

156682

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
DANIŞMAN: PROF.DR. ŞEFİK DURSUN

**KADMIYUM VE KURŞUNA MARUZ BIRAKILAN  
SIÇANLARIN KAN VE DEĞİŞİK DOKULARINDAKİ  
TOKSİSİTE ÜZERİNE SELENYUM VE KATEŞİN  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

M.Sc. SEMRA ÖZDEMİR

İSTANBUL-2004



**Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje no:T-106/11112002**

# İÇİNDEKİLER

<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	
<b>1. KULLANILAN TOKSİK ELEMENTLER VE ÖZELLİKLERİ</b>	
<b>1.1. Kadmiyum</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Kurşun</b>	<b>7</b>
<b>2. KULLANILAN ANTİOKSİDAN MADDELER VE ÖZELLİKLERİ</b>	
<b>2.1. Selenyum</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Katesin</b>	<b>12</b>
<b>3. SERBEST RADİKALLER</b>	<b>17</b>
<b>4. LİPİT PEROKSİDASYONU</b>	<b>21</b>
<b>5. ANTİOKSİDANLAR</b>	<b>24</b>
<b>5.1. Glutasyon</b>	<b>27</b>
<b>5.2. Süperoksit Dismutaz</b>	<b>28</b>
<b>5.3. Glutasyon Peroksidaz</b>	<b>29</b>
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	
<b>1. Kimyasal Maddeler</b>	<b>30</b>
<b>2. Kitler</b>	<b>31</b>
<b>3. Cihazlar</b>	<b>31</b>
<b>4. Deney grupları</b>	<b>32</b>
<b>5. Ölçüm Yöntemleri</b>	<b>33</b>
<b>IV. BULGULAR</b>	<b>37</b>
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>71</b>
<b>VI. ÖZET</b>	<b>86</b>
<b>VII. SUMMARY</b>	<b>87</b>
<b>VIII. KAYNAKLAR</b>	<b>89</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>102</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>103</b>

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Önemli çevre kirleticileri ve toksik ajan olmaları nedeniyle, ağır metal ve metal bileşiklerinin insan sağlığı üzerindeki etkileri giderek daha çok önem kazanmaktadır. Organizma, çevresel ve endüstriyel yolla en çok kurşun ve kadmiyum ağır metallerine maruz kalmaktadır(10).

Kadmiyum doğada eser miktarda bulunmasına rağmen endüstride; nikel-kadmiyum pil üretiminde, boya, alaşım, böcek ve tarım ilaçlarının yapımında sıkça kullanılmaktadır(10,11) .Bunlarla birlikte kadmiyuma maruz kalmada en büyük etken sigara içilmesidir(97). Kadmiyum vücuda solunum, sindirim ve deri yolu ile alınır. Alınan kadmiyumun büyük bir kısmı böbreklerde ve karaciğerde birikir. Kadmiyum toksisitesinin temelinde, hücrelerin enzimatik sistemleri üzerine olan toksik etkisi görülür. Metaloenzimle etkileşimde diğer metal iyonlarının yerine geçer ve sülfhidril (-SH) gruplarını içeren biyolojik yapılara afinitesi yüksektir(11). Memelilerde yapılan son çalışmalar kadmiyumun reaktif oksijen ürünlerini stimule ettiğini göstermiştir(10). Kadmiyum, testisler için kesin karsinojendir(30).

Kurşun vücuda alındıktan sonra kanda belli düzeye ulaşır ve çeşitli organ ve dokularda birikmeye başlar. Kurşun toksisitesi de moleküler düzeyde meydana gelir. Proteinlerin sülfhidril gruplarına bağlanarak veya diğer metal iyonları ile yer değiştirerek ferroketalaz gibi enzimlerin aktivitesini azaltır. Eritrositlere bağlandığında membran bütünlüğünü bozar (66).

Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron taşıyan atom veya moleküller olarak tanımlayabildiğimiz serbest radikaller, yapılarındaki kararsızlık nedeniyle oldukça aktiftirler. Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde, hücre hasarına giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkar. Antioksidanlar hedef

moleküllerdeki oksidan hasarı engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antioksidanların ilk belirlenen etkileri, membran yapısında bulunan lipitlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Glutasyon, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve katalaz bilinen başlıca antioksidanlardır(94).

Selenyum memelilerde, selenyuma bağlı glutasyon peroksidaz yoluyla fonksiyon gören önemli hayati bir elementtir. Karsinogen maddeleri detoksifiye eden bazı enzimlerin sentezinde rol oynamaktadır(80). Organik ve inorganik peroksitleri azaltma özelliği olan selenyumun diyetle alınmasının antikarsinojenik ve antitümör etkisi olduğu bilinmektedir(69). Kanseri, katarakt, iskemik kalp hastalığı gibi kronik hastalıkların görülme riskindeki artış ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ilişki son yıllarda sıklıkla araştırılmaktadır(75).

Yeşil çay kateşinleri yeşil çay infüzyonunda bulunan polifenollerin ana bileşenleridir. Çaydaki polifenollerin biyolojik etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda antioksidan özellikleri gösterilmiştir(3,35,51). Kateşinler hidroksil radikalini, süperoksit anyon radikalini, peroksil ve alkoksil radikallerini temizler ve lipit peroksidasyonunu önler. Çay kateşinleri oluşan serbest radikalleri zararsız hale getirdiği gibi aynı zamanda bu radikalleri oluşumun erken aşamasında inhibe ederler(3). Örneğin, ksantin/ ksantin oksidaz (XO) sistemiyle süperoksit anyon radikal oluşumunu inhibisyona uğratar. Kateşinin normal diyetle bol miktarda bulunması serbest oksijenin neden olabileceği oksidatif hasarı önlemede önemli rol oynar(3,78).

Bu bilgiler ışığında, kadmiyum ve kurşuna maruz bırakılan sıçanların kan ve değişik dokularında oluşabilecek toksisiteye karşı, selenyum ve kateşinin antioksidan etkisini belirleyebilmek amacıyla tezimizi planladık.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **1. KULLANILAN ELEMENTLER VE ÖZELLİKLERİ**

#### **1.1. KADMIYUM**

##### **1.1.1. Doğada Kadmiyum**

Kadmiyum (Cd) doğada az bulunan bir elementtir. Yeryüzü kabuğu 0,15µg/g, deniz suyu 0,15µg/l, atmosfer 0,01µg/m<sup>3</sup> kadar kadmiyum içerir(30,59). Kadmiyum çevresel ve endüstriyel kirlenmenin en önemli toksik elementi olarak tanımlanmaktadır(22).

Dünya üzerinde her yıl yaklaşık olarak 15,000 ton kadmiyum üretilmektedir(34). Kadmiyumun endüstriyel kullanımının artması çevresel kadmiyum oranını da benzer şekilde artırmaktadır. Kadmiyum endüstride, nikel-kadmiyum pillerin yapımı, boya sanayi, lehim, fotoğraf filmlerinin yapımı, tarım ilaçları ve böcek ilaçlarının üretilmesi sırasında, plastik sanayiinde sabitleştirici olarak ve ayrıca kadmiyum sülfid olarak cam, seramik sanayiinde ve dericilikte sıklıkla kullanılmaktadır. Kurşun ve bakırın saflaştırılması sırasında açığa çıkan kadmiyumda önemli miktarlardadır(11,22,30,34,38,65,96).

Kadmiyuma maruz kalma genellikle kadmiyum endüstrisinde çalışma "mesleki maruz kalma" ile beraber bitkilerle, hayvansal ürünlerle ve su yoluyla olabilmektedir(22,98).

