maruz bırakılan *Xenopus* embriyolarında % Ölüm değerleri.

Kons. ($\mu\text{mol/L}$)	Mg5	Mg50	Mg500	Mg5000
Kontrol	χ^2 :25 c	χ^2 :10 a	χ^2 :10 a	N.S
Mg5		χ^2 :21.6 c	χ^2 :40 d	χ^2 :31 c
Mg50			χ^2 :22.5 c	χ^2 :25 c
Mg500				χ^2 :10 a

Kons.=Konsantrasyon(mikromol/L),N.S= Önemsiz,a= $p<0.05$,b= $p<0.01$,c= $p<0.001$,d= $p<0.0001$

Kontrol grubu ile diğer derişimlerin karşılaştırılmasında; Mg 50 istatistiksel olarak anlamsız, diğer derişimler (Mg 5, 500, 5000 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı, **Mg 5** $\mu\text{mol/L}$ diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, tüm derişimler istatistiksel olarak anlamsız, **Mg 50**; $\mu\text{mol/L}$ diğer derişimlerle karşılaştırıldığında, Mg 500 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.01$), Mg 5000 $\mu\text{mol/L}$ ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı olduğu, **Mg 500 ve 5000'** $\mu\text{mol/L}$ ün karşılaştırılmasında; aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır.



4.e. Çinko 10-100-250-500 µmol/L +Ni, Cd, Co ve Mg' un seçilen tek derişimleri uygulandığında;

Çizelge. 30. Çinko 10-100-250-500 µmol/L olduğunda+ Ni 80µmol/L

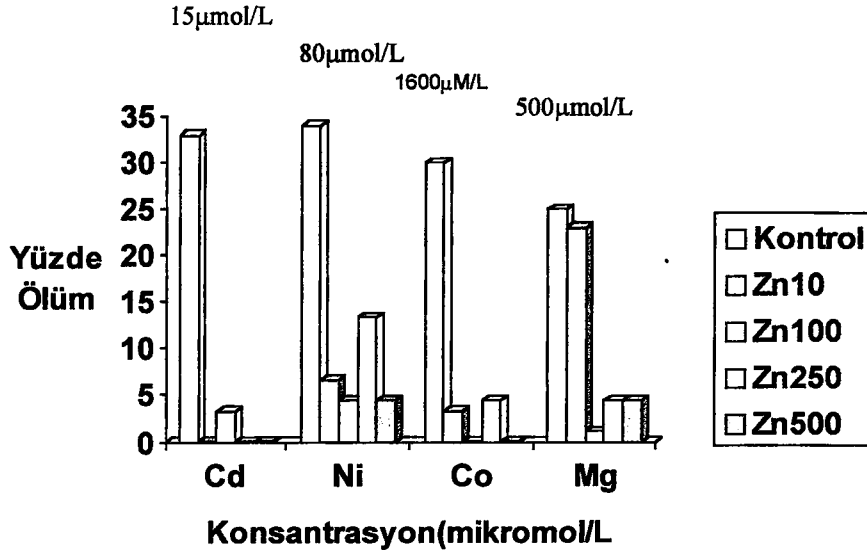
+ Cd 15 µmol/L

+Co 1600µmol/L

+Mg 500µmol/L derişimlerine 96 saat maruz

birakıldığında %Normal, Anormal ve Ölüm değerleri.

Kons. (µM/L)	Embriyo sayısı	%Normal	%anormal	%ölüm
Kontrol	30	100	-	-
Cd+Zn10	30	96.6	-	-
Cd+Zn100	31	96.6	3.3	3.3
Cd+Zn250	45	95.8	4.16	-
Cd+Zn 500	30	96.6	3.3	-
Kontrol	30	96.6	3.3	-
Ni+Zn10	45	-	93.3	6.6
Ni+Zn100	45	-	95.53	4.4
Ni+Zn250	45	-	86.6	13.3
Ni+Zn500	45	-	95.5	4.4
Kontrol	30	100	-	-
Co+Zn10	30	-	96.6	3.3
Co+Zn100	30	-	100	-
Co+Zn250	30	-	95.53	4.4
Co+Zn500	30	-	100	-
Kontrol	30	100	-	-
Mg+Zn10	45	69.93	6.6	23.3
Mg+Zn100	45	92.07	7.73	1.1
Mg+Zn250	45	91	6.6	4.4
Mg+Zn500	29	80	15.53	4.4



Şekil 42: Çinko 10-100-250-500 µmol/L olduğunda +Cd 15 µmol/L
+Ni 80 µmol/L
+Co 1600 µmol/L
+Mg500µmol/L

derişimlerine 96 saat maruz bırakıldığında %Normal, anormal ve Ölüm değerleri .

Çizelge 30 (Şekil 42) değerlendirildiğinde; Çinko'nun 10, 100, 250 ve 500 µmol/L derişimleri ile kadmiyum, nikel, kobalt ve magnezyum' un sabit derişimleri birlikte uygulandıklarında *Xenopus* embriyolarında yüzde ölüm oranı çinko derişimi arttıkça azalmıştır.

Pilot çalışma I'de Kontrol grubundaki serum çinko değeri: 1,852 µg/ml
Deney grubundaki serum çinko değeri 1,644 µg/ml olarak bulunmuştur.

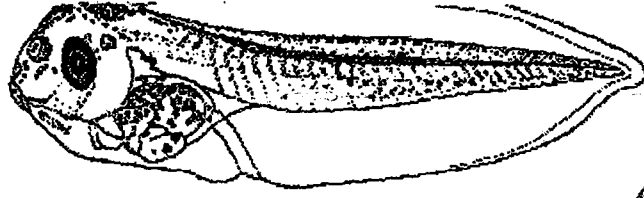
Bu değerle yaptığımız FETAX testinde elde ettiğimiz serum çinko değeri 100 mikrogram/L çinko'nun değeri olarak kabul edilmiştir. Bu derişime maruz bırakılan embriyoda gelişme 9.aşamada durmuştur, 4 günlük takip sonucunda ilk günkü sonuç değişmemiş yani embriyoların hepsi ölmüştür.

Pilot çalışma II'de Çinko+Lityum beraber uygulandığında *Xenopus* embriyoları kontrol embriyoları ile aynı seyri izlemiştir. Magnezyum +Lityum beraber uygulandığında ise sadece

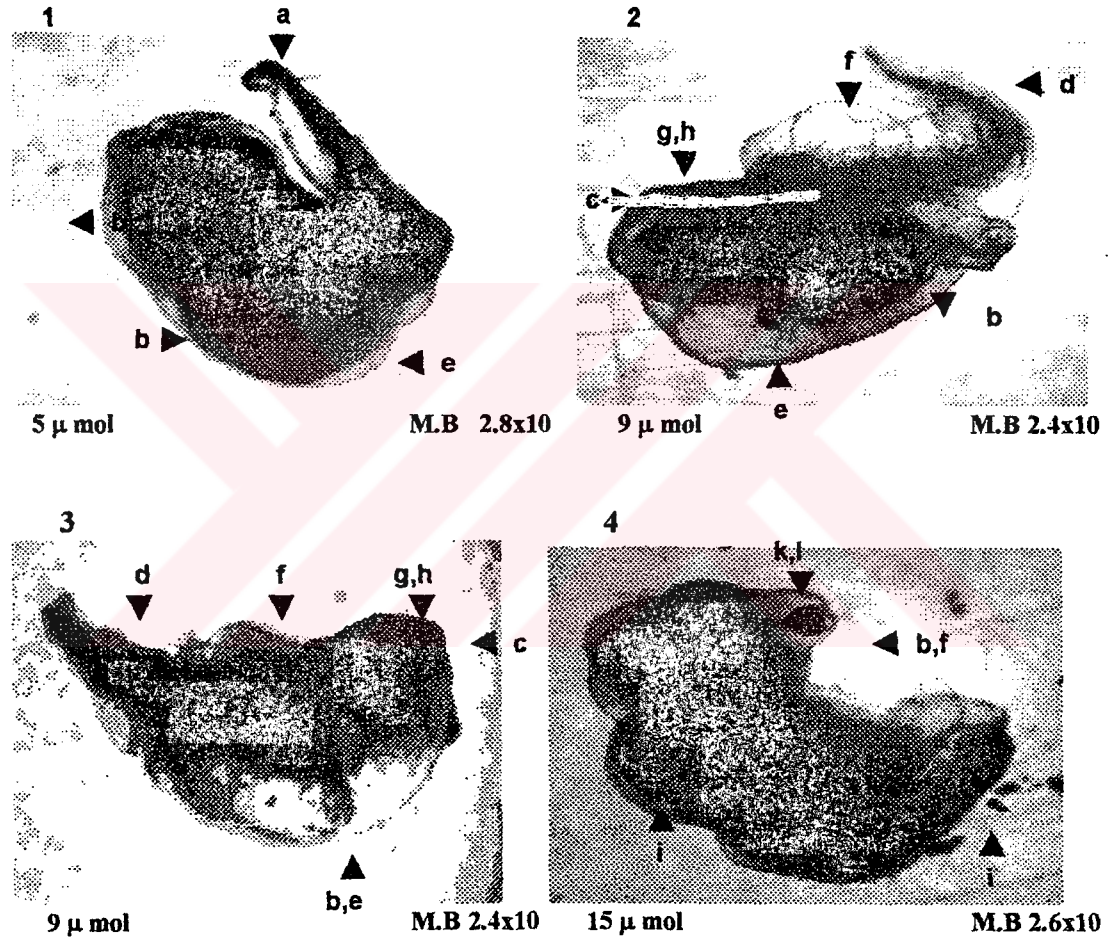
4x10⁻³M Lityum+0.1 mmol/L Mg'da dikkat çekici bir durum gelişmiştir. Elde edilen sonuç kontrole karşılaştırıldığında; kontrolde bu derişimde tüm embriyolar ölürken; deney grubunda %100 oranında anomali gözlenmiş ve ölüm oranı % 0 olmuştur.



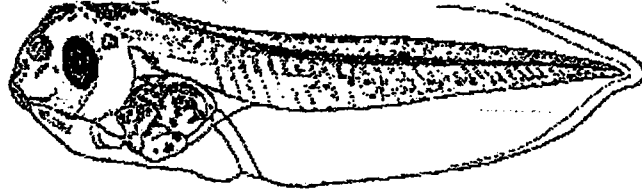
Çalışmamızda 96 saat çeşitli kimyasallara maruz bırakılan embriyolarda çeşitli anomaliler görülmüştür. Bunlar baş, göz, yolk, kuyruk anomalileridir (Şekil.43-105).



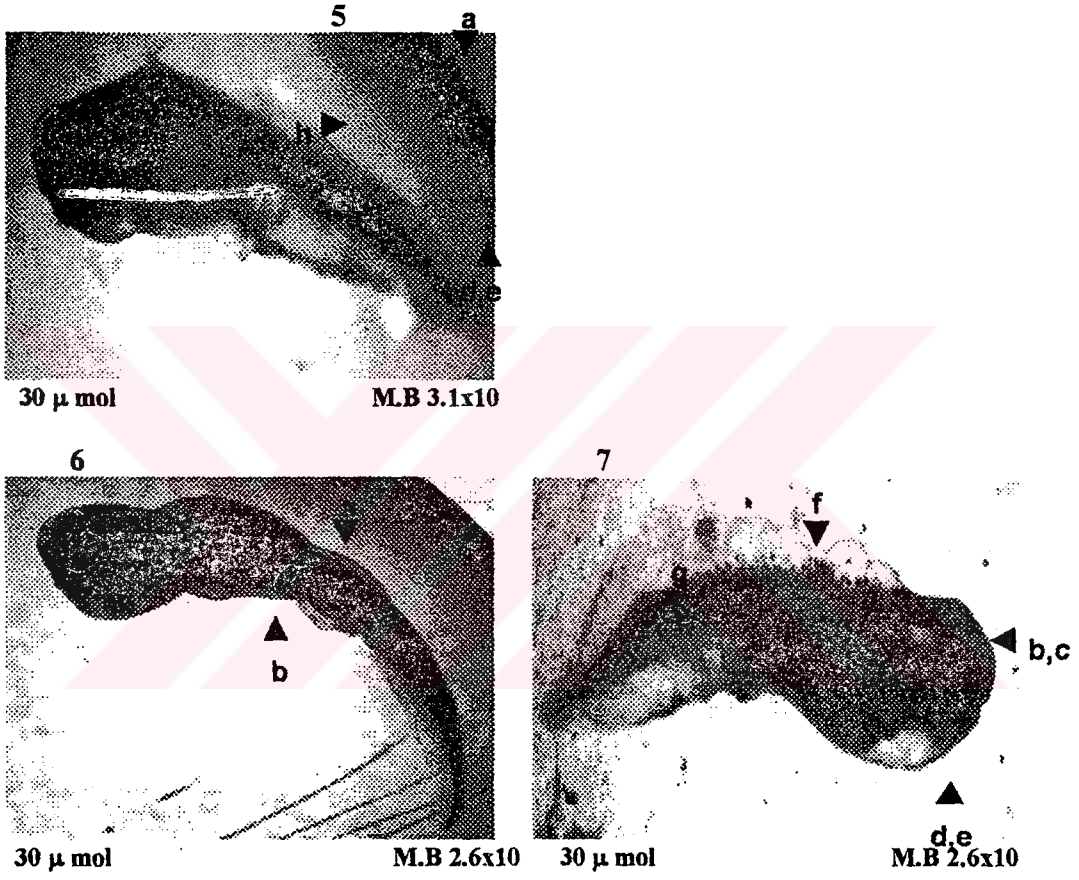
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



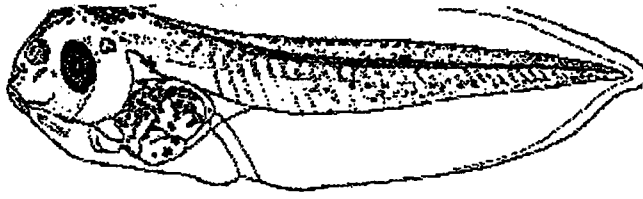
Şekil 43-46. Kadmiyum'a (5, 9, 15 µmol/L) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.Kıvrık kuyruk, b.yolk anomalisi, c.gözler ortada birleşmiş, d.kuyruk eğriliği, e.ödem, f. Bül, g.mikroftalmi, h.mikrosefali, i.çift kuyruk, k.gözler lateralde, l.göz yuvarlağı protrüzyona uğramış.