Çalışma alanlarındaki kontaminasyonda, havadaki kadmiyum seviyesi 1µg/m<sup>3</sup> olarak bulunmuştur(30,34). Dünya Sağlık Örgütü'nün besinlerde kabul ettiği maksimum kadmiyum miktarı 5 µg/g.besin' dir (30). Kontamine olan bölgelerde yetişen bitki ve hayvanlarda kadmiyum miktarı oldukça yüksektir. Bu alanlarda et, balık, süt, yumurta ve tahıl gibi temel besin maddelerinde normalde 1µg/g'dan daha az olan kadmiyum miktarının arttığı bildirilmiştir(30). Kadmiyumla kontamine alanlarda

yetiştirilen hayvanların özellikle karaciğer ile böbreğinin ve deniz kabuklularının yiyecek olarak tüketilmesi kontaminasyonda önemli yer tutar. Deniz kabuklularında kadmiyum miktarı kontaminasyon sonrası 1-10µg/g'a kadar ulaşabilir. İçme suyunda normalde 0,001mg/l' den küçük olması gereken kadmiyum miktarı, kontamine alanlarda 0,005mg/l (maksimum kabul edilebilir miktar)yi geçmektedir(27).

Sigara içimi kadmiyuma maruz kalmada en çok rastlanılan ve en etkili yoldur. Bir sigara yaklaşık olarak 0,001mg kadmiyum içerir ve içilen sigaranın ancak %10-20 kadarı absorbe edilebilir. Günde 20 sigara içen bir kişi 0,002-0,004mg kadmiyuma solunum yoluyla maruz kalmış olur(27, 30,34,49,58,59,88).

### **1.1.2.Kadmiyum Metabolizması ve Sağlık Üzerine Etkileri**

Kadmiyum zararlı etkileri çeşitli çevresel faktörler ve meslekle bağlantılı olarak değişen ağır bir metaldir. Uzun yarı ömrü nedeniyle birikici bir toksindir. Kadmiyum zararlı etkileri göz önüne alınarak Uluslararası Kanseri Araştırma Örgütü (IARC, International Agency for Research on Cancer) tarafından karsinojen olarak tanımlanmıştır(88).

Kadmiyum vücuda solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri yoluyla girer. Sindirim sistemiyle alınan kadmiyumun gastrointestinal sistemde absorpsiyonu düşüktür (%0.1-1.5). Bu yolla alınan kadmiyumun absorpsiyonunda, maruz kalınan kadmiyum miktarı ve kadmiyumun hangi bileşiğinin alındığı önemlidir. Kadmiyumun solunum yoluyla akciğerlerden absorpsiyon oranı çok yüksektir (%50-90). Özellikle oksit bileşikleri bu yolla etkilidirler(11,30,61,88).

Absorbe edilen kadmiyum büyük bir oranda vücutta birikme özelliğine sahiptir. Böbrek ve karaciğerler kadmiyumun en çok birikim yaptığı organlardır. Buralarda biriken kadmiyum vücuttaki kadmiyumun %50 kadarını oluşturur. Kadmiyuma en yüksek oranda böbreklerde rastlanır ve buradan atılımı yıllar içerisinde olur. Karaciğerde kadmiyumun yarılanma ömrü böbreklere oranla daha kısadır(30,61,88). İdrar ve dışkı

ile atılımın yanında saç, tırnak ve deri yoluyla da kadmiyum atılımına rastlanılır(30,58).

Kadmiyumun karaciğer ve böbreklerde birikimi bu organların metallothionein (MT)proteinini yüksek oranda içermelerinden kaynaklanır. Metallothionein kadmiyuma yüksek afinite gösteren bir proteindir. Kadmiyum konsantrasyonunun artmasına paralel olarak bu proteinin sentezi de artar(30,61,88). Sülfhidril (-SH) gruplarına afinitesi yüksek olan kadmiyumun, metallothionein varlığında zararlı etkilerinin belirli ölçüde azaldığı bilinmektedir. Bu protein, kadmiyumun dokularda birikiminde rol oynadığı gibi, aynı zamanda karaciğerden böbreklere taşınmasından da sorumludur(30,33,58).

Kadmiyuma maruz kalma süresine bağlı olarak akut ve kronik toksisite görülür. Akut maruz kalmada en çok etkilenen bölgeler akciğer, testis ve karaciğerlerdir. Akut zehirlenme daha çok oksit bileşiklerinin solunması yoluyla gerçekleştiğinden, üst solunum yolları ve hedef organ olan akciğerler en çok hasara maruz kalır. İritasyonla başlayıp ölüme kadar giden toksik etkiler alınan doza, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişir. 3 gün 0.5-2.5mg/m<sup>3</sup> arasındaki konsantrasyondaki kadmiyumun solunması akut pnömoni ile sonuçlanır(27,56). Gelişmekte olan organizmalar kadmiyumun oluşturduğu etkilerden diğerlerine göre daha çok zarar görürler. Akut zehirlenmelerde gastrointestinal sistemi etkileyen belirtiler ile başağrısı sıklıkla görülür(27,30,49,88).

Kadmiyumun kronik olarak alınmasında en çok etkilenen böbreklerde fonksiyon bozuklukları sıkça görülür. Karaciğer hasarı, akciğer yetmezliği ile dolaşım ve üreme sistemi bozuklukları, böbrek hasarını takip eden bozukluklardır(27,30,80).

Günümüzde kadmiyum karsinogenezinin mekanizması ya da mekanizmaları tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Kadmiyum ve kanser ilişkisi ile ilgili çalışmalar kadmiyuma maruz kalma ve akciğer kanseri arasındaki bağlantının kurulmasıyla hız kazanmıştır(88). Kadmiyum hangi yolla alınırsa alınsın testisler için kesin karsinojendir(5,27,30,49,88). Kadmiyum karsinogenezinde diğer hedef bölgeler ise karaciğer, böbrekler



ve mide gibi dokular ile hemopoietik ve ürogenital sistemlerdir(30,88). Kadmiyumun subkutan ya da intramuskuler enjeksiyon bölgelerinde sarkomalar yüksek oranda görülür. Prostat tümöründe kadmiyum dozuna bağlı olarak artış saptanmıştır. Ağız yoluyla alınan kadmiyum, lösemi insidansını doza bağlı olarak etkiler(27,88). Kadmiyuma uzun süreli maruz kalındığında etkilenen dokulardan biri de kemik dokusudur. Kadmiyum, bu dokuyu indirekt yolla böbrek ve gastrointestinal sistem hasarına bağlı olarak etkiler(10).

Kadmiyum karsinogenezi ile ilgili olası mekanizmalara bakıldığında, kadmiyumun genotoksik ve mutajenik etkisini ancak yüksek dozlarda (direkt olarak) gösterebildiği ifade edilmektedir(11,88). Kadmiyum zayıf bir mutajendir ve redox aktif metal olmadığı için DNA'ya stabil olarak bağlanamaz. Karsinojen etkisini anlatmak için nongenotoksik ya da indirekt genotoksik mekanizmalar daha uygundur. Bu mekanizmalar, apoptozisin bloke edilmesi ve hücre çoğalmasının uyarılmasındaki hatalı gen ekspresyonunu içerir. Kadmiyum tarafından DNA onarımının baskılanması, potansiyel olarak DNA hasarlı hücrelerin popülasyonunu artırır. Kadmiyum hücre çoğalmasıyla ilgili c-myc, c-jun, c-fos gibi gen ya da proto onkogenleri, metallothionein ve glutatyon gibi peptid ve proteinlerin transkripsiyonunu aktive edebilir. Kadmiyum, çinko ile aynı ligantlara bağlanabilme özelliğine sahiptir. Bu nedenle normalde çinkonun gerektiği gen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda da etkilidir (11, 27,88). Hücre düzeninin bozulması, proliferasyonun artması ve apoptozisin bloke edilmesi kadmiyum karsinogenezinin önemli noktalarıdır(11,88).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu uyaran kadmiyum, membran lipidlerinin peroksidasyonunu artırarak ve antioksidan enzimleri inhibe ederek, farklı dokularda oksidatif hasara neden olur. Kadmiyum toksisitesi, reaktif oksijen ürünlerindeki değişiklikler (ROS) (süperoksit anyon radikali, hidroksil radikali, nitrik oksit) ve lipid peroksidasyonu ile tanımlanabilir(22,59,63,80).

## **1.2. KURŞUN**

### **1.2.1. Doğada Kurşun**

Doğada yaygın olarak bulunan ve endüstride fazlaca tüketilen kurşun, insan ve diğer canlılarda toksisiteye neden olan metallerin başında yer alır. Kurşun doğada saf metal olarak ya da organik ve inorganik şekillerde bulunabilir. Toksisitede asıl etkili olan inorganik formdur. Genellikle kolay çözünen kurşun bileşiklerinin toksisitesi daha yüksektir. Kurşun nitrat, kurşun klorür, kurşun asetat ve kurşun fosfat bileşikleri en toksik olanlardır(66).

Kurşun içeren aerosollerin solunması, kontamine besin maddeleri ve suların tüketilmesi kurşuna maruz kalmanın en sık rastlanılan yollarındandır. Mesleki olarak, akü sanayiinde, spreyci boyacı imalatında, metal parçalarının eritilmesinde ve plastik sanayiinde kurşunla direkt çalışanlar risk grubunu oluştururlar(1,33).

Besin yoluyla kontaminasyon ya direkt kontamine ya da kontamine çevrede yetişen besinlerin sindirilmesiyle gerçekleşir. Su ile kontaminasyon, özellikle kurşun borular ve musluklardan gelen suların içilmesiyle veya kurşunla direkt kontamine olan alanlardaki suyun tüketilmesiyle gerçekleşir. Çocukların resim yaparken kurşun bazlı boya ile gerek deri gerekse ağız yoluyla teması kontaminasyonda önemli yer tutar(1,33).

Kurşuna solunum yoluyla maruz kalmada en etkili yol sigara içimidir. Filtreli sigaralardaki kurşun düzeyinin 2,4µg/gr olduğu ve içilen sigaranın yaklaşık olarak %5'inin absorbe edildiği bilinmektedir(93). Özellikle çocukların pasif içicilik yoluyla ciddi bir şekilde kurşuna maruz kaldıkları bilinmektedir. Pasif içici durumundaki çocuklarda, solunum yollarında partikül temizleme sisteminin yetersizliğine bağlı olarak yüksek kan kurşun değerleri görülür(31,33,79,83).

Toprak ve toz yoluyla bulaşma da toksisitede önemli yer tutar. Otomobil egzoz dumanlarının ve endüstriyel atıkların solunması toksisiteye

neden olur. Son yıllarda kurşunsuz benzin kullanımının artırılması ve endüstriyel atıkların filtre edilmesi çalışmaları hız kazansa da kurşun hala özellikle çocuklar ve hamileler için ciddi bir çevresel risk faktörüdür. (31,79,83).

### **1.2.2.Kurşun Metabolizması ve Sağlık Üzerine Etkileri**

Kurşun fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal bozukluklara neden olan, her yerde bulunabilen, öldürücü bir toksindir. Yukarıda belirtildiği gibi, kurşuna maruz kalma solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri yoluyla olur(1,31,66,79).

Solunum yoluyla alınan 0.01-5 $\mu$  büyüklüğündeki partiküllerin %10-60 'ı alveoler bölgede, daha büyük partiküller burun, ağız ve solunum yolunun üst kısımlarında depo edilir. Gastrointestinal yolla absorpsiyon %10-20 kadardır. Diyetle alınan çözülebilir kurşunun %4-21'i bu sistemde absorbe edilir. Kurşunun derideki absorpsiyonu genellikle düşüktür(79).

Kurşun, kan plazmasında absorplanır ve hızlı bir şekilde extrasellüler sıvı ve plazma arasında dengelenir. Daha yavaş bir şekilde, dakikalar içerisinde, plazmadan kan hücrelerine taşınır. Kurşunun plazmadaki dönüşümü (turnover) çok hızlıdır. İnsanda damar içi enjeksiyondan sonraki yarı ömrü yaklaşık olarak 1 dakikadır.

Kurşun en çok kemik dokusu, karaciğer ve böbrekte birikim yapan ve kan-beyin bariyerini geçen bir elementtir. Bu geçiş, yeni doğanlarda yetişkinlere kıyasla daha yüksektir. Kurşunun fetusa transplasental yolla geçtiği ve plasentada depolandığı bilinmektedir. Diş içine rahatlıkla girebilen kurşunun, özellikle dişçilikte (dolgu malzemesi) kullanımına dikkat edilmelidir(79).

Kurşunun büyük bir kısmı böbreklerden glomerular filtrasyon yoluyla atılır. Safra yoluyla, pankreas özsuyu ve feçes ile de kurşun atılımı gerçekleşir. Kurşunun çok az bir kısmı da ter, seminal sıvı, saç ve tırnak yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. İnsan sütünde kurşun seviyesi kandaki

seviyeden düşük fakat plazmadakinden yüksektir. Bu yolla da kurşun atılımı söz konusudur(79).

Kurşun toksisitesinin belirlenmesinde kan ve doku kurşun seviyesinin tayini en geçerli yöntemdir. Çevresel kurşun kontaminasyonun belirlenmesinde, özellikle çocuklarda, kan kurşun değerlerine ek olarak saç kurşun değerleri de önemli yer tutar(14).

Anemi, kemikte yapısal bozukluklar, Fanconi sendromu, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, nöropati, yetişkinlerde bunama ve özellikle de çocuklarda mental gerilik kurşun toksisitesinde görülen fizyolojik belirtiler arasındadır. Kurşun etkili bir nörotoksik ajandır ve davranış anormallikleri, işitme kaybı, öğrenme zorluğu gibi bir çok nörolojik problemlere sebep olabilir(1,6).

Kurşun, proteinlerin sülfhidril (-SH) gruplarına bağlanarak ve bazı metal iyonları ile yer değiştirerek, enzimlerin fonksiyonlarını inhibe eder. Toksisitenin en belirgin etkisi kendini hem biyosentezi ve hematopoezde gösterir. Kurşun, hem sentezi reaksiyon zincirindeki  $\delta$ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) ve ferroketalaz (hem sentetaz) enzimlerinin fonksiyonlarını inhibe eder. Na-K ATPaz'ın inhibisyonu veya etkinliğinin azalması ve membran bütünlüğünün bozulması eritrosit yaşam süresini kısaltır(1,25,66,79).

Kurşunun böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkisinin hücre membranının hasarı ile bağlantılı olduğu ifade edilmektedir. Reaktif oksijen ürünlerinin ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ), membranın peroksidatif hasarının başlatıcıları olduğu düşünülmektedir(64). Böbrekler ve karaciğer, okside edilebilir yapı bakımından zengin oldukları için peroksidatif hasara duyarlıdırlar. Kurşun toksisitesi kan ve farklı dokularda yüksek kurşun seviyeleriyle kendini gösterir. Hücre membranının bozulmasının önemli göstergelerinden biri olan lipid peroksidasyonu kurşun toksisitesinde artar(1,31,39,64,66). Kurşun ile muamele sonucunda, oksidan savunma sisteminde değişiklikler kendini gösterir. Kurşun oksidatif stresi uyarıcı olarak gösterilmiş ve kurşun toksisitesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğu belirtilmiştir(6,31). Kurşun toksisitesinde glutasyon gibi bazı antioksidan

moleküllerin konsantrasyonu ile süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler ifade edilmiştir(31).

Kalsiyum hemostazisinde kurşuna bağlı etkiler görülür. Kurşun, kalsiyuma bağlı nörotransmitter salınımını inhibe eder. Bu nedenle -SH gruplarına olan afinitesine bağlı olarak da glutatyon (GSH) enziminin tüketilmesine neden olabilir(31,33,64).

Kurşunun hayvanlar için kanserojen olduğu belirtilirken, insanlar üzerinde kanserojen olup olmadığı konusunda kanıtlar eksiktir. Kurşun asetat ve kurşun fosfatın ağızdan alınımının kemirgenlerde böbrek, karaciğer ve beyin tümörlerinin görülmesine neden olduğu belirtilmektedir (79).