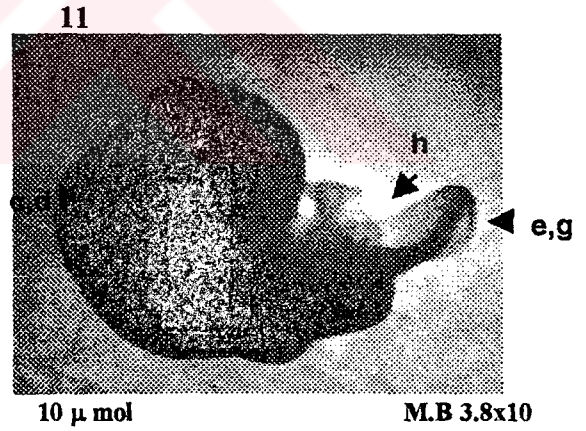
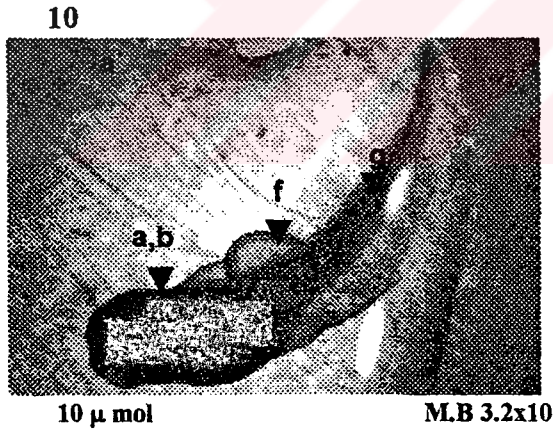
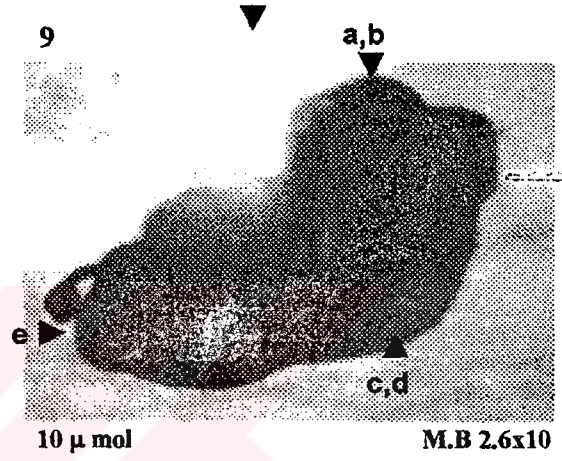
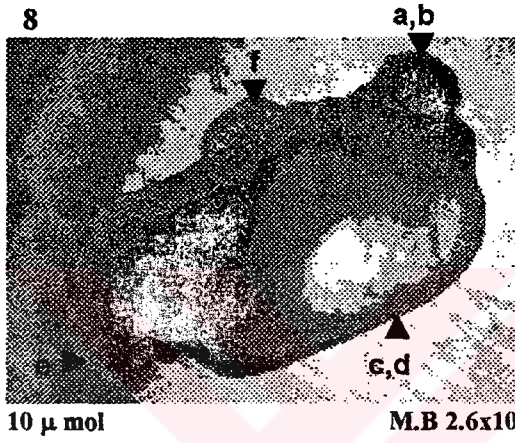
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



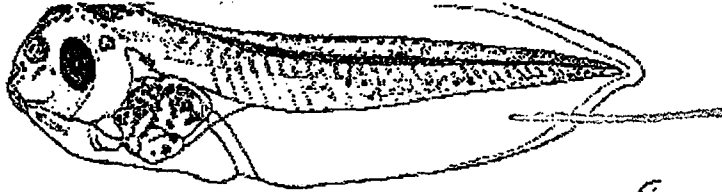
Şekil 47-49. Kadmiyum (30 µmol/L) + Magnezyum (40 mmol/L) 'a 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.somit büklümlenmesi, b.mikrosefali, c.mikroftalmi, d.ödem, e.yolk anomalisi, f.bül, g.kırık kuyruk, h. siklopiya.



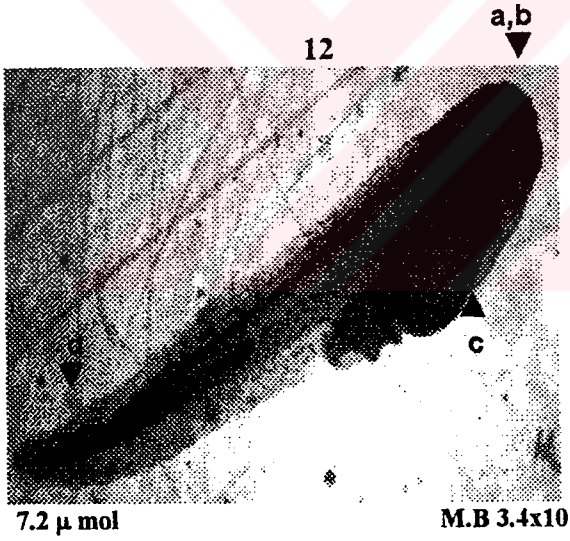
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



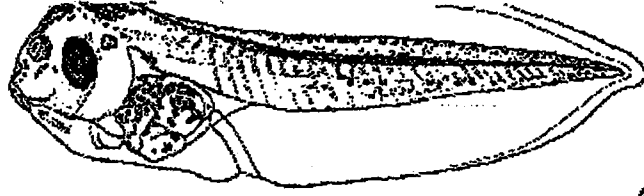
Şekil 50-53. Kadmiyum (10 μ mol/L) + Çinko (40 μ g/L)' ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.mikrosefali, b.mikroftalmi, c.ödem, d.yolk anomalisi, e.kuyruk supresyonu, f.bül, g.kuyruk eğriliği, h.somit bölünmesi.



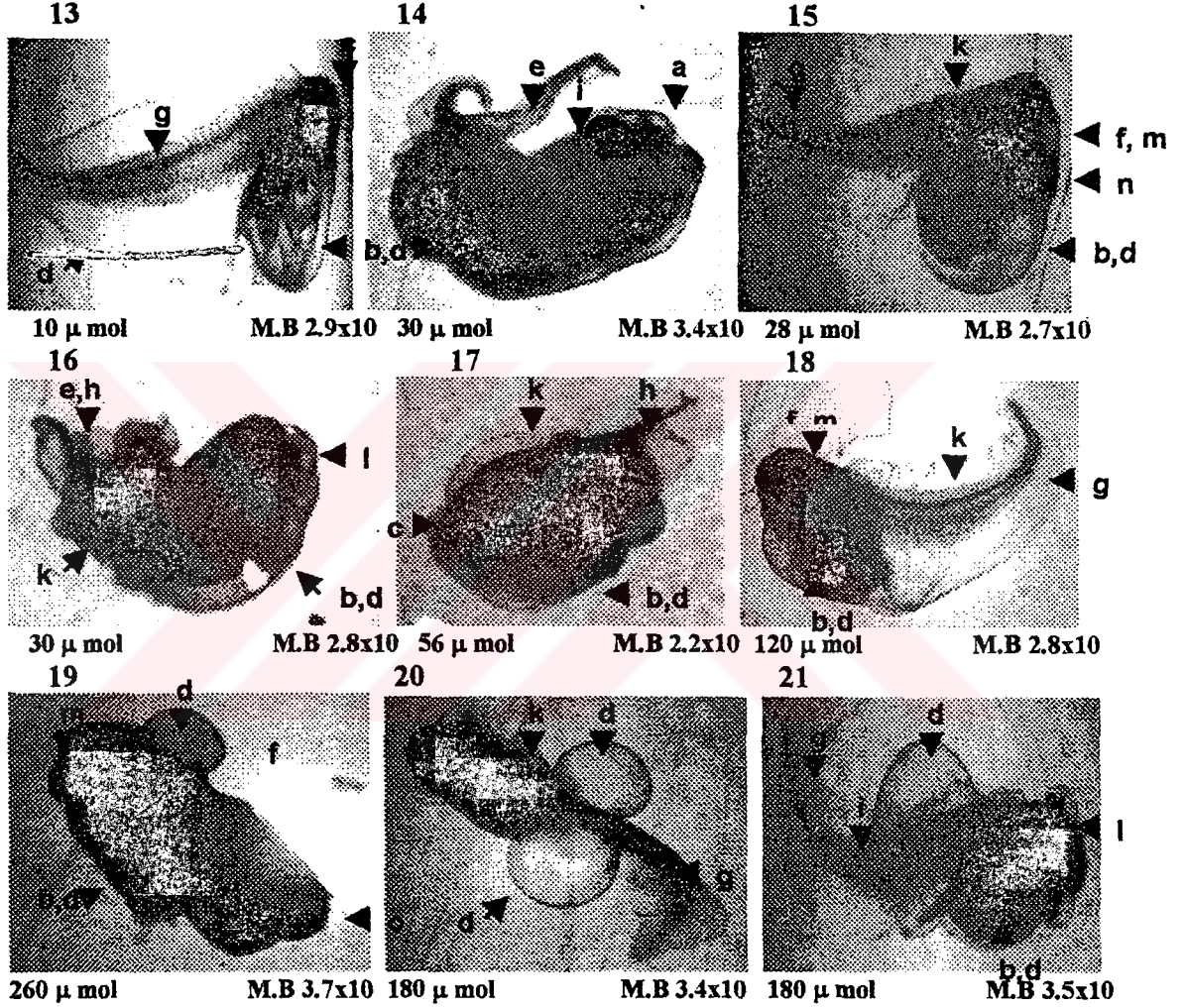
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



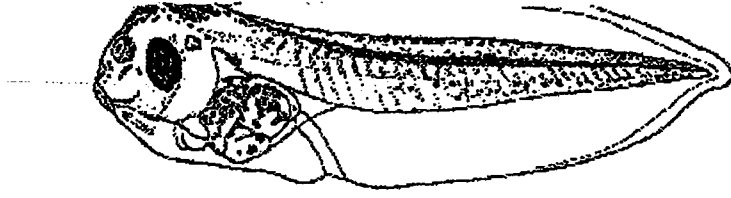
Şekil 54. Cd (7.2 µmol/L) + Mg 40 mmol/L)+ Zn (40 µg/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.mikroftalmi, b.mikrosefali, c.yolk anomalisi, d.kuyruk eğriliği.



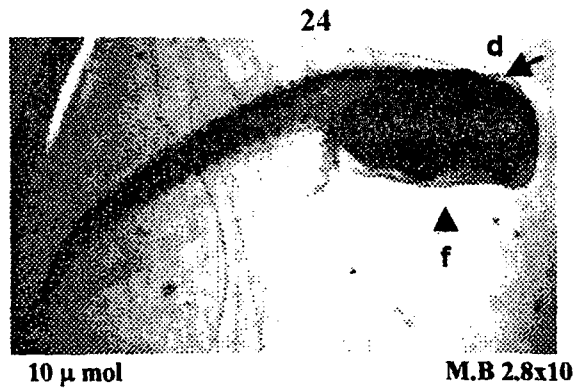
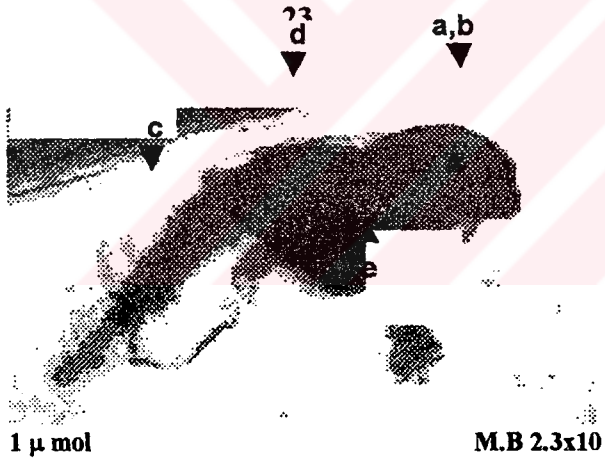
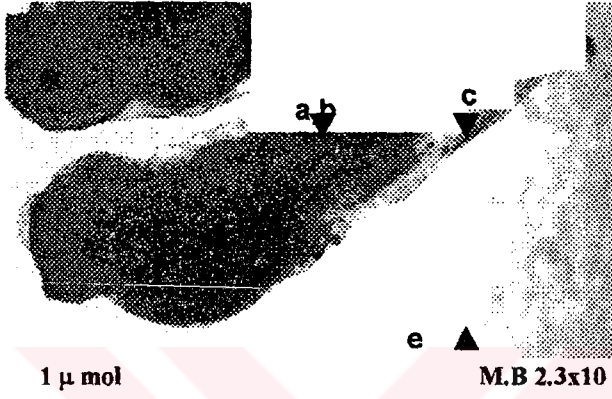
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



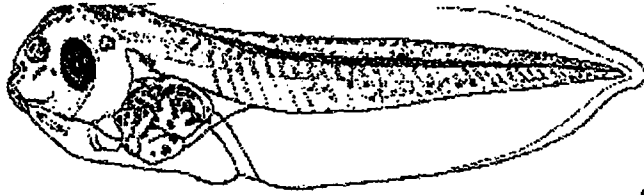
Şekil 55-63.Kobalt'a (Co) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.kırık kuyruk, b.yolk anomalisi, c.anensefali, d.ödem, e.çift kuyruk, f.gözler ortada birleşmiş, g.kuyruk eğriliği, h.kuyruk anomalisi, i.somit bölünmemesi, k.bül, l.göz tamamlanmamış, m.mikroftalmi, n.sement bezi anomalisi, o.kuyruk supresyonu.



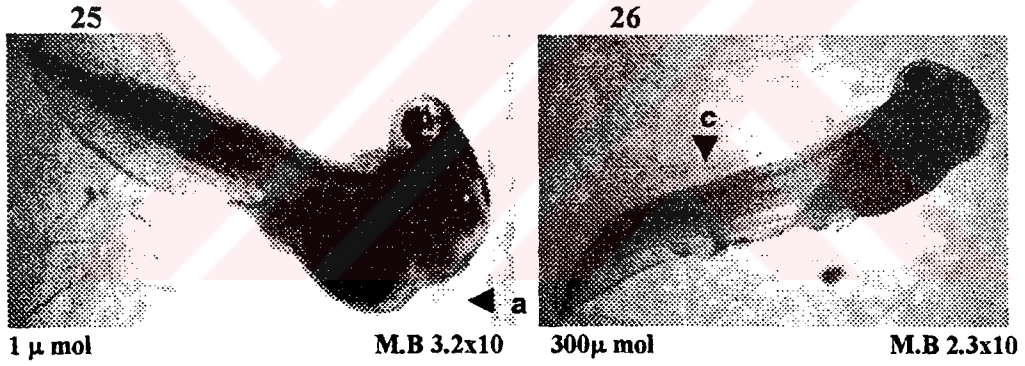
Evre 45 Lateral görünüm²⁹
22



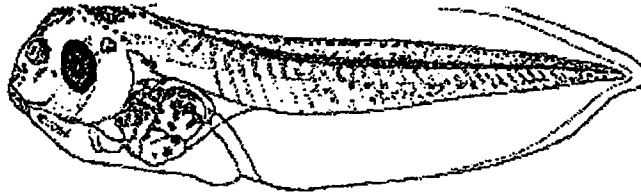
Şekil 64-65. Kobalt (1, 10 μmol/L)+ Çinko (40 μg/L)' ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.mikroftalmi, b.mikrosefali, c.bül, d.somit büklümlenmesi, e.yolk anomalisi, f. kuyruk eğriliği.



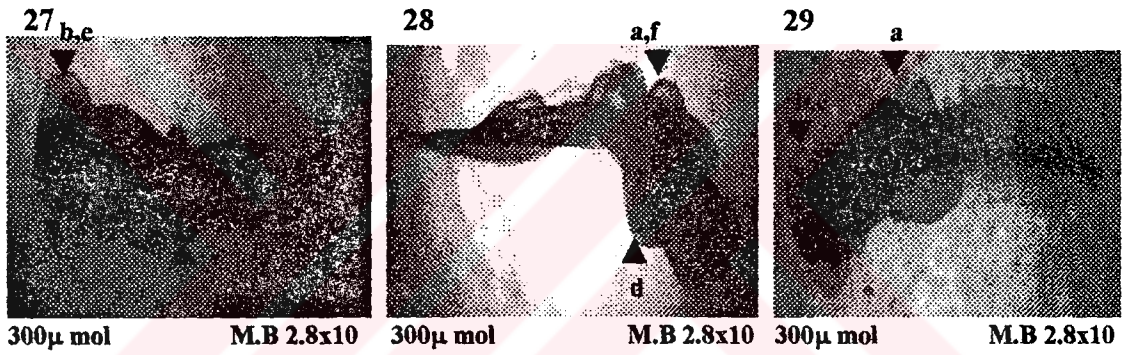
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



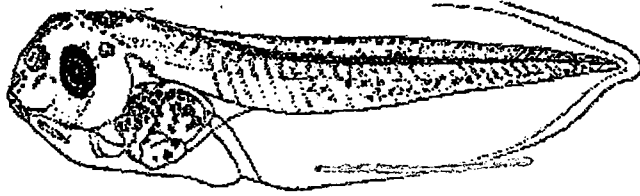
Şekil 66-67. Kobalt (1, 300 $\mu\text{mol/L}$)+ Mg (40 mmol/L)'ye 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler a.yolk anomalisi, b.somit büklümlenmesi, c.kuyruk eğriliği.



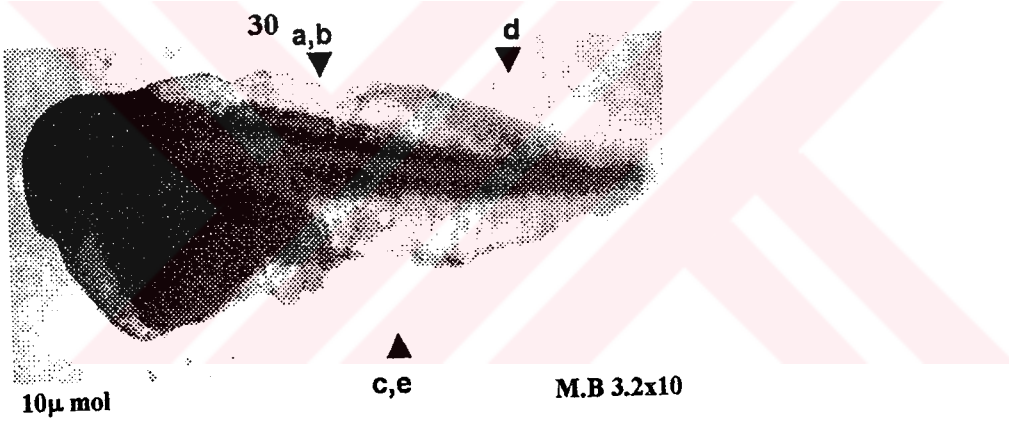
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



Şekil 68-70. Kobalt ($300 \mu\text{mol/L}$) + Çinko ($40 \mu\text{g/L}$)'ye 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.bül, b. göz yuvarlağı tamamlanmamış, c.mikroftalmi, d. Yolk anomalisi e.ödem, f. somit bükülmesi.



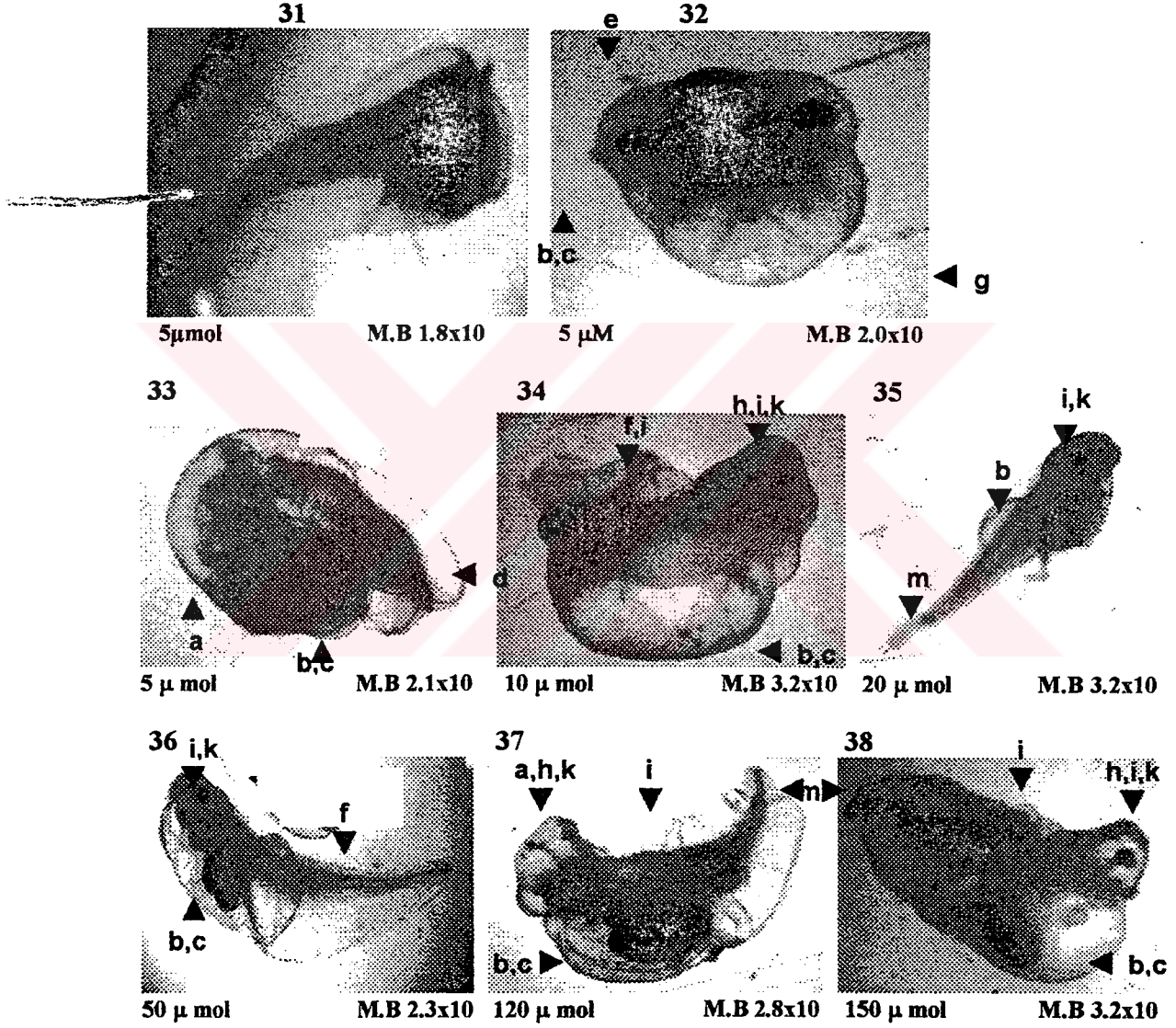
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



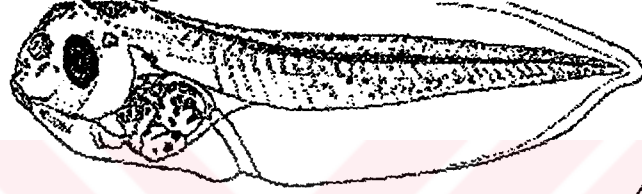
Şekil 71. Kobalt ($10 \mu\text{mol/L}$)+ Magnezyum (40mmol/L)+ Çinko ($40 \mu\text{g /L}$)'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.mikrosefali, b.mikroftalmi, c.ödem, d.bül, e. yolk anomalisi.



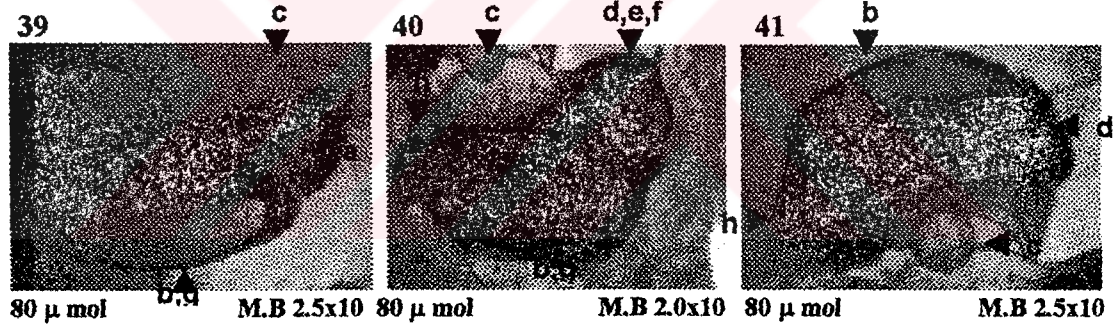
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



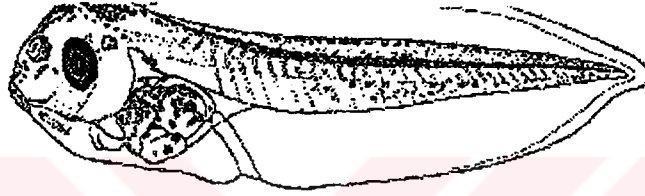
Şekil 72-79. Nikel (Ni)'e 96 saat maruz bırakılan embriyolarda gözlenen anomaliler
a.anensefali, b.ödem, c.yolk anomalisi, d.kuyruk anomalisi, e.baş yok, f.kuyruk eğriliği, g.gövde
yok, h.siklopa, i.bül, k.mikrosefali, l.mikroftalmi, m.kırık kuyruk.



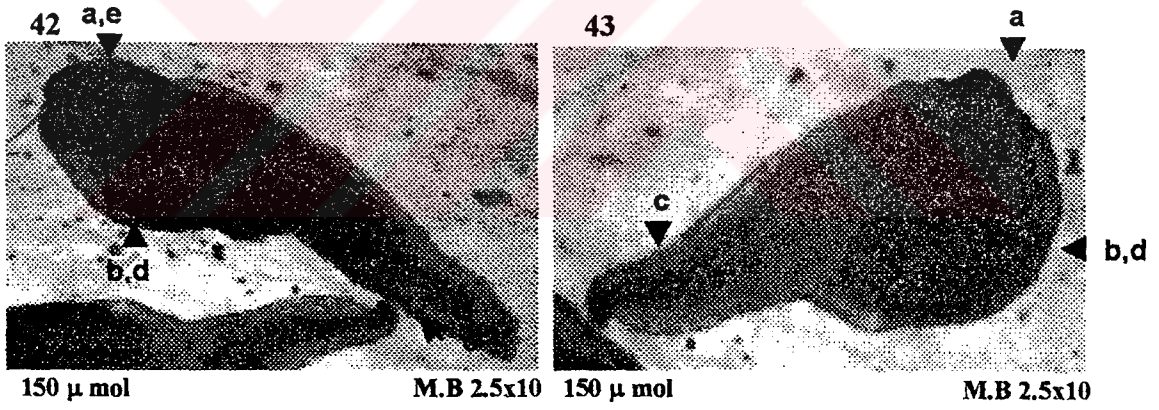
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



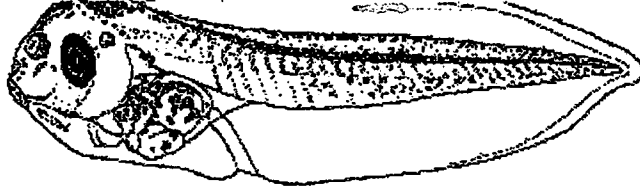
Şekil 80-82. Nikel ($80 \mu\text{mol/L}$) + Magnezyum'a (40mmol/L) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a. Çift kuyruk, b.ödem, c.bül, d.mikrosefali, e.mikroftalmi, f.siklopiya, g.yolk anomalisi, h.kuyruk supresyonu.



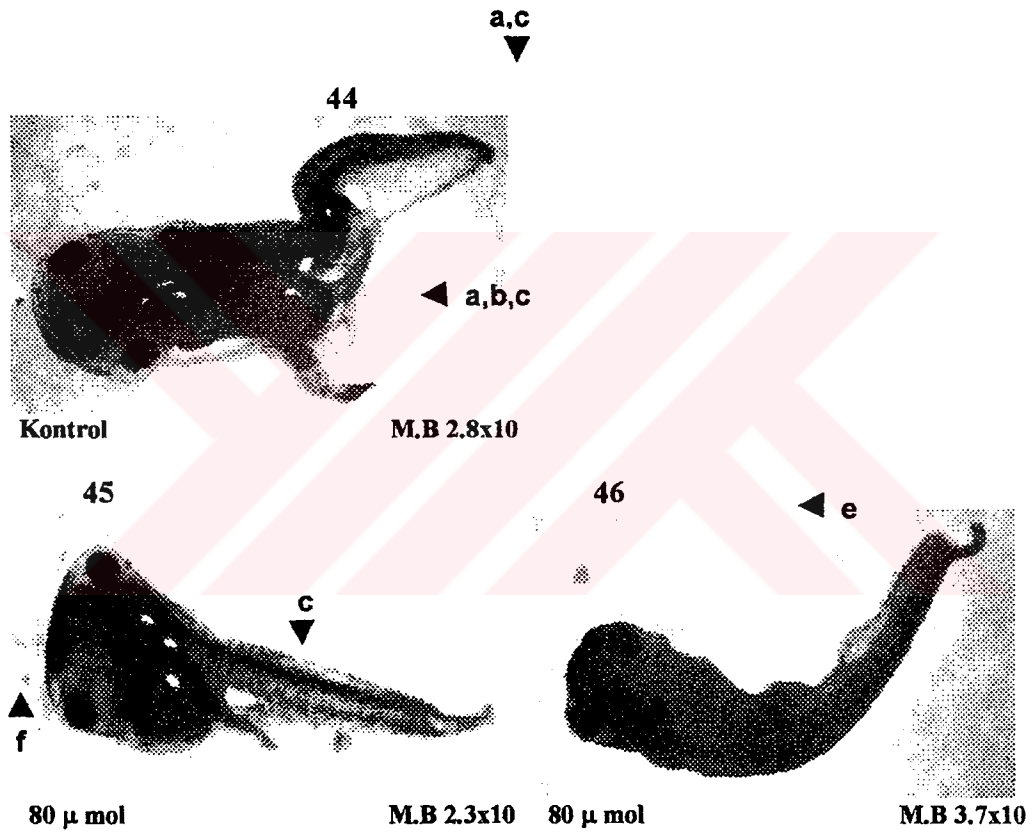
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



Şekil 83-84. Nikel (150 μ mol/L)+Çinko (40 μ g/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.mikrosefali, b.yolk anomalisi, c.kuyruk eğriliği, d.ödem, e.mikroftalmi.



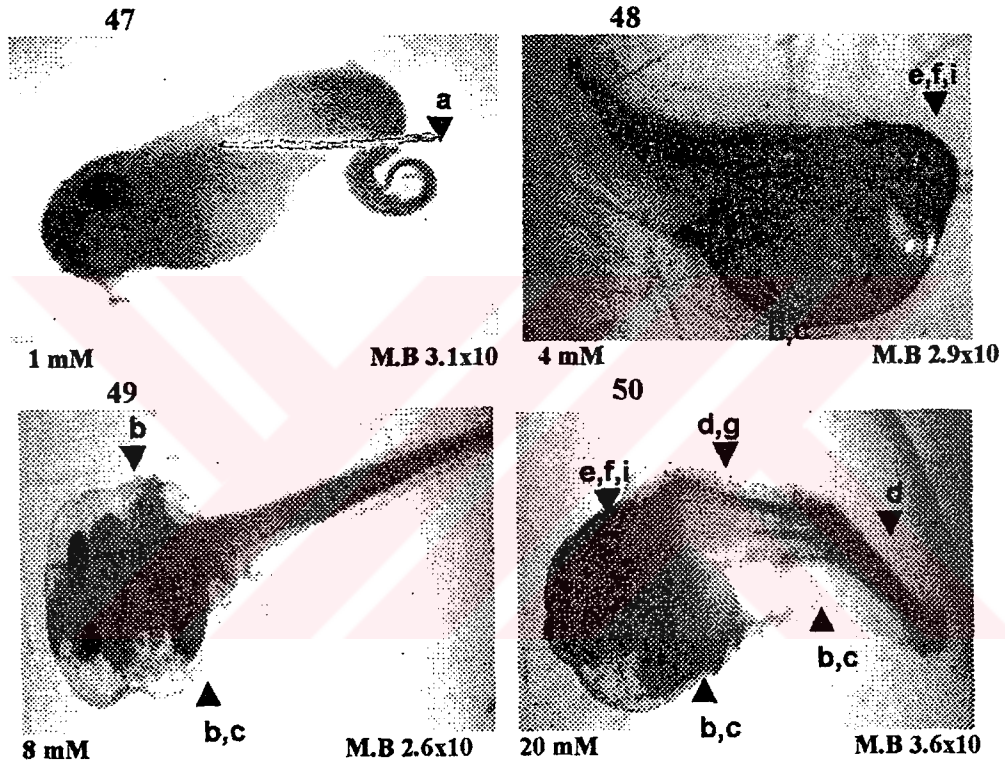
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



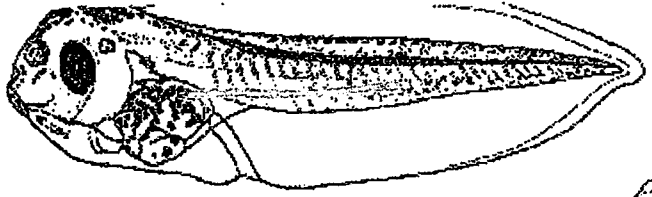
Şekil 85-87. Kontrol, Nikel (80 µmol/L) + Mg (40 mmol/L) + Zn (40 µg/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.çift kuyruk, b.hemoraji, c.kuyruk eğriliği, d.somit bölünmesi, e.kuyruk anomalisi, f.ödem.