Diyette çinko ve kalsiyum gibi esansiyel elementlerin alınımındaki artışın, kurşun toksisitesini azaltabileceği belirtilmektedir. Kurşun toksikasyonunda çinkonun antagonizmi, biyolojik ligantlara bağlanmada kurşun ile olan yarışmasına bağlanır. Kurşun toksisitesinin tedavisinde şelatlaştırıcı ajanlarla birlikte antioksidan maddelerin kullanılmasının daha güvenilir ve daha etkili olabileceği belirtilmektedir(31,79,83).

## **2. KULLANILAN ANTIOKSİDAN MADDELER VE ÖZELLİKLERİ**

### **2.1. SELENYUM**

İlk olarak 1871 yılında Berzelius ve Gahn tarafından keşfedilmiş olan selenyum insan ve hayvanlar için esansiyel eser elementler arasında sayılmaktadır (20,95).

Yeryüzünde nispeten az bulunan madenlerdendir. Selenyum özellikle bakır, çinko, nikel ve gümüş elementlerinin işlenmesi sırasında yan ürün olarak elde edilir. Elektrik ve elektronik sanayinde, kimyasal çalışmalarda, lastik, seramik ve cam endüstrisinde sıklıkla kullanılır. 1930'lu yıllarda

selenyumdan çok fakir topraklarda yetişen sığırlarda görülen yaygın hastalık nedeniyle biyolojik önemi anlaşılmıştır(20,94,95).

Selenyum değişik coğrafi bölgelerde çok farklı oranlarda bulunur. Bu nedenle gıdalardaki miktarı da yetiştirildikleri bölgeye göre değişir. Selenyumdan zengin gıdaların başında deniz ürünleri, böbrek ve karaciğeri verebiliriz. Et, kümes hayvanı eti ve tahıl da selenyum açısından zengindir.

Selenyumun günlük alınması tavsiye edilen miktarı (RDA= Recommendation Daily Administration) çocuklarda 10-20 µg, erişkinlerde 55-70 µg kadardır. Bu miktarlar hamilelik ve emzirme dönemlerinde değişiklikler gösterir. Günde 350-600µg üzerinde selenyum alınımı toksisiteye yol açar. Selenyum toksisitesinin en erken belirtileri tırnaklarda deformasyon ve dökülmedir(20,95).

### **2.1.1. Selenyum Metabolizması ve Sağlık Üzerine Etkileri**

Selenyum, her ne kadar esansiyel bir element olarak nitelendirilirse de vitamin C, vitamin E, beta karotenler gibi diyetle alınan antioksidanlar arasında da önemli bir yer tutar(64,94,95).

Selenyumun taşınması, birikimi, atılımı ve metabolik dönüşümü hangi kimyasal formun alındığına( sodyum selenit, selenat v.b.), alınan miktara, diyetle birlikte alındığı maddelere bağlıdır. Diyetle alınan selenyumun %55-70 kadarı gastrointestinal yolla absorplanır. Selenyum organizmada böbrek, karaciğer, pankreas ve dalak başta olmak üzere bütün dokularda çok farklı konsantrasyonlarda bulunur. Tırnak ve saçlarda birikim yapabilen selenyumun vücuttan atılımı idrar, dışkı, ter ve emzirme sırasında süt yoluyla olmaktadır(62, 92).

Epidemiyolojik çalışmalar, selenyum miktarındaki düşüklük ile kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle gastrointestinal sistem, prostat ve akciğer kanserleri riski arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir(50,95). Toprağı selenyumdan fakir olan bölgelerde görülen ve selenyum eksikliğinin en ağır sonucu olarak nitelendirilen "Keshan

hastalığı”, kalbi tutan dejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalık en çok Çin’de görülür ve selenyumdan zengin gıda verilmesi yoluyla önlenbilir (94,95).

Canlı organizmalarda selenyumun en önemli metabolik rolü glutatyon peroksidaz ve tioredoksin redüktaz gibi selenoenzimlerin aktif bölgelerinde yer almaktır(54,76,85,92). Selenyum, hücresel düzeyde serbest radikal hücumunu ve oksidatif hasarı önlemede önemli fizyolojik rolü olan glutatyon peroksidaz enziminin yapısında bulunarak güçlü antioksidan etkisini gösterir(94,95).

Selenyumun bazı toksik elementlerin zararlı etkilerini, onları spesifik metabolik yollarla metabolizmada kritik olan proteinlerden, daha az etkili proteinlere doğru yönelterek engellediği düşünülmektedir. Toksik elementlerle selenyumun etkileşiminde, alınan toksik elementin dozu ve alınma süresi koruyuculuk açısından önemlidir(24). Selenyumun kadmiyum, cıva, arsenik, kurşun gibi çeşitli metallerin toksik etkilerini tolere edebilecek kapasiteye sahip olduğu ifade edilmektedir(42).

## **2.2. KATEŞİN**

Theaceae familyasının *Camellia sinensis* türünden olan çay, dünya üzerinde sudan sonra en fazla tüketilen içecektir. İlk olarak Çin’de keşfedilen çay, 30’dan fazla ülkede yetiştirilmektedir. Dünyada yeşil çay (%20), siyah çay (%78) ve oolong çay (%2) olmak üzere üç tip çay tüketilmektedir.

Çay bitkisi filizlerinin soldurma, kıvrırma, oksidasyon ve kurutma işlemlerine tabi tutulmasıyla elde edilen siyah çay fermente çaydır. Siyah çay en çok Güney Amerika ve Avrupa’da tüketilmektedir. İşlenmiş siyah çayda, çay yapraklarında bulunan polifenoller, oksidatif polimerizasyona uğrarlar ve bu da bisflavoneller, theaflavinler (TF), thearubiginler (TR) ve diğer oligomerlerin oluşumuna yol açar. Bu işlem çayın fermantasyonu olarak bilinir(35,46).

Siyah çay yapraklarının %1-2 sini oluşturan TF’ler çayın karakteristik koku ve tadını veren theaflavin, theaflavin-3’-gallat, theaflavin-3,3’-

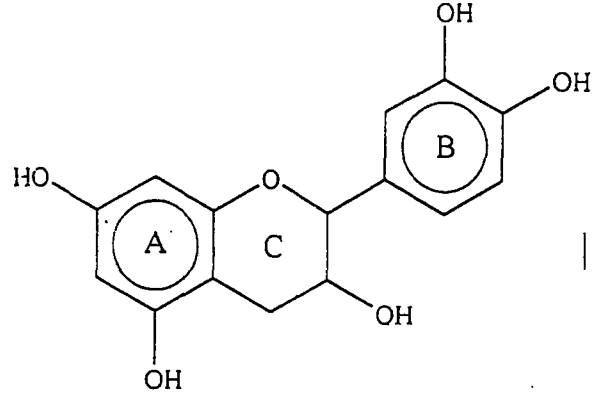
digallat'ı kapsar. Siyah çaydaki total polifenollerin %70'inden daha fazlasını (%63-74) thearubigin'ler, %5-12 kadarını theaflavin'ler ve %6-24 kadarını da kateşinler oluşturur. Yeşil çayın içeriğinde thearubigin ve theaflavin bulunmazken, en büyük yüzdeye sahip olan kateşinler %60-80 kadardır. Okside kateşinler siyah çayda bulunmamakla beraber yeşil çayda %20-30 kadarlık bir orana sahiptirler(35,46,48).(Şekil 2).

Çay bitkisi filizlerine oksidasyon işlemi uygulanmadığında elde edilen yeşil çay ise fermente değildir ve en çok Asya ülkelerinde tüketilir. Oolong çay kısmen fermente bir çaydır, sadece Çin'de toplanır. Çin çayı olarak da isimlendirilir. Çayın kendine özgü önemli bileşikleri, polifenoller ve kafeindir. Polifenollerin miktarı, genetik yapı ve iklim, ışık, yağmur oranı, sıcaklık, yaprak yaşı gibi çevresel faktörlere bağlıdır(35,46,53,48,87).