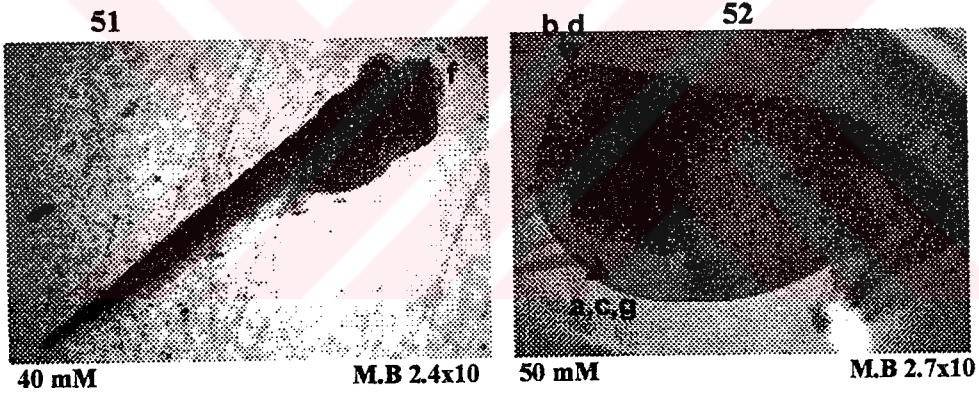
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



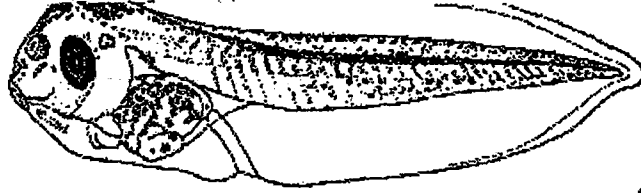
Şekil 88-91: Magnezyum'a (Mg) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.kuyruk büklümlenmesi, b.ödem, c.yolk anomalisi, d.kıvrık kuyruk, e.mikroftalmi, f.mikrosefali, g.somit büklümlenmesi, h.bül, i. siklopiya.



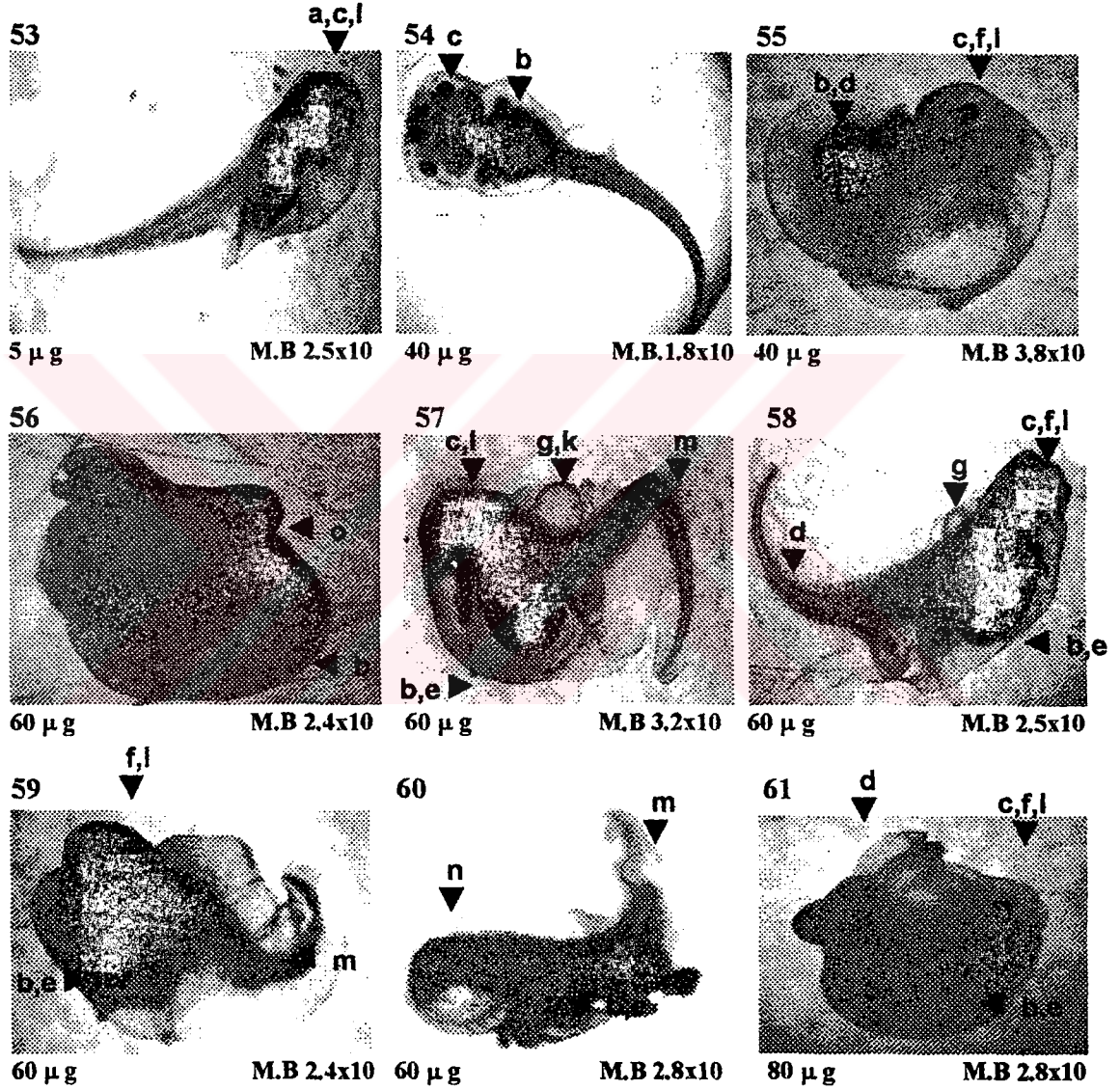
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



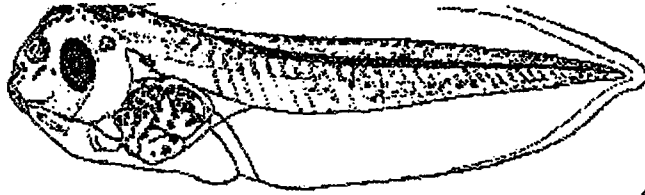
Şekil 92-93: Magnezyum (40, 50 mmol/L) + Çinko (40 µg/L) 'ya 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.hemoraji, b.siklopiya, c.yolk anomalisi, d.mikroftalmi, e.kırık kuyruk, f. sement bezi anomalisi, g. ödem.



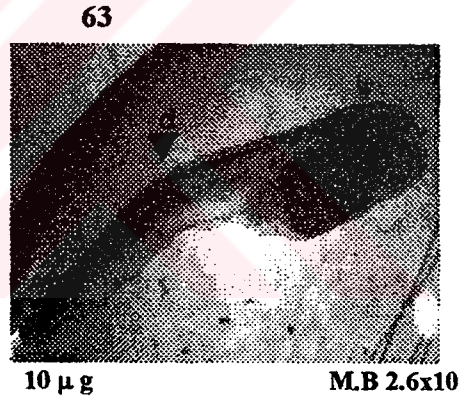
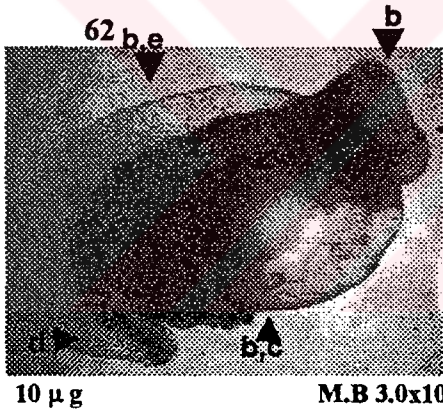
Evre 45 Lateral görünüm²⁹



Şekil 94-103. Çinko'ya (Zn) 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler, a. gözler ortada birleşmiş, b.ödem, c.mikroftalmi, d.kuyruk eğriliği, e.yolk anomalisi, f.siklopa, i. bül, k.somit büklümlenmesi, l.mikrosefali, m.kırık kuyruk, n.anensefali, o. Şekilsiz kütle.



Evre 45 Lateral görünüm²⁹



Şekil 104-105. Çinko (10 µg/L)+ Magnezyum (40 mmol/L)'a 96 saat maruz bırakılan embriyolarda görülen anomaliler a.siklopiya, b.ödem, c.yolk anomalisi, d.kuyruk eğriliği, e.somit bölünmesi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Çinko, kadmiyum, kobalt, nikel ve magnezyum' un LC50 değerleri ile her maddenin tek veya magnezyum ya da çinko ile birlikte uygulandığında gözlenen değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmada a: Testin azami süresi (5 saat + 96 saat) olarak belirlenmiştir.

b. Kontrol grupları ile test grupları arasında normal, anormal , ölüm yüzdeleri ile her maddenin magnezyum veya çinkoyla birlikte uygulandığında normal, anormal ve ölüm yüzdeleri farkına bakılmıştır.

c. Kimyasal madde farkı veya derişim farklarında anomali cinsi ve şiddetinde oluşan değişikliklerle, her kimyasal maddenin özgül olarak anomali gösterip göstermediği gözlenmiştir.

1.aşamada kullanılan kimyasal maddelerin etkin dozlarının saptanması için sınır belirleyici testler yapılmıştır. Sınır belirleyici test ile belirlenmiş aralık içinde kalmak üzere ilk etkinin görüldüğü derişimler ile embriyoların tümünü öldüren derişimler arasındaki derişimler denenmiştir.

2. aşamada önce Cd, Ni, Co ve Zn' nun teratojenite indeksi (TI) bulunmuştur. Bu değerler Cd için TI: 8.6, Ni için TI: 24.4, Co için TI: 625, Zn için TI:7.9 olarak saptanmıştır. Kadmiyum hariç diğer literatürlerde rakamsal olarak aynı olmamasına rağmen kullandığımız katyonların şiddetli teratojen olduğu konusunda literatürle uyumlu sonuçlar alınmıştır ^{54, 79,80, 81}. **Mg'un TI: 360** olarak bulunmuş, ancak Magnezyum'un TI' sını gösteren bir literatüre rastlanmamıştır (Şekil 9, 11, 13, 15, 17, 19).

Sabourin ve arkadaşları 1985' te yaptıkları çalışmada kadmiyum' un teratojenite indeksini 1.3 olarak bulmuşken, 1991 yılında Sunderman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada teratojenite indeksini 8.6 olarak bulmuşlardır. Sunderman bu farkın Sabourin' in deneysel 2 eksiği dolayısı ile olduğunu

yazmıştır. Bunlardan ilki onların inkübasyon besiyerinin *Xenopus* embriyosunun optimal yaşaması için gerekli inorganik tuz karışımı içermemesi (onlar reverse osmosis sistemi ile temizledikleri suyu kullanmışlardır.) ve ikincisi FETAX için optimal sıcaklık olan 23-24°C yerine 20 °C'de yapılmış olması ve deneyin tek bir defa yapılmış olmasıdır.

Çalışmamızda Sunderman'ın yaptığı gibi sıcaklık olarak 23±1°C, solüsyon olarak FETAX solüsyonu kullanılmış ve sonucumuz Sunderman'ın sonucuna benzer bulunmuştur. Sabourin ve arkadaşları tarafından kadmiyum negatif teratojen olarak bulunmuştur ama 1973' ten beri bu maddenin kemiricilerde teratojen olduğu çeşitli gruplar tarafından bulunmuştur^{10, 12, 16, 27, 60, 64, 69, 76}.

Yayınlanan bir derlemede kadmiyum'un zayıf mutajenik olduğu ve muhtemelen indirekt mekanizmalarla tümör oluşumuna neden olduğu ama bu nedenin bilinmediği, kadmiyum kanserojenitesinin çinko ile değişikliğe uğratılamayacağı belirtilmiştir⁵⁷.

1991 yılında Hopfer nikel'in teratojenite indeksine bakmıştır. 1979 yılından beri fare, sıçan, hamster , tavuk ve deniz yıldızı'nda yapılan çalışmalarda⁹¹ nikelin teratojen olduğu bulunmuştur. Burada teratojenite indeksi 147 olarak bulunmuşken bizim çalışmamızda 24.4 olarak bulunmuştur. Sonuçta nikelin teratojenitesinin pozitif ve şiddetli olduğu bulunmuştur. Çalışma arasındaki farklar onların yumurta zarlarını L-sistein HCl ile uzaklaştırmaları , bizimse zarları forsepsle soymamız, ikincisi onlar yumurtaları sağarak invitro fertilizasyonla elde ederken, çalışmamızın bu aşamasında FSH ve hCG verip yanyana bıraktığımız çiftlerden elde ettiğimiz embriyoların kullanılmasıdır⁸¹.

Kobaltın teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkisi 1985 yılında özetlenmiştir (1991). Kobalt tuzları bakteriyel mutagenesis deneylerinde negatif veya şüpheli olarak bulunmuştur. Fakat kristal kobalt sülfid memeli mutagenesis deneylerinde (Suriye hamster embriyosunun invitro morfolojik transformasyonlu hücrelerinde) şiddetli pozitif çıkmıştır. Teratogenesis deneylerinde kobalt tuzları rat ve hamsterlerde negatif çıkarken, 1967-1990 yıllarında yapılan çalışmalarda fare ve tavuklarda pozitif çıkmıştır (Plowman'a göre1968-1990). Plowman ve

ark. kobalt toksisitesini 416 olarak bulmuşlardır. Bizim sonucumuz TI: 625'dir. Aradaki deneysel farkların nedenleri nikeldeki gibidir⁹².

Dawson ve arkadaşları 1985-1988 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda çinko için teratojenite indeksini 528/55: 9.6 olarak bulmuşlardır. Bantle 1989 yılında çinko için LC50 değerini 49 µmol/L olarak bulmuşken, LC50 değeri kesin bulamamıştır. Nedeni ise kullanılan derişimlerin hepsinin subletal olmasıdır (Plowman'a göre). Plowman ise yaptığı çalışmada TI'yı 21.25 olarak bulmuştur. Bizim sonucumuz TI: 7.9 çıkmış ve Dawson'un sonucuna oldukça benzerlik göstermiştir. Sonuçlar arasında farkların olası nedeni bazı çalışmaların laboratuvarda hazırlanan derişimlerle embriyoların muamele edilmesi, bazılarının ise asidik maden suyu, yer altı suyu, çökelti sularından elde edilen su örneklerinde çalışılmış olmasıdır^{10, 14}.

Magnezyum' un teratojenite indeksi ise 360 olarak bulunmuş, bu değer magnezyumun şiddetli teratojen olduğunu göstermiştir.