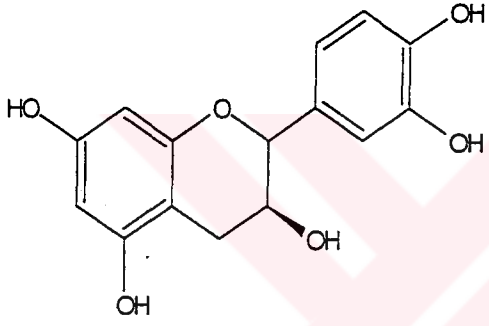
Kateşinler, yeşil çayda bulunan doğal polifenollerin bir grubudur. Flavonoidler insan vücudunda sentez edilemeyen bitkisel fitokimyasallardandır. Flavonoidler; flavanone, flavone, flavanol, anthocyanidins ve flavan-3-ol'ler olmak üzere beş sınıfa ayrılır. Kateşinler, flavonoidlerin en büyük grubu olan flavan-3-ol'ler sınıfındadırlar. Kateşin doğada en çok yeşil çay, kakao, şarap, elma kabuğu ve meyvelerin özlerinde bulunur. Çayın biyolojik aktivitesinin büyük kısmı flavonoid içeriğine bağlıdır. Kateşinler yeşil çay yapraklarının ana bileşenleri ve kuru çay yapraklarının yaklaşık olarak %30-35'ini oluştururlar(35,48,67).

Yeşil çay kateşinleri; (+)- kateşin, (-)-epikateşin (EC) , (-)-epigallokateşin (EGC), (-)-epikateşin-3-gallat (ECG), (-)- epigallokateşin-3-gallat (EGCG) 'tır(3,46)(Şekil 1).

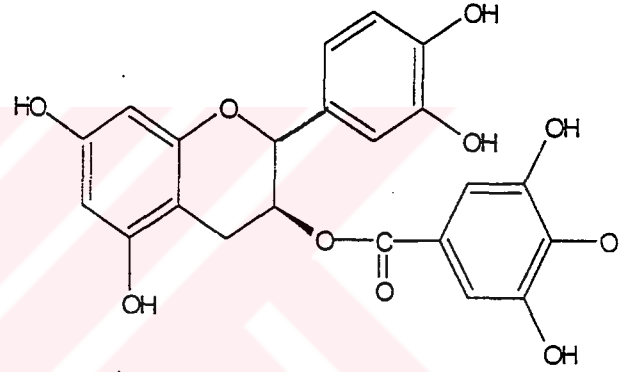




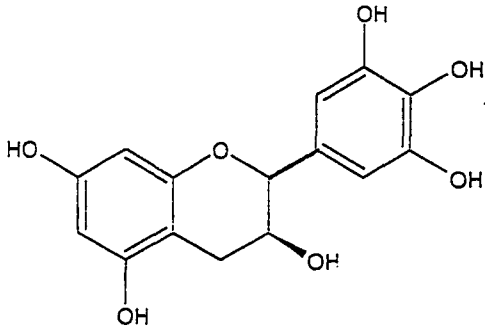
Kateşin



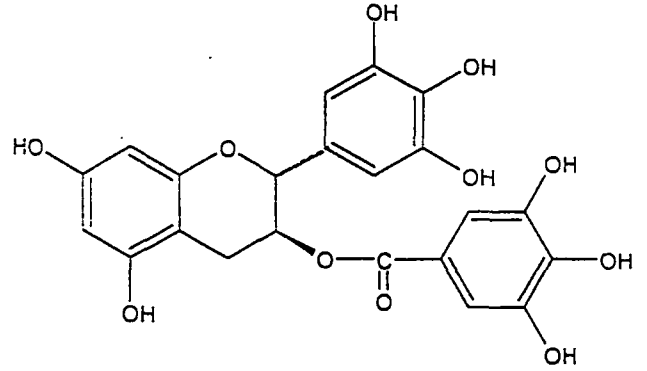
(-)-Epikateşin



(-)-Epikateşin-3-gallat

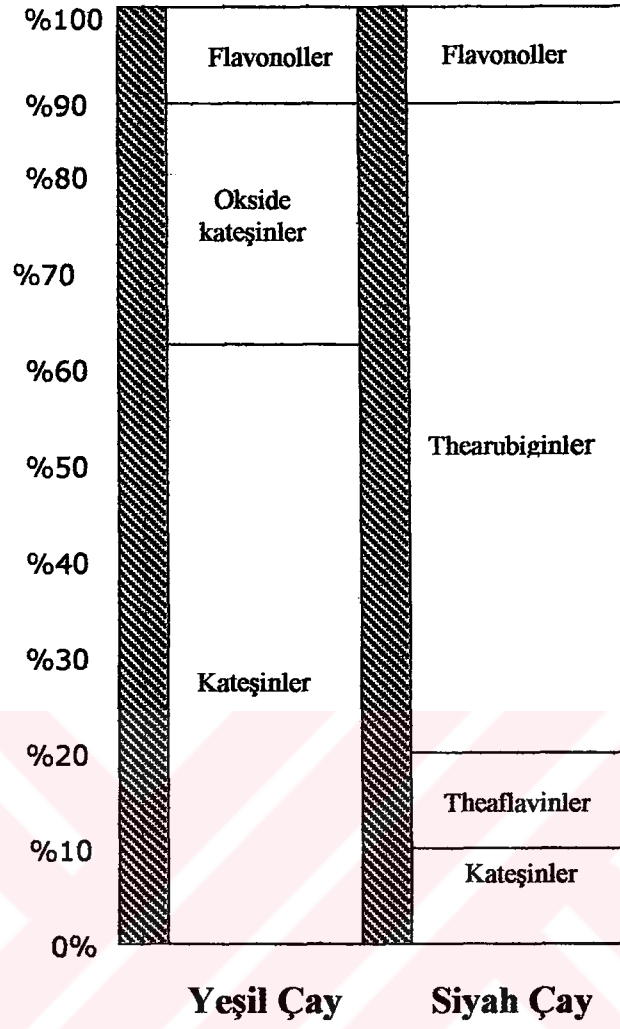


(-)-Epigallokateşin



(-)-Epigallokateşin-3-gallat

Şekil 1. Yeşil Çay Kateşinleri



Şekil 2. Siyah ve yeşil çayın flavonoid içeriği.

### 2.2.1. Kateşin Metabolizması ve Sağlık Üzerine Etkileri

Çay kateşinlerinin ağız yoluyla alınımından sonra portal venede kateşin tespit edilebilir. Bu durum kateşinlerin incebağırsaklarda absorbe olabildiğini gösteren bir bulgudur.

Sıçanlara %0.6 yeşil çay polifenollerini (GTP) 28 günlük bir periyotta içme suyunda verildiğinde, 14. günde plazma kateşininin en yüksek (peak value) değere ulaştığı görülmüştür. Ancak, 28. günde plazma kateşin değerinin, 1.gündeki plazma kateşin değeri ile aynı seviyede olduğu saptanmıştır. Sıçanlara yukarıda belirtilen miktar ve sürede verilen yeşil çay polifenollerini, özofagus, kalınbağırsak, böbrek, akciğer, mesane ve

prostat dokusunda önemli miktarlarda tespit edilebilir. Bu miktar karaciğer, dalak, kalp ve tiroid dokusunda daha azdır(35).

İnsanlarda kateşinlerin dokulardaki dağılımı hakkında çok az bilgi vardır. Plazma kateşin seviyesi, sindirildikten sonraki 2 ile 4 saat arasında en yüksek değere ulaşır. Kolon mukozası ve prostat dokusunda eser miktarda görüldüğü bildirilmektedir. Çay kateşinleri ağız yoluyla alındıktan sonra büyük bir kısmı (%65) dışkı ile bozulmadan atılır. Ayrıca idrar ve safra yoluyla (%35) atılım da olmaktadır. Yeşil çay ekstralarının deneysel veya klinik olarak toksik etkisi saptanmamıştır(35,46).