Ekzojen magnezyum' un esansiyel olduğu 1961 yılında Brown tarafından rapor edilmiş, 1977 yılında Miller ve Landesman tarafından teyit edilmiştir³⁷. Luo'nun makalesinde FETAX testinin bu tür çevresel gereksinimler için uygun bir protokol olduğu ve embriyogenez süresince mineral içe alımının mekanizması ve ve mineral gereksinimi çalışmaları için standardize deneysel sistem olarak hizmet verebileceği belirtilmektedir. Literatürde FETAX ile *Xenopus* embriyolarının besiyeri içindeki kadmiyum, nikel, kobalt ve çinko' ya etkilerinin oldukça bariz olduğu ve artan derişimlerde uygulandığında % ölüm oranlarını düşürdüğü belirtilmektedir. Bu sonuç bizim çalışmamızla da uyumludur. Bu bulgular Miller ve Landesman'ın 1977'de yaptıkları çalışmanın bir uzantısıdır. Onlar kurşun, kadmiyum, cıva ve mangan' ı kullanarak çalışmayı (6 gün %10'luk Holftreter çözeltisine, 18°C) farklı deneysel koşullarda gerçekleştirmişlerdir. Magnezyum' un eksiklik ve fazlalığının olası etkileri diğer sınıf kimyasallarla (örn.organik bileşiklerle) FETAX testi kullanılarak değerlendirilmemiştir. Yazara göre Magnezyum' un diğer divalen katyonlarla karşılıklı etkilerinin moleküler temeli için ileri çalışmalara gerek vardır⁹⁰.

3.aşama değerlendirilecek olursa; bu aşamada *Xenopus* embriyoları Cd, Ni, Co; Zn ve Mg'a maruz bırakıldığında tüm katyonlarda derişim arttıkça ölüm yüzdesinin arttığı görülmüştür. Bu bulgu diğer literatürlerle de uyumludur (Çizelge 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve Şekil 8,10,12, 14, 16, 18) ^{8,12, 54, 79, 80}.

3a. ve 3b.birlikte değerlendirecek olursak; 1990 yılından itibaren çeşitli araştırmacılar deneylerde kullandığımız metal iyonlarının teratojenite indeksi ve etki mekanizmalarını değerlendirmeye başlamışlardır. Ayrıca magnezyum'un tüm bu divalan katyonların teratojenitesini azalttığı bulunmuştur. Bundan başka çinko'nun kadmiyum' la ve nikel' le karşılıklı etkilerinin olduğu saptanmıştır. Görüldüğü üzere çalışmalarda magnezyumun tüm divalan katyonlara ⁹⁰ ve çinko' nun kadmiyum' a ^{57,59} ve nikel'e ⁸⁹ etkisi araştırılmıştır. Costa ve ark ⁷⁵ ve Kasprzak ⁴⁵ tarafından magnezyum' un nikel bileşiklerinin toksik ve karsinojenik etkilerine karşı koruyucu etki yaptığı 1986-1991 yılları arasında çalışılmıştır. Farelerde magnezyum asetat' ın nikel asetat'la bağlanarak pulmoner nükleuslar aracılığıyla nikel içe alımını azalttığı ve pulmoner DNA sentezinin nikel stimülasyonunu baskıladığı 1985' te Kasprzak tarafından ortaya atılmıştır. Aynı yazara göre magnezyum, hücre kültüründe DNA'ya invitro nikel bağlanmasını azaltır ⁴⁵.

Çalışmamızda **a.** Çinkonun diğer divalan katyonlara etkisi de değerlendirilmek istenmiştir. **b.** Ayrıca magnezyum ve çinkonun beraberce diğer divalan katyonlarla (Mg+Zn+X (divalan katyon) muamele edildiğinde oluşan etkiler değerlendirilmiş, her iki şıkta yaptığımız çalışma ile ilgili bir literatüre rastlanmamıştır.

Yazarlara göre eldeki verilerle magnezyumun etkisi için en olası açıklama magnezyum' un diğer divalan katyonlarla taşıyıcı mekanizma için yarışmasıdır. Bu yarışma metal absorpsiyonu, hücrel içe alım veya kritik moleküler hedeflere bağlanmak içindir (örn.DNA polimeraz) ⁹⁰.

Biyolojik sistemlerde ağır metallerin karşılıklı etkileri içerdiği madde, test edilen tür , derişim dilimi ve muamele periyoduna bağlıdır. Yani çok kompleks bir sonuçtur. Ayrıca farklı ağır metallerle birleşik muamelede, balık (1975), bitkiler (1999) ' de farklı sonuçlar elde edilmiştir ⁶⁹.

Çinko gelişimin tüm evrelerinde hayvan metabolizmalarında çeşitli metalloenzimlerin bir komponentidir. Bunun içinde, gelişimin bütün evrelerinde önemli rol oynayan nükleik asit ve protein sentezi vardır. Çinko'nun hücre büyümesinde koruyucu ve düzenleyici etkisi vardır (Bedwall,1994), biyolojik membranların stabilizasyonunda major rol oynar. Bunu redoks aktif divalan metallerden bakır, cıva ve kadmiyum gibi hücre yüzeyine bağlanan komponentlerle yarışarak yapar (sülfidril grupları). Metallothionein sentezler, bu proteinler de ağır metallere bağlanarak OH⁻ radikallerini süpürür (Cousins and Hempe,1990). Nikel bu proteini indüklemeyi; dominant olarak gama glutamil glutatyona bağlanır (Zarogian and Yevich,1993), bu mekanizmayı Ag, Hg, Pb, Cd ve Se' da kullanır. Bu metaller organizma için yabancı maddedir (Xenobiotik) ve belli kritik seviyeye gelince ortaya çıkan enzimler örneğin glutasyon S-transferaz (GST) aracılığı ile glutasyon indirgenir (GSH) (Iscan et al,1994) (69). Çinko eksikliği gelişim ve üreme ile ilgili birçok negatif etki yapar, örneğin anormal yumurta gelişimi, mayotik ve ovulasyon işlemlerinin değişmesi, anormal spermatozoa ve yüksek insidanslı doğumsal anomaliler (Bedwall ve Bahuguna, 1994). Diğer taraftan yüksek derişimli çinko Daphnia magna' da üreme ve yaşamı olumsuz etkiler (Munzinger ve Monicelli,1991) Diğer vertebrasızlarda, yiyecek absorpsiyonu (Naylor et al,1990), yaşama oranı (Migliore ve De Nicola, 1990), zindelik , üreme ve uzun yaşam (Beyer et al,1985) sağlar. Bufo arenarum'da embriyolarda 130 mg/L Zn²⁺'ya kadar yan etki gözlenmemiştir (Herkovits ve Helguero, 1998) .Çinko'nun amfibi embriyolarında yararlı etkileri olduğu bulunmuştur. Bu etkiler; spontan anomaliler (Herkovits,1989), malforme veya gecikmiş gelişim ve Cd (Herkovits et al,1990), Pb (Herkovits et al,1996), Al (Herkovits,1997), Hg (Herkovits et al,1995) ve Cu (Herkovits ve Heulgero,1998). gibi metallerin sebep olduğu gecikmiş gelişim veya ölümden korumadır ^{67, 82-84, 93} .

Ni-Zn karşılıklı etkilerini saptamak için yazarların yaptığı çalışmalarda, nikel eksikliği olan farklı organlarda görülen deri ve saç değişiklikleri çinko eksikliğinde de görülür.

Nikel eksikliği ayrıca organlarda çinko derişimini anlamlı olarak azaltır (Kirchgessner ve Schnegg,1980). Metallerin farklı trofik düzeyleri arasında

karşılıklı etkileri ekosistem fonksiyon ve bütünlüğünü (Zwart ve ark.,1998) çok çeşitli kirleticilerin bozduğu hakkında gittikçe artan birikim vardır ⁸¹.

Kadmiyum;la bu aşamada yapılan deneylerde **Cd(I), Cd+Mg(II), Cd+Mg+Zn (III) denenmiştir.** Denenen tüm derişimlerde II ve III' deki % normal, anormal ve ölüm yüzdesi değerleri, I' dekinden daha yüksektir ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.0001$). 10 $\mu\text{mol/L}$ ' de II ve III' deki ölüm oranı I'e göre artmıştır ($p<0.0001$). Bu bize Mg'un Cd 7.2 μmol (II) derişime kadar pozitif etki ettiğini, 10 μmol ' de bu etkinin olmadığını göstermektedir. Aynı şekilde III' de de etkinin 7.2 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar olduğu görülmektedir. Sonuçlar II' nin III' e bu derişimlerde daha iyi cevap verebildiğini düşündürmüştür (Çizelge 2, 8 ve 12, Şekil 8, 20, 24).

Bu da bize çinko'nun (40 $\mu\text{g/L}$) kadmiyum'un düşük derişimlerinde magnezyum ile sinerjist çalıştığını, yüksek derişimlerde antagonist etki ile tüm embriyoları öldürdüğünü düşündürmektedir.

Cd vertebralılarda birikir ve böbrek yoluyla yavaşça atılır. Kadmiyum' un hedef organlarda fonksiyon bozuklukları için kritik bir derişimi vardır (500-2000 $\mu\text{g.kg}$). Dokudaki kadmiyum içeriği ergin insan modellerinde klinikte KC' lerde ölçülmüş ve Cd' un yarılanma ömrünün birkaç yıldan 100 yıla kadar olduğu bulunmuştur. Hesaplama ölüm sonrası insan organ ve dokularında kadmiyum birikimi bakılarak yapılmıştır ⁶⁶.

Endojen dişi seks hormonlarının dişi böbreklerinde bulunan kadmiyum'un yüksek derişimlerinde çeşitli roller oynayabildiği bulunmuştur. Japonya' da kadmiyum' un erkeklere göre kadınlarda daha fazla biriktiği rapor edilmiştir. 1993 yılında insanda kadmiyum düzeyinin lineer olarak 30-65 yılları arasında arttığı bulunmuştur ⁵³.

Yazarlara göre (1992-97), çinko ilavesi; Cd absorpsiyonunu ve birikimini azaltır, Cd' un zıt etkisini önler veya azaltırken çinko eksikliği; Cd birikimini ve toksisitesini artırır. Biyolojik sistemde Cd ve Zn; makromoleküllere , özellikle Sülfür (S), oksijen (O) ve nitrojen (N) yoluyla bağlanır ve karşılıklı etkiler S-, O-, N verici olaraktır. Cd ve Zn iyonları çeşitli hücrelere girmek için yarışır ve çok sayıda biyolojik işlemlerde Zn , Cd'un yerini alabilir (1992-1997). Karşılıklı etkiler deney modeline göre, olay yarışmalı ve yarışmasız olabilir. Barsaklar Cd

ve Zn'nun karşılıklı etkilerinin görüldüğü ana organdır. İntestinal MT, Cd absorpsiyonu ve onun vücutta dağılımında önemli bir rol oynar^{59,93}.

Çalışmamızda Çinko'nun magnezyuma göre kadmiyumun teratojenik etkisini azaltmada daha fazla etkili olduğu bulunmuştur.

Daha önce bölümümüzde Zebra balığı ile yapılan bir çalışmada Çinko' nun 0.5 mg/L dozunda kadmiyumun cevabını değiştirmedeği sonucuna varılmıştır. Bu sonuç nikel ile çinko etkileşiminde 0.5 mg çinko derişiminde nikelin cevabını etkilememesine benzemektedir. Çalışmamızda Çinko'nun, µg/L ve µmol seviyelerinde dahi cevabı değiştirdiği görülmüştür⁶⁷.

Nikel' le bu aşamada, (Ni(I), Ni+Mg(II), Ni+Mg+Zn(III) ile denenen tüm derişimlerde II ve III'deki % normal, anormal değerleri 150 µmol haricinde bariz şekilde yüksektir. Nikel düşük derişimlerde iken (10, 80 µmol/L) II'ye cevabı bariz olarak daha olumlu iken , yüksek derişimlerde (100,120 µmol/L) III' e daha iyi cevap verdiği görülmüştür (p<0.05, p<0.01, p<0.001, p<0.0001) (Çizelge 3, 9, 13, Şekil 10, 21, 25).

Yazarlara göre, nikel toksisitesinin diğer metallerle karşılaştırıldığında, *Bufo arenarum* embriyosu için daha az toksik olduğu bulunmuşken (Cu> Cd> Hg> Al> Pb> Ni> Zn) çinko sülfatın 130 mg/L altındaki derişimlerde bu embriyoya letal etkisi olmadığı saptanmıştır. Yazarlar ayrıca, amfibi embriolarının çinkoya en azından son gelişimsel evrede toleransının (diğer türlere göre dafnia, alg, balıklar) daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. LC₅₀ değeri *Bufo arenarum* için 130 mg/Zn/L dir. Bu diğer tatlı su organizmaları için genel değildir⁸⁹.

Yazarların çalışmada Ni-Zn etkileşmesi U şekilli bir eğri oluşturur. Çinko 0.5mg/L'de nikel toksisitesini etkilemezken, 2-30 mg/L Zn²⁺ orta derişimlerde ölümü artırıp, 60-100 mg /L Zn²⁺ gibi daha yüksek derişimlerde yararlı etkiler yapar. Bu çalışmada görülen, aynı zamanda toplu muamelelerde Nikel toksisitesine sinergist etkinin çinkonun orta oranlı derişimlerinde elde edilmiş olmasıdır⁸⁹.

Çalışmamızda Çinko'nun nikel'e µg ve µmol seviyelerinde dahi etki ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmaya göre, metal karşılıklı etkileri çalışmaları

vahşi yaşam koruma için su kalite kriterlerinin tanımlanmasında bilimsel bir temel sağlamaktadır⁸⁹.

Tipik bir U şekilli doz- yanıt eğrisi, bir madde (Calabrese ve Baldwin,1998,review'u) ile ilgili gibi görülen bir kimyasal'a düşük derişimlerde yararlı, yüksek derişimlerde zıt etkiler oluşturur (**Arndt-Schulz yasası**). Nikel toksisite mekanizması diğer metaller (Cd, . Co) gibi lipid peroksidasyonunu artırarak aktivite gösterir (hücrel yaralanma ve ölüm). Ni, Fe ve Cu ile yer değiştirerek lipid peroksidasyonuna aracılık edebilir. Peroksidatif hasara karşı hücrel savunmanın inhibisyonu; serbest radikallere karşı koruyucu enzimlerin ihibisyonu ile ve/veya serbest oksijen radikalleri üretilerek yapılabilir. Diğer yandan Ni invitro olarak hücrelerde protein ve DNA' ya, invivo olarak da kromatinlere bağlanabilir. Makromoleküllere bu şekilde bağlanma nikel bileşiklerinin DNA sentezini karıştırması ve kromozom anomalilerinde az da olsa bir artış yapmaktadır. Ayrıca nikelin anormal DNA onarımı yaptığı ve bununda karsinogenesisin bir mekanizması olabileceği rapor edilmiştir (Au et al,1994,Hartmann et al,1998)⁸⁹.

Kobalt ($\mu\text{mol/L}$) ile bu aşamada yapılan çalışmalarda (**Co(I)**, **Co+Mg(II)**, **Co+Mg+Zn (III)**, 10 $\mu\text{mol/L}$ ' de % normal değeri I' de fazla iken, II ve III' de dikkat çeken anomalinin azalıp ölümün artmasıdır.

Bu çalışmada III' ün II'den yararlı olduğu, magnezyum ve çinkonun nikelin düşük derişimlerinde işe yaramadığı, derişim yükseldikçe magnezyum tek olarak ve çinko ile birlikte sinerjist etkisini artırdığı görülmüştür

Sonuçta kobaltın magnezyuma cevabı olumlu iken, Mg+ Zn+ Co karmasında daha iyi sonuç elde edilmiştir ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.0001$) (Çizelge 4, 10, 14,Şekil 12, 22, 26).

Kobalt (mmol/L); ile bu aşamada yapılan deneylerde (**Co (I)**, **Co+Mg (II)**,**Co+Mg+Zn (III)**, I' de 9 mmol' e kadar % normal tüm derişimlerde 0 iken, II ve III' de artmıştır. Dikkat çeken nokta burada da % anormal miktarları I' e göre daha azken, % ölüm artmıştır. Sonuçta mmol seviyesindeki derişimlerde Magnezyum' un etkisi bariz şekilde gözlenmekte, düşük derişimlerde I' e göre III' de yüzde normal oranı artmış olduğu halde ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.0001$)

magnezyumun etkisinin daha fazla olduğu görülmektedir (Çizelge.5, 11,15, Şekil 14, 23, 27).

Kobalt şelatörlerin varlığında ROS üretimini kolaylaştırmaktadır. Son çalışmalarda kobaltın nöronal kültüre edilmiş hücrelerde mitokondriyal DNA hasarına yol açtığı bulunmuştur^{68,77,79}. Kobaltın toksik etkisinin reaktif OH⁻ radikallerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (Moorhouse,1985)^{68'e göre}.

Yaptığımız çalışmada kobalt'ın teratojenik etkisini azaltmada magnezyum'un çinkodan daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

3.c. Bu aşamada kadmiyum, nikel ve kobalt ve çinko'nun sabit derişimleri ile magnezyumun 5, 50, 500, 5000 µmol/L derişimleri birlikte denendiğinde % ölüm, tüm derişimlerde magnezyum derişimi arttıkça azalmıştır (Çizelge 16, Şekil 28). Bunun için olası açıklama magnezyum' un diğer divalan katyonlarla kritik hedeflere bağlanmak için yarışmasıdır (p<0.05, p<0.01, p<0.001, p<0.0001).

3d. Bu aşamada yapılan çalışmada çinko sabit (40 µg/L)+ Cd, Ni, Co sabit+ Mg 5, 50, 500, 5000µmol/L iken dikkat çekici olan; magnezyum'un artan derişimlerinde her üç katyonun ölüm oranının % 0 olması ve nikelin tüm derişimlerde % 100 anomali göstermesidir. Ayrıca kadmiyum'da yüzde normal oranı % 100'den % 90 'a düşerken; derişim arttıkça yüzde anomalinin azaldığı, kobalt'ta ise magnezyum derişimi attıkça yüzde normal oranının artması ve yüzde anormal oranının gittikçe azaldığı gözlenmiştir (p<0.05, p<0.01,p<0.001, p<0.0001) (Çizelge 17, 18, 19, Şekil 29, 30, 31).

4.aşama, bu aşamada İnvitro Fertilizasyon (IVF) yöntemi ile elde edilen embriyolarla deneylere devam edilmiştir. Bu yöntemle elde edilen yumurtalarda dölllenme yüzdesi istenen düzeyde olmuş (%95 ve üzeri)²⁷, doğal yöntemle elde edilen binlerce yumurta yerine istenilen miktarda yumurta toplanmıştır.

4a1. Bu aşamada Zn sabit (40 µg/L)+ Cd değişken olduğunda, belli bir derişime kadar çinkonun ölüm oranını düşürdüğü, yüksek derişimlerde hafifçe arttığı görülmüştür (p<0.05, p<0.01, p<0.001, p<0.0001), (Çizelge 20, Şekil 32).

4.a2. Bu aşamada Çinko sabit (40 µg/L)+ Ni değişken olduğunda, nikel derişimi arttıkça yüzde ölüm oranı azalmıştır. Ancak yüksek derişimlerde embriyoların tamamı anomali göstermiştir (p<0.05, p<0.01, p<0.001, p<0.0001), (Çizelge 21, Şekil 33).

4.a3. Çinko sabit (40 µg)+ Co (µmol/L) değişken olduğunda yüzde ölüm oranı azalmış, yüzde normal oranı ise yüksek derişimlerde artmıştır (p<0.05, p<0.01, p<0.001, p<0.0001), (Çizelge 22, Şekil 34).

4.a4. Çinko sabit+Co (mmol/L'de) değişken olduğunda, kobalt sadece 0.1 mmol iken yüzde normal değeri yüksektir. 9 mmol' e kadar yüzde anormal değeri fazla iken, bu derişimlerde yüzde ölüm oranı aniden artmıştır (p<0.01, p<0.0001), (Çizelge 23, Şekil 35).

4.b. Zn sabit (40 µg/L)+ Mg (10, 40, 50) değişken olduğunda, magnezyum derişimi arttıkça yüzde anomali azalmıştır (p<0.05, p<0.001, p<0.0001), (Çizelge 24, Şekil 36).

4c. Cd, Ni, Co (sabit) + Mg (sabit).+ Zn (10, 100, 250, 500 µmol/L) ile muamele edilmiş gruptarda, yüzde ölüm açısından kontrole aralarında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, çinko derişimi arttıkça yüzde ölüm oranı azalmıştır. Yüzde normal va anomali açısından aralarında anlamlılık olduğu görülmüştür. Sonuçta çinkonun iyileştirici etkisi olduğu ortaya çıkmıştır (p<0.05, p<0.01, p<0.001, p<0.0001), (Çizelge 25, 26, 27, Şekil 37, 38, 39).

4.d. Mg sabit (40 mmol/L)+Zn değişken (10, 100, 250, 500 µmol/L) (Çizelge 28, Şekil 40) ve Zn sabit (40 µg/L)+ Mg değişken (5- 50- 500- 5000 µmol/L) (Çizelge 29, Şekil 41) olduğunda; dikkat çeken şey; magnezyum ve çinkonun birlikte muamelesinde her iki katyonun birbirinin etkisini iyileştirdiği ama çinkonun bariz olarak daha iyi olduğu ortaya çıkmıştır (p<0.05, p<0.01, p<0.01, p<0.0001).

4e. Çinko (10,100, 250, 500 µmol/L) değişken + Cd ,Ni, Co, Mg (sabit) derişimlerine maruz bırakılan gruptarda; çinko konsantrasyonu arttıkça % ölüm oranı azalmıştır (Çizelge 30, Şekil 42).

Denemelerimizde elde edilen sonuçlarda magnezyum ve çinkonun genel olarak diğer metallerin toksisitesini azalttığı şeklindedir. Bu etkiler çinko ve magnezyum'un μmol seviyelerinde daha bariz olarak gözlenmektedir. Burada da etkiler doza ve kullanılan metale göre değişmektedir. Şimdiki bilgilerimize göre bu koruma sadece magnezyum ve çinkonun kendisinden gelmemekte vücutta doğal olarak bulunan metallothionein (MT) ler , monooksijenaz sistemi, Vitamin E, ısı-şok proteinleri de toksisitenin azalmasına yardımcı olmaktadır ^{1,24}.

Kimyasal maddelere maruz bıraktığımız embriyolarda çeşitli anomaliler görülmüştür:

hemoraji; küçük kan damarlarında meydana gelen endotelial harabiyete bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çünkü laboratuvar memelileriyle yapılan invitro testlerde yüksek derişimlerde kadmiyum injeksiyonundan kısa bir süre sonra periferel sinir sisteminin ve testislerin küçük kan damarlarında endotelial harabiyetlerin meydana geldiği gözlenmiştir. Ayrıca tek bir kadmiyum enjeksiyonuyla puberte öncesindeki sıçanlarda ovaryumlarda ve testislerde hemorajiler ve nekrozlar meydana getirilmiştir. Küçük damarlarda meydana gelen bu harabiyet sonucu kapiller permeabilitede bir artış ve buna bağlı sıvıların ve kan plazma maddelerinin vasküler kayışına bağlı ödem, iskemi ve artan kapiller kan akımına bağlı olarak da testiküler hücre nekrozu görülmüştür. Ayrıca gebe farelerde kadmiyum verilmesinden sonra plasental kanama ve fetal ölümlerin meydana geldiği gözlenmiştir ⁶⁷.

Çalışmalarımızda kafa anomalisi olarak **siklopiya, mikroftalmi, birkaç anensefali** de dahil olmak üzere mikrosefalinin tüm tipleri görülmüştür. Amfibilerde **mikrosefali** olayı büyük oranda görülmekte olup, bu olay genellikle kimyasalın sinir sisteminde bir azalma yaptırmasına bağlıdır ^{91,94}.

Gözler bazı embriyolarda lateralden ziyade medial olarak yerleşmiştir. **Siklopik embriyo'** da siklopiya perfektanın ful sendromu görülmüştür. Yani mevcut tek gözün bütün parçaları tam veya inkomplettir. Normal olarak iki göze sahip embriyoların bazılarında göz yuvarlağının tamamlanmadığı gözlenmiş bazılarında bir gözün normal olup diğer gözün olmadığı görülmüştür ^{16,94}.

Gözlenen anomalilerden **kınk kuyruk**, hem dorsoventral hemde horizontal planda görülmüştür. Aksial iskeletteki kırıklar bükülmeler notokordal hiperplaziye, sekonder nöral tüp gelişmesi bifurkasyona uğramış notokora bağımlıdır ¹⁶.

Bir hayvanda birden fazla kırıkta görülmüştür. Ayrıca az miktarda gözlediğimiz iki kuyruklu hayvanlarda bifurkasyona uğramış notokor vardır. Bu **bifurkasyon** kuyruk tomurcuğunun önünde görüldüğünde iki nöral tüp ve iki notokorla iki kuyruk meydana gelecektir. Çok az miktarda görülen bu kuyruk çiftleşmesi gövdenin kısılmasına neden olmakta ve bu iki kuyruk yamru yumru bükülmüş halde bulunmaktadır. Sık gördüğümüz malformasyonlardan bir tanesi de **mikromiyelia** olup bu olay spinal kordanın anormal derecede kısılmasıdır ¹⁶.

Gövdede beliren anomaliler bariz şekilde embriyonunun boyca uzayamaması ve **ödem** oluşumuna bağlıdır. Anormal embriyolar ve larvalar yüksek oranda ödem geliştirir. Bu anomali baş ve kuyrukta da görülmesine karşın yaptığımız çalışmada daha çok gövdede gözlenmiştir. Bu anomalide embriyolar son derece şişmiş olup, doku mesafeleri sıvı ile doludur. Bunun nedeni gastrulasyon hareketlerinin inhibe olmasıdır. Arka uçta gözlenen notokor kütlelerin nedeni kuyruk tomurcuğunun inhibe olmasıdır ^{17, 38, 67}.

Sık rastladığımız bir diğer anomalide **bül** oluşumudur. Bu dokunun hücreleri sıklıkla vakuollü ve şişmiş haldedir. Epidermis altında yer alan mezoderm ile füzyona uğramış olabilir. Bu katman bazan kendisi boyca uzayamayan bir embriyoda gelişmenin devam etmesine bağlı olarak çok sayıda kıvrımlar ve bukleler yapar ¹⁷.

Bül oluşumu genelde ödemle beraber gözlenmiştir. Gerçi ödem çeşitli yapısal anomaliden sonra ortaya çıktığından diğer defektlerin primer nedeni ödemin yol açtığı şişkinlikler değildir. **Gastrulasyonun süpresyonu** olayında gastrulasyondan önce muamele edilmiş ve son derece afettede olmuş bazı yumurtalarda invajinasyon sürecinin tamamı süprese olmuştur. Embriyo hiç bir doku farklılığının görülmediği az veya çok özelliksiz bir kütle halindedir ^{17, 38}.

Nedenlerini açıklamaya çalıştığımız anomalilere sahip embriyo ve larvaların hepsi ölmüştür. Testin 96 saatte bitirilmesinin birçok nedeni mevcuttur. Öncelikle testin 96 saatte durdurulması testin hızını artırmaktadır.

45. evrede bulunan *Xenopus* embriyolarında gros malformasyonlar kolayca saptanmaktadır. Larvalar motil iseler de henüz beslenmeye başlamamışlardır. Testin 96 saatten sonraya uzatılması beslenme, fekal materyalin birikmesi ve ortamda bakteri üremesi gibi diğer sorunların doğmasına neden olur. Daha sonraki larva evrelerinin kullanılması ile metabolik aktivatör sistem kullanmaya gereksinim başlar ³³.

Günümüzde kullanıldığı biçimi ile FETAX invitro teratogenez testinde test irdelemede öngörülen kriterlerin büyük bölümünü karşılar. Bununla beraber erken evre *Xenopus* embriyolarının mikrozomal mikst işlevsel oksidaz sistemi ile (MFO) proteratojenik bileşikler teratojenik metabolitlere biyotransforme etme yeteneği çok az veya hiç yoktur. Bantle ve Dawson tam sıçan embriyo kültürü kullanan Kitchin ve Woods' un verilerine dayanarak, FETAX için ekzojen metabolik aktivatör sistem olarak, yakın tarihlerde indükte edilmemiş sıçan karaciğer mikrozomlarını kullanmışlardır. Sonuçta FETAX testinin metabolik kapasitesi olmaksızın insanda gelişme toksisitesine sahip maddelerin başarılı şekilde taranmasında işe yararlılıkları kuşkuludur. Testlerde gözden kaçan proteratojenik maddeler insanda nmetabolizma sonucu teratojenik forma dönüşüp doğum kusurlarına neden olabilir ³³.

Bugün için FETAX örneklerin hızlı taranması ve daha ileri memeli testleri için önceliğin belirlenmesinde yararlı bir test niteliğindedir. Testin değerlendirilmesi tamamlandığında bu yöntem çeşitli ajanların teratojenitesini ve bu sürece katılan işlergelerin standardizasyonu için yeterli bilgi sağlayacaktır ³³.

Pilot çalışma 1'de elde edilen sonuç, vücutta 100 mikrogram/L' lik bir haftalık çinko yüklemesinde , çinko'nun 0.3 µg/ml'si metabolize edilmiştir. Elde edilen serumla yaptığımız FETAX testinde serumda kalan bu miktar embriyoların tamamını öldürmüştür.

Pilot çalışma 2'de çinkonun lityum üzerine iyileştirici etkisi gözlenmemiştir.

2004 yılında yapılan bir çalışmada havuç kökünün monovalan -divalan katyonları birlikte alımına bakılmış , çinko'nun bir divalan katyon olarak sadece esansiyel ve yararlı elementlerin alımında etkili olduğu gözlenmiştir.

Karşılıklı etkilerin ise ör. Rb (1+), Zn (2+), Al (3+) değerlikler arttıkça arttığı bulunmuştur (95).

Çalışmamızda magnezyum'un 0.1mmol.l⁻¹ konsantrasyonu ile lityum birlikte muamele edildiğinde sadece lityum'un 4x10⁻³ konsantrasyonunda %100 ölüm beklenirken %100 anomali görülmüş ve hayatta kalma oranı %100 olmuştur.

2003 yılında yapılan bir çalışmada,magnezyumun monovalan katyonların karakteristik voltaja bağlı kapılarını bloke ettiği gösterilmiştir (96).