Çaydaki polifenollerin biyolojik etkilerine karşı olan ilgi, birçok in-vitro ve invivo çalışmayla gittikçe artmakta ve polifenollerin antioksidan özellikleri gösterilmektedir. Demir yüklenmiş karaciğer kültürlerinde, demirin artırdığı lipid peroksidasyonunu önleme ve hücre içerisinden enzim salınımının inhibisyonu kriterleri gözönüne alınırsa en etkili flavonoidin kateşin olduğu görülür. Bu etkinin, kateşinin antiradikal özelliklerine ve demir kelatlaştırıcı etkisine bağlı olduğu gösterilmiştir(28,46).

Çay kateşinlerinin in vitro sistemlerin birçoğunda serbest oksijen radikallerini uzaklaştırıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Bu bileşiklerin serbest radikal uzaklaştırıcısı olarak etkileri, bir elektron azaltabilme kapasitesine (one-electron reduction potential) sahip olmasıyla bağlantılıdır. Yeşil çay, in vitro .NO (nitrik oksit) temizleyicisi olarak siyah çaydan beş kat daha fazla etkilidir. Kateşinlerin antioksidan aktiviteleri değerlendirilirken okside edici çevre göz önünde bulundurulmalıdır. Tümü suda çözünebilir olmasına rağmen lipozomlardaki lipid peroksidasyonun önlenmesinde önemli etkileri vardır(35,90).

Kateşinler nitrik oksit sentetaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz ve ksantin oksidaz enzimlerinin inhibisyonunda etkilidirler. Bu enzimlerin inhibisyonu yoluyla reaktif oksijen ürünlerinin inhibisyonunu ve dokuların zarar görmesini engellerler(16,35).

Japon kadınlarda yapılan bir çalışmada, meme kanseri insidansındaki azalmayla ve yeşil çay tüketiminin fazla olması arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur(50).

Kateşinlerin antikarsinojenik etkisi, akciğer, sindirim sistemi, prostat, meme dokusu, kolon ve doku tümörlerini içeren canlı modellerle yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kateşinlerin anti kanserojen etkilerini çoğunlukla, karsinojenlerin neden olduğu oksidatif DNA hasarını önleme, ürokinaz enzim inhibisyonunu sağlama, antioksidan etki ve apoptozis yoluyla gerçekleştirdikleri belirtilmektedir(35,46,90). Kateşinler kanser terapisinde kullanılan doksorubisin (DOX), sisplatin (CISP) ve siklofosfamid (CP) gibi antitümöral ilaçların normal dokular üzerine olan genotoksik etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (35,36,46,48). Yeşil çay ve polifenollerin antimutajenik, antibakteriyal, antioksidan, antitümöral ve antikanserojen gibi birçok biyolojik aktivitesi bildirilmiştir(3,16).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ışığında 1992 yılında Japonya'da yeşil çay "kansere önleyici madde" olarak onaylanmıştır(46).

### **3. SERBEST RADİKALLER**

Vücutta birçok reaksiyonda rol oynayan moleküler oksijen, insanın da yer aldığı aerobik organizmalar için önemli bir besindir ve yaşam için mutlak gereklidir.

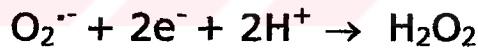
Serbest oksijen radikalleri dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki kararsızlık nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedirler. Serbest oksijen radikalleri "serbest radikaller", "reaktif oksijen metabolitleri" ve "oksidan moleküller" şeklinde de adlandırılabilir(29,33,46,73,82,94,95).

Aerobik organizmalarda canlılığın devamı için oksijene mutlaka gereksinim vardır. Ancak serbest radikaller de aerobik metabolizma sırasında başlıca oksijenden kaynaklanmaktadır. Bu gerçek oksijen çelişkisi olarak bilinen durumu ortaya koymaktadır. Aerobik organizmalar, metabolizmaları sırasında hücreleri enerji üretirken moleküler oksijeni suya indirgerler. Fakat bu süreçte oksijenin % 1-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve ara ürün olarak serbest oksijen radikalleri (süperoksit radikali ve hidroksil radikali) oluşur. Organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır.

Oksijenin univalan indirgenmesi ile süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) oluşur. Aerobik mekanizmalarda total oksijen kullanımının %1-2' si süperoksit radikali oluşumu ile sonlanır;



Süperoksit radikali kuvvetli bir indirgeyici ajandır, hızla 2 elektron transferi ile hidrojen perokside dönüşür;



Serbest radikaller hücrenin tüm fraksiyonlarında, membrana bağlı veya serbest halde bulunan pek çok enzimin katalizlediği reaksiyonlar sırasında da oluşmaktadır. Reaktif oksijen metabolitleri, tek elektron eksikleri nedeniyle başka moleküller ile kolayca elektron alış veriş yapabilen radikaller (*radikal*) veya elektron eksikliği olmadığı halde başka moleküllerle radikallerden daha zayıf bir şekilde birleşebilen radikal olmayanlar (*nonradikal*) olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar(29,33,46,82, 94, 95).

## **Radikaller**

Hidroksil radikali	(OH <sup>*</sup> )
Alkoksil radikali	(LO <sup>*</sup> )
Peroksil radikali	(LOO <sup>*</sup> )
Süperoksit radikali	(O <sub>2</sub> <sup>-*</sup> )
Hidroperoksil radikali	(HO <sub>2</sub> <sup>*</sup> )
Nitrikoksit radikali	(NO <sup>*</sup> )

## **Radikal Olmayanlar**

Hidrojen peroksit	(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Singlet oksijen	(*O <sub>2</sub> )
Lipit hidroperoksit	(LOOH)
Hipokloröz asit	(HOCl)
Ozon	(O <sub>3</sub> )
Peroksinitrit	(ONOO <sup>-</sup> )

Süperoksit radikali serbest radikal olmasına rağmen hasar veren bir tür değildir, tamamen indirgenir. Hidrojen peroksit kaynak oluşturması bakımından önemlidir. Hidroksil radikali, çok oksidan bir radikaldir. Oldukça reaktiftir. Yarı ömrü kısa olmasına rağmen yaptığı hasar büyüktür. Tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilir. Kendisinden daha stabil ve daha az reaktif radikaller oluşturur. Hidrojen peroksit, geçiş metallere olan Fe<sup>+2</sup> ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturur. Hidroperoksil radikali, süperoksit radikalinin protonlanmasıyla oluşur. Süperoksitten daha güçlü bir oksidandır. Biyolojik membranları kolay geçebilmesi ve yağ asitleriyle direkt etkileşime girebilmesi önemlidir. Nitrikoksit radikali nitrikoksit makrofajlar, nötrofiller, hepatositler ve endotel hücrelerde üretilir ve salınır. Organizmanın savunma sisteminde otokrin ve parakrin etkisi vardır. En önemli özelliği, çeşitli dokularda interlökin-1 ve sitokinlerin etkilerine paralel etki göstermesidir. Tümör hücreleri, parazit, bakteri ve mantar hücrelerini öldürmede görev alır. Hipokloröz asit de nötrofillerin sitoplazmasında myeloperoksidaz etkisi ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve klorür iyonlarından oluşur, güçlü bir oksidandır. Hidrojen peroksit ise oksidandır fakat reaktif değildir. Başlıca önemi, reaktif geçiş metalleri varlığında hidroksil radikali oluşumu için kaynak oluşturmasıdır.

Serbest radikaller, reaktif yapıları nedeniyle başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere yükseltgenebilen tüm hücre elemanlarına hasar verebilirler.

Reaktif oksijen ve azot metabolitleri, özellikle de hidroksil radikali hücresel moleküllerle etkileşerek ikincil bir radikal oluştururlar. Bu ikincil radikal diğer moleküllerle reaksiyona girer ve radikal reaksiyonları zincirleşme olarak devam eder. Zincir reaksiyonların sonlanması ancak kararlı son ürünlerin oluşması ile mümkün olur.

Serbest radikallerin hücre ve dokularda meydana getirdiği hasarların en önemlileri arasında;

- DNA'nın tahrip olması,
- Nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımı,
- Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler,
- Proteinlerin tahrip olması ve protein "turnover" nin artması,
- Lipit peroksidasyonu,
- Membran yapısı ve fonksiyonunun değişmesi,
- Membran proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
- Protein ve lipitlerle kovalent bağlantılar yapması,
- Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerde aterofibrotik değişikliklerin oluşması olaylarını sayabiliriz(29,33,46,73,82,94,95).

Organizmanın prooksidan-antioksidan dengesi sağlıklı bir yaşam sürdürülebilmesi için çok önemlidir. Bu denge korunmadığı zaman, serbest radikallerin zararlı etkileri ortaya çıkmakta; hasarın başlangıç yeri ve dağılımına bağlı olarak çeşitli organ ve sistemler olumsuz etkilenmektedir. Prooksidan-antioksidan denge birtakım endojen ve eksojen faktörlere bağlıdır.

Eksojen faktörler; diyet ve kullanılan ilaçlara göre ortaya çıkabildiği gibi çevresel etkileri de kapsar.

Diyete bağlı olanlar; çoklu doymuş yağ asitlerinden zengin besinlerle beslenme, alkol kullanımı, aşırı demir ve bakır alınması, sebze ve meyveden fakir beslenme, yüksek kalorili beslenme, yemek pişirme yöntemlerindeki hatalardır.

Çevresel etkiler ise; sigara dumanı, hava kirliliği (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, hidrokarbonlar), radyasyon, metal kirliliği, diğer kirleticiler (asbest, pestisitler..) dir. Antitümöral (adriamisin, vb.) ve glutatyon tüketici ilaçlar (Asetaminofen, kokain, vb.) da ilaçlara bağlı eksojen faktörler içerisinde kabul edilmektedir.

Fiziksel egzersiz, stres, yaşlanma, doku hasarı (kronik inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı), kronik hastalıklar (ateroskleroz, kanser), antioksidan alımının azalması durumu (iştahsızlık, malabsorpsiyon, kolestaz) endojen faktörlerdendir.

Serbest radikallerin birçok hastalığın ve patolojik durumun ortaya çıkmasında rolleri olduğu bilinmektedir. Bu durumlar arasında yaşlanma, ateroskleroz, kanser, radyasyon hasarı, inflamasyon, diabetes mellitus, romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıkların yanında beyin, karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem ve kan hastalıklarını sayabiliriz (33,73,82, 94,95).

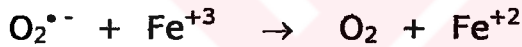
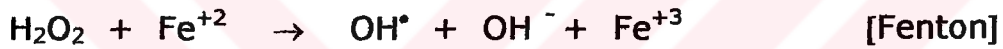
#### **4. LİPİT PEROKSİDASYONU**

Serbest radikallerin lipitler üzerindeki en önemli etkileri lipit peroksidasyonudur. Lipit peroksidasyonu, serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve membrandaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Otokatalitik zincir reaksiyonu ile hasar oluşturur. Hücre membranları, çoklu doymamış yağ asitlerinden ve kolesterolden zengindir. Bu nedenle serbest oksijen radikallerinin oluşumu, hücre membranı için ayrı bir önem taşır. Membrandaki lipit yapısında yer alan doymamış yağ asitleri (fosfolipitler, glikolipitler, steroller) ve transmembran proteinlerin aminoasitleri serbest oksijen radikal hasarına duyarlıdır. Lipit peroksidasyonu ve yapısal proteinlerin oksidasyonu ile membran geçirgenliği artar. Böylece membran yapısına bağlı olarak var olan iyon konsantrasyon gradyanı, hücrenin sekretuar fonksiyonu ve hücrenin normal metabolik yolu bozulur. Hücre dışı olarak üretilen serbest oksijen radikalleri, hücrenin diğer kompartmanları ile



reaksiyona girebilmek için ya plazma membranını geçmeli ya da etkisini direkt olarak membranda başlatmalıdır.

Lipit peroksidasyonu organizmada oluşan kuvvetli oksitleyici bir radikalın membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki  $\alpha$ -metilen gruplarından, hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlar. Biyolojik sistemlerde bu oksitleyici serbest radikalın süperoksit radikali ( $O_2^{\bullet-}$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^{\bullet}$ ) olduğu kabul edilmektedir. Ancak lipit peroksidasyonunun uyarılmasında asıl etkili radikalın, hidroksil radikali ( $OH^{\bullet}$ ) olduğu benimsenmektedir. Bu radikal süperoksit radikalinden ( $O_2^{\bullet-}$ ) veya hidrojen peroksitten ( $H_2O_2$ ) demirin katalitik etkisi altında oluşmaktadır. Bu dönüşümler Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları olarak bilinmektedir(29,33,46,82,94,95);



Serbest radikal etkisi ile doymamış yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asidi zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Bu yolla oluşan lipit radikali ( $L^{\bullet}$ ) dayanıksızdır ve bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Molekül içi çift bağ aktarılması (rezonans) ile dien konjugatları oluşmaktadır (*Şekil 3*). Daha sonra, lipit radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu lipit peroksit radikali ( $LOO^{\bullet}$ ) meydana gelmektedir. Bu lipit peroksit radikalleri de membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit hidroperoksitlerine ( $LOOH$ ) dönüşmektedir. Böylece reaksiyonun oto-katalitik bir biçimde yürümesi sağlanmaktadır (*Şekil 3*).

Lipit peroksidasyonu, lipit peroksitlerinin aldehit ve diğler karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehit (MDA) miktarı, tiyobarbitürik asit testi ile ölçülmekte ve lipit peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır(94).

Bu yöntem, lipit hidroperoksitlerinden türeyen çeşitli aldehitleri de ölçmekte kullanılır ve herhangi bir aldehit için spesifik olmadığından TBARS (thiobarbituric acid reacting substances) olarak isimlendirilmesi daha doğru bir ifadedir. Peroksidasyon sırasında oluşan dien konjugatlarının ölçümü de, in vivo lipit peroksitlerinin düzeyini yansıtması açısından giderek önem kazanmaktadır. Aldehitler oldukça uzun ömürlüdürler ve oluştukları kısımdan daha uzaklara diffüzyonla hareket edebilirler, kan dolaşımına geçebilirler.

Lipit peroksidasyonunun; membran lipit yapısındaki değişiklikler nedeniyle membran işlevinin bozulması, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri ve oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğler hücre bileşenleri üzerine etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Bu üç olayın da aynı derecede etkiye sahip oldukları ileri sürülmektedir. Ancak, aldehit yapılı bileşiklerin uzun yaşam süreli ve membranları geçebilme özelliğinde olması, lipit peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Serbest radikallerin ve lipit peroksitlerin birçok hastalığın ve patolojik durumun ortaya çıkmasında önemli roller oynadığı bilinmektedir. Bu durumlar arasında yaşlanma, ateroskleroz, kanser, radyasyon hasarı, diabetes mellitus, inflamasyon, romatoid artrit ve diğler otoimmün hastalıklar ile beyin, böbrek ve karaciğler bozukluklarını da sayabiliriz(29, 33,46,82,94,95).

## 5. ANTIOKSİDANLAR

Yukarıda belirtildiği gibi oksijenli yaşamla birlikte aerobik organizmalar, oksijen kaynaklı serbest radikalleri oluşturmaktadırlar. Ancak organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemleri vardır.

Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızı dengede olduğu sürece, organizma bu bileşiklerin etkilerinden kendini koruyabilir. Buna karşılık savunma azalır veya bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa, bu denge organizmanın aleyhine bozulmakta ve serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır.

Bu zararlı etkileri engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca "*antioksidanlar*" olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir.

Antioksidanların ilk belirlenen etkileri membran yapısında bulunan lipitlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Bunun sonucu olarak, başlangıçta antioksidanlar lipit peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır(82,94,95).