Bu bizim çalışmamızla uyumlu bir sonuçtur.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Denemeler sonucu bulunan teratojenite indeksleri (TI); Cd: 8.6, Zn:7.9, Co: 625; Ni: 24.4; Mg: 360, bu kimyasalların şiddetli teratojen olduğunu göstermiştir.
2. Yapılan çalışmalarda magnezyumla (mmol/L) beraber uygulandıklarında tüm divalan katyonlarda (kobalt klorürün $\mu\text{mol/L}$ derişimleri hariç) ve her derişimde yüzde normal oranı artmıştır.
3. Mg (40mmol/L)+ Zn (40 $\mu\text{g/L}$)+ Cd ($\mu\text{mol/L}$) düşük doz kullanıldığında (5 $\mu\text{mol/L}$) yüzde normal oranının arttığı, derişim artınca ise embriyoların %n öldüğü gözlenmiştir.
4. Mg (40 mmol/L) + Zn (40 $\mu\text{g/L}$)+ Ni ($\mu\text{mol/L}$) artan derişimlerde uygulandığında, yüzde normal oranı sadece magnezyumla uygulandığında elde edilen verilere göre artmış olduğu görülmüştür.
5. Mg (40mmol/L) + Zn (40 $\mu\text{g/L}$) + Co ($\mu\text{mol/L}$) birlikte uygulandığında 10 μmol derişimde sadece kobalt kullanılanlara göre daha düşük normal oranı gözlenirken; 20 ve 56 $\mu\text{mol/L}$ 'de ise normal oranı artmıştır.
6. Mg (40mmol/L)+Zn (40 $\mu\text{g/L}$) + Co (mmol/L) birlikte uygulandığında (1 ve 2 mmol/L derişimlerde sadece kobalt kullanıldığında yüzde normal 0 iken) bu derişimlerde yüzde normal oranı daha yüksektir.
7. Mg 5, 50, 500, 5000 $\mu\text{mol/L}$ + Cd, Ni, Co, Zn' nun tek dozlarına maruz bırakılan embriyolarda magnezyum derişimi artıkça yüzde ölüm oranı azalmıştır. 1993 yılında yayınlanan bir makaleye göre , Magnezyumun kobalt, çinko, kadmiyum, nikel üzerine olan etkisi 1961 yılından beri bilinmektedir. Magnezyum diğer divalan metallere (metal absorpsiyonu, hücre içine giriş veya kritik hedeflere bağlanma sırasında) taşıyıcı mekanizma için yarışır. Makalede ayrıca magnezyumun bu etkisini açıklayabilmek için daha ileri araştırmalara gerek olduğu belirtilmiştir⁹⁰.
8. Deneylerimizde kullandığımız yumurtalarda dölleme oranımız %97.1 olmuştur. Yayınlanan makalelerde % 95'ten aşağı dölleme yüzdesine sahip

gruaplarda deney yapılmadığı yazılmaktadır. Bu bilgilerin ışığı altında elde ettiğimiz döllenme yüzdesi değerlerinin çalışmalarda ön görülen düzeyde olduğu saptanmıştır.

a. Zn (40 µg/L)+ Cd (µmol/L) derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda çinko belli derişime kadar ölüm oranını düşürmüştür.

b. Zn (40 µg/L)+ Ni (µmol/L) derişimlerine maruz bırakılan embriyolar, nikelin yüksek derişimlerinde % 100 anomali göstermiştir. % ölüm oranı ise sıfır olmuştur.

c. Zn (40 µg/L)+ Co (µmol/L) derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda % ölüm azalmış ve kobaltın yüksek derişimlerinde % normal oranı artmıştır.

d. Zn (40 µg/L)+ Co (mmol/L) derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda, kobaltın düşük derişimlerinde % normal fazla, orta derişimlerde % anormal değeri artmış, yüksek derişimlerde ise % ölüm oranı artmıştır.

Çinko biyolojik sistemde en çok kullanılan bir elementtir, gen ekspresyonu ve onun regülasyonu için merkezi bir bileşiktir. Daha önce bölümümüzde Zn+Cd etkisi Zebra balığı' nda (*Bracydanio rerio*) denenmiş ve tek başına kadmiyum'a maruz bırakılan (0.5mg/L) embriyolarda elde edilen sonuçla çinko klorür ilave edilerek yapılan çalışmalarda değişiklik kaydedilmemiştir. Ancak daha sonra yapılan bir çalışmada elde edilen bilgilere göre değişikliğin

görülebilmesi için çinko derişiminin artırılması gerekmektedir.

9. Zn (40 µg + Mg (mmol/L) derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda magnezyum derişimi arttıkça % anormal oranının azaldığı görülmüştür.

Ağır metallere karşı biyolojik tolerans farklıdır. Biyolojik sistemlerde birçok element eser halde bulunduğundan, bunları toksik olmayacakları biçimde iletmek yada depolamak için gerekli mekanizmalar geliştirilmiştir. Bu gibi transport ve depolama işini çoğunlukla proteinler yapmaktadır. Bu proteinlerden biri metallothioneindir (MT).

10. Zn 10, 100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ + Cd, Ni, Co, Mg ($\mu\text{mol/L}$) derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda Çinko derişimi arttıkça % ölüm oranı azalmıştır.

Zn' nun bu etkisini, MT sentezini artırarak yaptığı konusunda çeşitli çalışmalar vardır.

11. Zn (40 $\mu\text{g/L}$) + Mg 5, 50, 500, 5000 $\mu\text{mol/L}$ ve Mg (40 mmol/L)+ Zn 10, 100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda gözlenen şey iki katyonun birbirinin etkisini sinerjist olarak etkilediği, çinko'nun magnezyum' a etkisinin ise daha bariz olduğudur.

12. Mg (40 mmol/L) sabit + Cd ($\mu\text{mol/L}$)sabit + Ni ($\mu\text{mol/L}$) sabit+ Co ($\mu\text{mol/L}$) sabit+ Zn 10, 100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ derişimlerine maruz bırakılan embriyolarda artan çinko derişimlerinde % ölüm oranının düşük olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak Zn ve magnezyum' un $\mu\text{mol/L}$ seviyeleri ile Cd, Ni ve Co birlikte uygulandıklarında embriyolarda metal toksisitesi azalmaktadır.

Bu etkilerini Mg' un diğer metallerle yarışarak, çinko'nun ise metallothionein sentezini artırarak yaptığı ve vücutta ayrıca başka koruyucu mekanizma olarak monooksijenaz sistemi, vitamin E, Isı-şok proteinleri, stresle indüklenen protein kinaz gibi etkenlerin olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından saptanmıştır. Bunların her biri kirleticilere maruz bırakılan canlıda devreye girmektedir.

13. Kimyasallara maruz bıraktığımız embriyolarda çeşitli anomaliler görülmüştür. En sık görülen ödemdir. Bunu mikrosefali, mikroftalmi, gözün çeşitli anomalileri (göz yuvarlağının tamamlanmaması, gözlerin medialde olması, tek bir gözün bulunması), yolk anomalisi, bül, kuyruk anomalileri (kuyruk eğriliği, kırık kuyruk), somit bükümlenmesi ve az olarka hemoraji izlemektedir.

14. Çalışmamızın çok sayıda kimyasalla ve çeşitli kombinasyonlarla yapılmış olmasından dolayı bazı hususların gözden kaçmış olabileceği ve ayrıca bazı derişimlerin denenememiş olması nedeni ile tek kimyasal kullanılarak bu deneylerin yapılması ile daha ayrıntılı sonuçlar bulunacağını düşünmekteyiz.

15. Pilot çalışma I'de çinko'nun 0.3 µg/ml'si metabolize edilmiştir. Çalışma sıçanla yapılmış, içme suyuna çinko ilave edilmiş sıçanların serumundan çinko analizi yapılmış ve sonra bu serumla FETAX testi yapılmıştır.

16. Pilot çalışma II'de bir monovalan katyon olan lityum'la divalen katyon olan çinko ve magnezyum'un karşılıklı etkileşmesini gözlemek için yapılan FETAX testinde sadece Mg'un 0.1 mmol.l⁻¹ konsantrasyonu ile Li'un 4x10⁻³ konsantrasyonu birlikte uygulandığında kontrole göre oldukça farklı bir sonuç elde edilmiştir. Kontrolde ölüm % 100 iken belirttiğimiz konsantrasyonlarda ölüm % 0, anomali % 100 olmuştur.



KAYNAKLAR

1. **Güven K.** Biyokimyasal ve Moleküler Toksikoloji. I.Baskı, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Basımevi,1999.
2. **Pamir F.** Klinik toksikoloji. 1969, Ankara.
3. **Özgünen T.**Fertilite ve Embriyo Mühendisliği Uygulama Merkezi Tevsii Çalışması.Çukurova Üniversitesi,*Araştırma FonuTF.93.1 sayılı protokol.* 1993, Adana.
4. **Ames B, Mc Cann J, Yamasaki E.** Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/Mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutation Res*, 1975; 31: 347-364.
5. **Sadler TW, Horton WE, Warner CW.** Whole Embryo Culture: A screening Technique for Teratogens.*Teratogenesis Carcinog Mutagen*, 1982; 2: 243-253.
6. **Schuler R, Hardin BD, Niemeier R.** Drosophila as a tool for the rapid assessment of chemicals for Teratogenicity.*Teratogenesis Carcinogen Mutagen*,1982;2:293-301.
7. **Best J B, Morita M.** Planarians as a model systemfor invitro terotogenesis *Studies.Terat Carcino Mutagen*;1982;2:277-291.
8. **Sabourin TD, Faulk RT, Goss LB.** The efficacy of three non mammalian test systems in the Identification of Chemical Teratogens.*J.App. Toxicol*,1985,5:227-233.
9. **Huggins.** Alternatives to developmental reproduction toxicity testing in animals, *Altex* 20, 2003, 32-40.
10. **Dawson DA, Bantle JA** .Development of a reconstituted water medium and preliminary validation of the Frog Embryo Teratogenesis Assay.*J Appl Toxicol*,1987;7:237-244.
11. **Dawson DA, Bantle JA.** Coadministration of Methylxanthines and inhibitör compounds potentiates teratogenicity in *Xenopus* Embryos. *Teratology*, 1987; 35: 221-227.

12. **Dawson DA, Stebler EF, Burks SL, Bantle JA.** Evaluation of the developmental toxicity of metal-contaminated sediments using short-term fathead minnow and frog embryo-larval assays. *Environ Toxicol Chem*,1988; 7:27-34.
13. **Dumont J, Schultz TW, Buchanan M, Kao GA.** Frog Embryos Teratogenesis Assay: *Xenopus*(FETAX-A short term assay applicable to complex environmental mixtures.). In Waters MD Sandhu SS Lewtons J Claxton L Nesnow S:Short term bioassays in the analysis of complex environmental mixtures III.*Newyork:Plenum Pub, 1983*; 393-405.
14. **Dawson DA, Mc Cormick CA, Bantle JA.** Detection of teratogenic substances in acidic mine water samples using the frog embryo teratogenesis Assay:*Xenopus*(FETAX).*Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis*,1988;8:251-263.
15. **Fort D J, James B L, Bantle J A.** Evaluation of the developmental toxicity of five compounds with the frog embryo teratogenesis assay:*Xenopus*(FETAX) and a metabolic activation system.*Journal of applied Toxicology*,1989;9(6):377-388.
16. **Greenhouse G.** Effects of pollutants on embryos and larvae of frogs:A system for evaluating teratogenic effects of compounds in fresh water environments.*In:Proceedings of the sixth annual Conference of environmental Toxicology*.Dayton:*National technical information service*,1975;493-511.
17. **Greenhouse G.** Evaluation of the teratogenic effects oh hydrazine,methylhydrazine and dimethyl hydrazine on embryos of *Xenopus laevis*.*Teratology*,1976;13:167-178.
18. **Birge W J, Black J A, Westerman AG .**Short-term fish and amphibian embryolarval tests for determining the effects of toxicant stress on early stages and estimating Chronic values for single compounds and complex effluents.*Environ. Toxicol. Chem*, 1989;4:807-821.
19. **Mejare M.** The application of phosphat fertilizers and atmospheric deposition are significant sources of Cd input to arable soils in some parts of the world.*Trend in Biotechnology*, 2001;19 (2).
- 20 .**Chan J, Huang Z, Merrifield M E, Salgado M T, Stillman M J.** Studies of metal binding reactions in metallothioneins by spectroscopic,molecular biology,and molecular modeling techniques,Coordination chemistry.*Reviews*, 2002, 234: 319-339.
21. **Hidalgo J.** Roles of the Metallothionein family of proteins in the central nervous system. *Brain research Bulletin*,2001; 55(2):133-145.

22. **Woo E.S, Monks A, Watkins S C, Wang A S, Lazo J S.** Diversity of Metallothionein Content and Subcellular Localization in the National Cancer Institute Tumor Panel. *Cancer Chemother Pharmacol*, **1997**; 4: 61-68.
23. **Sunderman F W, Plowman M C, Kroftova O S, Grbac-Ivankovic S, Foglia L, Crivello J F.** Effects of Teratogenic Exposure to Zn²⁺, Cd²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, and Cu²⁺ on Metallothionein and Metallothionein-mRNA Contents of *Xenopus* Embryos. *Pharmacology & Toxicology*, **1995**; 76: 178-184.
24. **Domingo J. L.** Developmental Toxicity of Metal Chelating agents. *Reproductive Toxicology*, **1998**; 12: 499- 510.
25. **Wagner B A, Buettner G R, Burns P C.** Vitamin E Slows the Rate of Free radical-mediated Lipid peroxidation in Cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **1996**; 334 (2): 261-267.
26. **Eisenbrand G.** Adaptive responses of chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, **2002**, 40: 193-236.
27. **Calevro F, Campani S, Flippi C, Batistoni R, Deri P, Bucci S, Raghianti M, Mancino G.** Bioassays for Testing Effects of Al,Cr and Cd Using Development in the Amphibia *Pleurodeles waltli* and Regeneration in the Planarian *Dugesia etrusca*, Aquatic ecosystem. *Health and Management*, **1999**; 2: 281-288.
28. ***Xenopus* care.** What is Teratology?
Erişim: [http:// ucs. Byu.edu/teratology/whatis.html](http://ucs.Byu.edu/teratology/whatis.html).
29. **Nieuwkoop P.D, Faber J.** *Normal Table of Xenopus laevis (Daudin)* North-Holland Pub.Co.Amsterdam,**1975**: 1-248.
30. **Özgünen T.***Xenopus laevis* Biyolojisi.*Ders Notu*, **1994**, Adana.
31. **Özgünen T.** *Xenopus* Fizyolojisi. *Ders Notu*, **1991**, Adana.
32. **Özgünen T.** *Xenopus laevis*'te deneysel embriyoloji. *Ders notu*, **1994**, Adana.
33. **Boğa A.** Dış ortamda yer alan çeşitli kimyasal kirliliklerin etkisini değerlendirmede FETAX testinin değeri, *Master Tezi*, ukurova Üniversitesi, Adana, **1996**.

- 34. Tompkins R, Reinschmidt D.** : Experimentally Induced Homozygosity in *Xenopus laevis*. In: Brian Kay, Benjamin H. *Xenopus laevis: Practical Uses in Cell and Molecular Biology*. 1st Ed., New York: Academic Press, 1991: 35.
- 35. Fort D J, Stover E L, Bantle J A, Finch R A, Linder Gdumont J N, King M K.** Phase III Interlaboratory Study of FETAX, Part 2: Interlaboratory Validation of an Exogenous Metabolic Activation System for Frog Embryo Teratogenesis Assay-Xenopus (FETAX). *Drug and Chemical Toxicology*, 1998; 21(1):1-14.
- 36. De Young D, Bantle J A, Fort D J.** Assessment of the developmental toxicity of ascorbic acid, sodium selenate, coumarin, serotonin, and 13-cis retinoic acid using FETAX. *Drug Chem. Toxicol.* 1991, 14: 127-141.
- 37. Luo S-Q, Plowman M C, Hopfer S M, Sunderman F W.** Embryotoxicity and Teratogenicity of Cu^{2+} and Zn^{2+} for *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX Procedure. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 1993; 23 (2): 111-120.
- 38. Waddington CH, Perry MM.** Teratogenic Effects of Trypan Blue on Amphibian Embryos. *J Embryol Exp Morph*, 1956; 4: 110-119.
- 39. Dial NA.** Methyl Mercury. Teratogenic and lethal effects in frog embryos. *Teratology*, 1976, 13: 327-334.
- 40. Courchesne CL, Bantle JA.** Analysis of the activity DNA, RNA and Protein synthesis inhibitors on *Xenopus* embryo development. *Teratogenesis Carcinog Mutagen*, 1985, 5: 177-193.
- 41. Kawanishi S, Hiraku Y, Murata M, Oikawa S.** The Role of Metals in Site-Specific DNA Damage with Reference to Carcinogenesis. *Free radical Biology & Medicine*, 2002; 32 (9): 822-832.
- 42. Z. Hossain, Huq F.** Studies on the interaction between Cd^{2+} ions and DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2002; 90 : 85.
- 43. Rainbow P.S.** Trace Metal Concentrations in Aquatic Invertebrates: Why and so what? *Environmental Pollution*, 2002; 120: 497-507.
- 44. Stohs S, Bagchi D.** Oxidative Mechanisms in the Toxicity of Metal Ions. *Free Radical Biology & medicine*, 1995; Vol.18(2): 321-336.

45. Kasprzak S K. Oxidative DNA and Protein Damage in Metal Induced Toxicity and Karsinogenesis. *Free Radical Biology&Medicine*, 2002; 32(10): 958- 967.
46. Brzoska M M, Moniuszko-Jakoniuk J. Cadmium. *Food and Chemical Toxicology*, 2001, 39: 967-980.
47. Hague F, Matifat F, Louvet L, Brule G, Collin T. The carcinogen Cd²⁺ activates InsP3-mediated Ca²⁺ release through a spesific metal ions receptor in *Xenopus* oocyte. *Cellular Signaling*, 2000; 12: 419-424.
48. Palta A. Kadmiyum. *Internetin renkli kimya web'i*, 2002, sayfa1-6.
49. Home Personalisation Discussions Search Site Map. Exposure standart cadmium and compounds. *Contact HISTORY home >OHS Information >Databases >Exposure Standart*, 2002, 1-5.
50. TOX Probe. Cadmium and its compounds. *Ten Carcinogens in Toronto*, 1993, B- 27- 35.
51. EPA-Air Toxics Website. Cadmium Compounds. *EPA Home >Technology Transfer Network >Air Toxics Website> Cadmium compounds*, 2002.
52. Teckcominco. Cadmium Compounds.*Cadmium Metal Material Safety data Sheet*, 2001, 1-5.
53. IARC,Ninth Report on Carcinogens. Cadmium and Cadmium Compounds, Known to be human carcinogen, *First Annual Report on carcinogens as Reasonably Anticipated to be Human Carcinogens*, 1998; 1-8.
54. Misra M. Cadmium. *Toxicology*, 1997; 117: 99-109.
55. Hayes R.B. Cadmium. *Cancer Causes and Control*. 1997; 8: 374-380.
56. Jolibois L.S, Burow M E, Swan K F, George W J, Anderson M B, Henson M C. Effects of cadmium on cell viability, trophoblastic development and expression of low density lipoprotein receptor transcripts in cultured human placental cells. *Reproductive Toxicology* ,1999; 13: 473.

57. **Waalkes P M.** Cadmium carcinogenesis in review. *Journal of inorganic Biochemistry*, **2000**; 79: 241-244.
58. **Hart B.A, Potts R J, Watkin R D.** Cadmium Adaptation in the Lung a Double Edged Sword?. *Toxicology*, **2001**; 160: 65-70.
59. **Brzoska M.M, Jakoniuk J M.** Interaction between Cd and Zinc in the organism. *Food and Chemical Toxicology*, **2001**; 139: 967-980.
60. **Rojas E, Herrera L A, Poirier L A, Ostrosky-Wegman P.** Are metals dietary carcinogens? *Mutation Research*, **1999**; 443: 157-181.
61. **Fang M Z, Kim D Y, Lee H W, Cho M H.** Improvement of invitro two-stage transformation assay and determination of the promotional effect of cadmium. *Toxicology in Vitro*, **2001**; 15: 225-231.
62. **Verougstrate V, Lison D, Hotz P.** A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations exposed to cadmium compounds. *Mutation Research*, **2002**, 511: 15-43.
63. **Swapan K D, Sudhansu K D, Andrews G K.** Cadmium Teratogenicity and its Relationship with Metallothionein Gene Expression in Midgestation Mouse Embryos. *Toxicology*, **1990**; 64: 89-104.
64. **Sunderman F W JR, Plowman C M, Hopfer S M.** Embriyotoxicity and Teratogenicity of Cadmium Chloride in *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX procedure. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **1991**; 21 (6): 381-391.
65. **O'Brien P, Salacinski H J.** Evidence that the Reactions of Cadmium in the Presence of Metallothionein Produce Hydroxyl Radicals. *Arch Toxicol*, **1998**, 72: 690-700.
66. **Fort D.J, Stover E L, Bantle J A, Dumont J N, Finch R A.** Evaluation of a Reproductive Toxicity Assay using *Xenopus laevis*: Boric Acid, Cadmium and Ethylene Glycol Monomethyl Ether. *Journal of Applied Toxicology*, **2001**; 21: 41-52.
67. **Küçükoğlu M.** Zebra balığının (*Brachydanio rerio*) embriyolojik gelişimi üzerine kadmiyum klorür ve çinko klorür gibi çevre kirleticilerinin etkileri. *Master Tezi*, Çukurova Üniversitesi, **1996**, Adana.

68. **Plowman M C, Grbac-Ivankovic S M, Hopfer S M, Sunderman W F.** Malformations Persist after Metamorphosis of *Xenopus laevis* Tadpoles Exposed to Ni²⁺, Co²⁺, or Cd²⁺ in FETAX Assays. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, **1994**; 14: 135-144.
69. **Herkovits J, Perez-Coll C S, Herkovits F D.** Cd uptake and Bioaccumulation in *Xenopus laevis*. *Ecotoxicology and environmental safety*, **1998**; 39: 21-26.
70. **Verougstrate V, Lison D, Hotz P.** A systematic review of cytogenetic studies conducted in human populations exposed to cadmium compounds. *Mutation Research*, **2002**; 511:15-43.
71. **Casalino E, Calzaretti G, Sblano C, Landriscina C.** Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology* , **2002**; 179: 37-50.
72. **Birhanlı A.** Bazı tekstil boyar maddelerinin *Xenopus laevis* üzerinde toksik etkilerinin araştırılması. *Doktora Tezi*, İnönü Üniversitesi, Malatya, **2003**.
73. **Misra R R, Smith G T, Waalkes M P.** Evaluation of the direct genotoxic potential of Cadmium in four different rodent cell lines. *Toxicology*, **1998** 126 : 103-114.
74. **Cangul H, Broday L, Salnikow K, Sutherland J, Peng W, Zhang Q, Poltaratsky V, Yee H, Zoruddo M A, Costa M.** Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Toxicology Letters* ,**2002**;127:,69-75.
75. **Costa M, Sutherland J E, Peng W, Salnikow K, Broday L, Kluz T.** Molecular biology of nickel carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. **2001**; 222: 205-211.
76. **Davidson J.S, Franco S E, Millar R P.** Stimulation by Mn²⁺ and Inhibition by Cd²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺, and Co²⁺ Ions of luteining Hormone Exocytosis at an Intracellular Site. *Endocrinology*, **1993**; 132(6): 2654-2658.
77. **TOX Probe.** Nickel and its compounds. *Ten Carcinogens in Toronto*, **1993**, B- 27-35.
78. **Doğan M.** Sağlıklı Yaşamın Kimyası. *Popüler Bilim Dergisi*, **2002**, s: 32-34.
79. **Plowman M C, Peracha H, Hopfer M S, Sunderman F W.** Teratogenicity of Cobalt Chloride in *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX procedure. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, **1991**; 11: 83-92.

80. **Brando-Neto J, Stefan V, Berenice B, Mendonca M D, Bloise W.** The essential role of zinc in growth. *Nutricion Research*, **1995** ;15 (3): 335-358.
81. **Falchuk K H.** Zinc Transcription Factors in Cellular Differentiation and Organogenesis. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, **1998**; 11: 89-102.
82. **Rink L & Gabriel P.** Extracellular and immunological actions of zinc. *Biometals*, **2001**; 14: 367-383.
83. **Sandstead H H.** Zinc: Growth, Development, and Function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, **2000**; 13: 41-49.
84. **Falchuk K H.** The molecular basis for the role of zinc in developmental Biology. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **1998**; 188: 41-48.
85. **TE-TA LTD. ŞTİ,** Magnezyum, manyezit ve magnezyum bileşikleri. *Türkiye sınai kalkınma Bankası yayınları, kimya sektörü araştırması*, Yayın no: Kimya 2, **1979**, Ankara.
86. **Çakır R.** Magnezyum metalinin Özellikleri. *Kimya Okulu*, **2001**.
87. **Belle R, Mulner Lorillion, Marot J, Ozon R.** A possible role for Mg²⁺ ions in the induction of meiotic maturation of *Xenopus* oocyte. *Cell Differ*, **1986**, 19: 253-61.
88. **Ruppersberg J P, Eberhard V, Schoepfer K and R.** The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Seminars in The Neurosciences*, **1994**; 6: 87-96.
89. **Herkovits J, Perez-Coll C S, Herkovits F D.** Evaluation of nickel-zinc interactions by means of bioassays with amphibian embryos. *Ecotoxicology and Environmental safety*, **2000**, 45: 266-273.
90. **Luo S-Q, Plowman M C, Hopper S M, Sunderman W F.** Magnesium –Deprivation Enhances and Magnesium-Supplementation Diminishes the Embryotoxic and Teratogenic Effects of Nickel, Cobalt, Zinc, and Cadmium for Frog Embryos in the FETAX Assay. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **1993**; 23(2): 121-129.
91. **Hopper M S, Plowman M C, Sweeney K R, Bantle J A, Sunderman F W.** Teratogenicity of Nickel in *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX Procedure. *Biological Trace Element Research*, **1991**; 29: 203-215.

92. **Plowman Mc, Peracha H, Hopfer MS, Sunderman FW.** Teratogenicity of Cobalt Chloride in *Xenopus laevis*, Assayed by the FETAX procedure. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, **1991**, 11: 83-92.
93. **Pasky K, Varga B & Lazar P.** Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. *Biometals*, **1996**; 10:27-36.
94. **Hauptman O, Albert D M, Plowman M C, Hopfer S M, Sunderman F W.** Ocular Malformations of *Xenopus laevis* Exposed to Nickel During Embryogenesis. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, **1993**; 23(6): 397-406.
95. **Ozaki T, Ambe S, Minai Y, Enomoto S, Yatagai F, Abe T, Yoshida S, Makide Y.** Effects of ionic valency of interacting metal elements in ion uptake by carrot (*Daucus carota* cv. U.S. harumakigosun). *Biol Trace Elem Res*, **2001**; 84(1-3):197-211.
96. **Voets T, Janssens A, Prenen J, Droogmans G, Nilius B.** Mg²⁺-dependent gating and strong inward rectification of the cation channel TRPV6. *J Gen Physiol*, **2003**; 121(3): 245-60.

EKLER

EK.1. Cd (5, 7.2, 8.5, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$); Mg (40 mmol/L) sabit+ Cd (5, 7.2, 8.5, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$); Zn (40 $\mu\text{g/L}$) + Cd (5, 7.2, 8.5, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$) ve Mg (40 mmol/L) + Zn (40 $\mu\text{g/L}$) + Cd (5, 7.2, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{mol/L}$)'a 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında görülen % Anormal değerleri.

*: Denenmeyen derişimler ,N: Normal, AN: Anormal, Ö: Ölüm.

Kons.($\mu\text{mol/L}$)	Cd(%)	Cd+Mg(%)	Cd+Zn(%)	Cd+Mg+Zn(%)
5	30N 65AN 5Ö	49N 6AN 45Ö	72N 28AN -Ö	54N 38AN 8Ö
7.2	18N 50AN 32Ö	*	*	32N 40AN 28Ö
8.5	15N 60AN 25Ö	*	*	25N 20AN 55Ö
10	8N 65AN 27Ö	73N 23AN 4Ö	50N 45AN 5Ö	-N -AN 100Ö
20	1N 70AN 29Ö	15N 8AN 77Ö	11N 50AN 39Ö	*
30	-N 70AN 30Ö	19N 3AN 78Ö	82N 3AN 15Ö	-N -AN 100Ö
50	-N 20AN 80Ö	10N 1AN 89Ö	*	-N -AN 100Ö

EK.2. Ni (10, 80, 100, 120, 150 µmol/L); Mg(40 mmol/L)+ Ni(10, 80, 100, 120, 150 µmol/L); Zn (40 µg/L) + Ni (10, 80, 100, 120, 150 µmol/L) ve Mg (40 mmol/L)+Zn (40 µg/L)+ Ni (10, 80, 100, 120, 150 µmol/L)' e 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında görülen % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

*: Denenmeyen derişimler, N: Normal, AN: Anormal, Ö: Ölüm.

Kons.(µmol/L)	Ni(%)	Ni+Mg(%)	Ni+Zn(%)	Ni+Mg+Zn(%)
10	25N 35AN 40Ö	80N -AN 20Ö	76N 19AN 5Ö	*
80	15N 41AN 44Ö	50N 10AN 40Ö	-N 98.7AN 1.3Ö	53N 13AN 34Ö
100	13N 42AN 45Ö	45N 15AN 40Ö	*	47N 18AN 35Ö
120	10N 2AN 68Ö	30N 10AN 60Ö	*	40N 15AN 45Ö
150	-N 35AN 65Ö	-N -AN 100Ö	-N 99AN 1Ö	*

EK.3. Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L); Mg (40 mmol/L)+ Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L); Zn (40 µg/L) + Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L) ve Mg (40 mmol/L) + Zn (40 µg/L) + Co (10, 20, 56, 112, 120, 240, 300 µmol/L)'a 96 saat maruz bırakılan *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

*: Denenmeyen derişimler, N: Normal, AN: Anormal, Ö: Ölüm.

Kons.(µmol/L)	Co(%)	Co+ Mg(%)	Co+Zn(%)	Co+Mg+Zn(%)
20	30N 64AN 6Ö	28N 3AN 69Ö	*	41N 3AN 56Ö
56	14N 70AN 16Ö	20N -AN 80Ö	*	25N 3AN 72Ö
112	8N 74AN 18Ö	*	*	7N 15AN 78Ö
120	-N 85AN 15Ö	-N 94AN 6Ö	66N 31AN 3Ö	*
240	-N 88AN 12Ö	-N 12AN 88Ö	68N 28AN 4Ö	*
300	-N 90AN 10Ö	-N 10AN 90Ö	71N 27AN 2Ö	*

EK.4. Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L); Mg (40 mmol/L)+ Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L) ; Zn (40 µg/L) + Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L) ve Mg (40 mmol/L)+ Zn (40 µg/L)+ Co (1, 2, 3, 5, 7, 9 mmol/L) 96 saat maruz bırakıldığında *Xenopus laevis* embriyolarında % Normal, Anormal, Ölüm değerleri.

***: Denenmeyen derişimler, N: Normal, AN: Anormal, Ö: Ölüm.**

Kons.(mmol/L)	Co(%)	Co+Mg(%)	Co+Zn(%)	Co+Mg+Zn(%)
1	-N 87AN 13Ö	45N 8AN 47Ö	-N 99AN 1Ö	20N 45AN 35Ö
2	-N 55AN 45Ö	35N 10AN 55Ö	-N 90AN 10Ö	5N 32AN 63Ö
3	-N 75AN 25Ö	15N 15AN 70Ö	-N 10AN0 -Ö	-N 5AN 95Ö
5	-N 71AN 29Ö	*	-N 97AN 3Ö	*
7	*	-N 42AN 58Ö	-N 87AN 13Ö	*
9	-N 65AN 35Ö	-N 3AN 97Ö	-N 28AN 72Ö	-N -AN 100Ö

ÖZGEÇMİŞ

Adana'da doğmuştur. İlk ve orta öğrenimini aynı ilde tamamlamıştır. Çukurova Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden 1988 yılında mezun olmuştur. 1993 yılında Ç.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Yüksek Lisans programına başlamış, 1994 yılında Ç.Ü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak göreve başlamıştır. 1996 yılında Fizyoloji Yüksek Lisans programını tamamlayıp, aynı yıl Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı olarak Fizyoloji bölümünde Doktora programına başlamıştır.