Günümüzde antioksidanların tanımı lipitlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkilerini de içerecek şekilde genişletilmiştir(33,46,94).

Antioksidanlar hedef moleküllerdeki oksidan hasarı engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antioksidanların hedef moleküldeki etkileri farklı yollarla gerçekleşir. Reaktif oksijen türleri enzimsel reaksiyonlar aracılığıyla veya doğrudan temizlenebilir. Bu olay oksidanları yakalama ve zayıf bir moleküle dönüştürme şeklinde gerçekleşir (Temizleme etkisi). Reaktif oksijen türlerinin oluşumu baskılama yoluyla engellenebilir. Bu olay oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirmek şeklinde oluşur (Baskılama etkisi). Metal iyonlarının bağlanması ile radikal oluşum reaksiyonları engellenebilir. Oksidanları bağlayarak, onların fonksiyonlarını önleyen ağır metaller, serüloplazmin ve E vitamini bu yolla etkili olur (Zincir koparma etkisi). Son

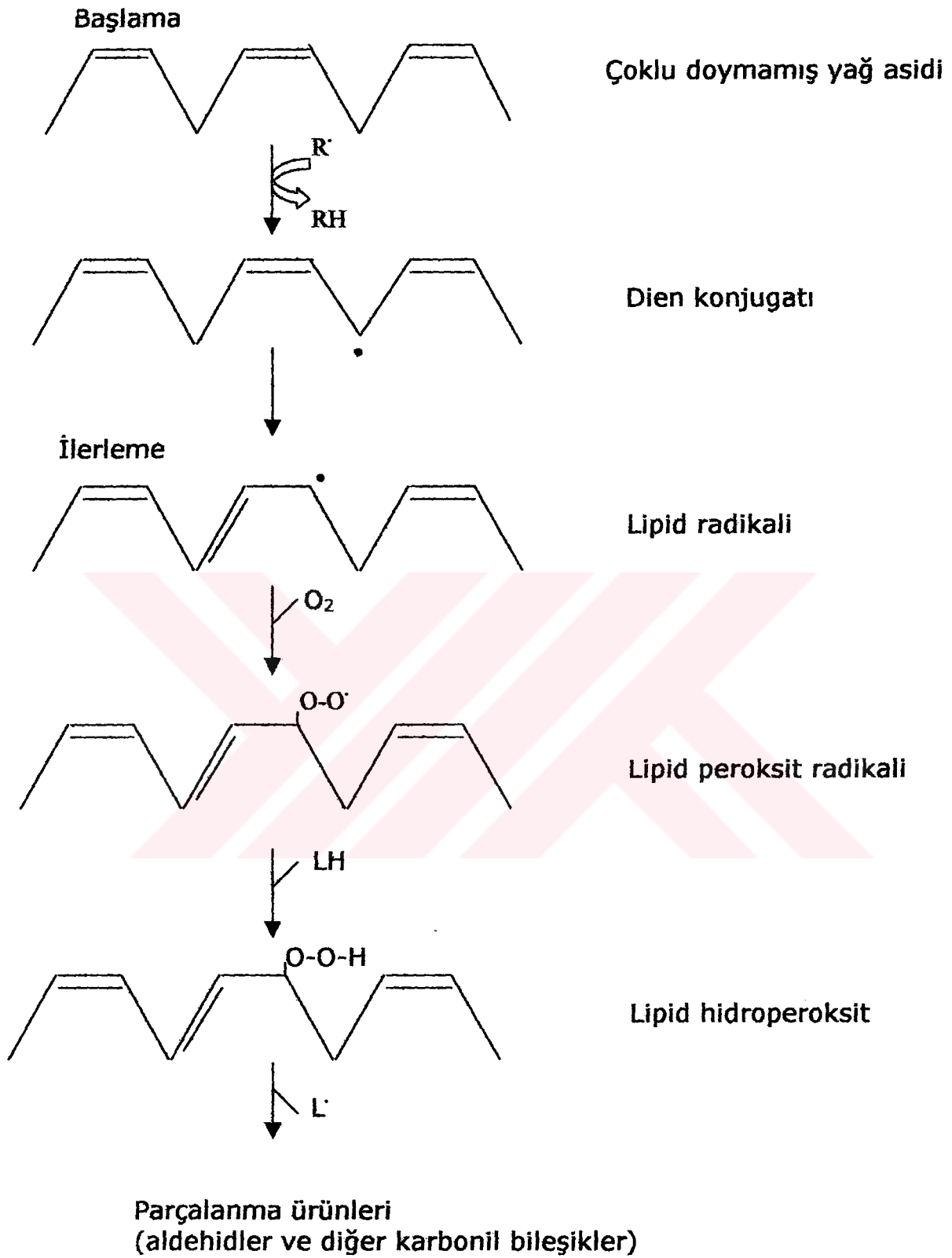
olarak antioksidanlar, hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi fonksiyonunu yerine getirir (Onarma etkisi).

Antioksidanların sınıflandırılması zordur ve değişik kriterlere göre farklı şekillerde sınıflandırma yapılabilmektedir;

Yapılarına göre; enzimler ve enzim olmayan proteinler olarak iki gruba ayrılabilir. Enzimatik antioksidanlar; sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-R), glutatyon transferaz (GST) dır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise; suda çözünen radikal tutucuları (glutatyon, vitamin C, ürik asit, glukoz ve sistein) ve lipitlerde çözünen radikal tutucuları (vitamin E,  $\beta$  karoten, bilirubin, ubikinol ve flavonoidler) olarak ikiye ayrılmaktadır. Ayrıca ferritin, transferrin, haptoglobin, hemopeksin, seruloplazmin ve albumin de metal iyonlarını bağlayan proteinlerdir.

Kaynaklarına göre; organizmaya ait olanlar (endojen antioksidanlar) ve dışarıdan alınanlar (eksojen antioksidanlar) olarak ikiye ayrılabilir.

Çözünürlüklerine göre ise; suda çözünenler ve lipitlerde çözünenler olarak sınıflandırılır.



Şekil 3. Lipid peroksidasyonu reaksiyonları.

Organizmadaki yerleşimlerine göre de; hücre içinde bulunanlar ile plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Albumin, yapısında bulunan çok sayıdaki sülfhidril grupları aracılığıyla bakır iyonlarını bağlar ve lipid peroksidasyonun başlamasını engeller(29,33,46,82,94,95).

## **5.1. GLUTATYON (GSH)**

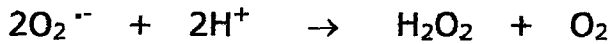
Glutatyon organizmanın tüm hücrelerinde; başta karaciğer olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeyde bulunur. Glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir tripeptittir.

Glutatyon, serbest radikallere karşı savunmanın anahtar bileşenidir. Önemli bir suda çözünür antioksidan ve indirgeyici ajandır. Glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon transferaz gibi enzimlerin substratı veya ko-substratıdır.

Vitamin E'ye bağımlı bir mekanizma ile radikallere doğrudan etki eder, glutatyon peroksidazı katalize etmesi ile lipid peroksidasyon ürünlerini temizler ve oksidan zararın tamirinde yer alır. Glutatyon, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Protein yapısındaki sülfhidril (-SH) gruplarını indirgenmiş halde tutarak birçok proteinin ve enzimin inaktivasyonunu engeller. Aminoasitlerin membrandan transportunu sağlar. Eritrositlerde bulunan redükte glutatyon, hemoglobin ve diğer kritik bazı eritrosit proteinlerinin peroksidatif hasardan korunmasında rol oynar. Bu sayede hücre bütünlüğü korunmuş olur. Glutatyonun konsantrasyonu ve hücre salıverilme hızı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu stresin bir göstergesidir(33,46,82,94,95).

## 5.2.SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD)

Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma süperoksit dismutaz ile başlar. Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar. Böylece hücre içindeki miktarı azaltılmış olur. Bu enzim süperoksit radikalinden daha toksik olan hidroksil radikali oluşumunu engeller;



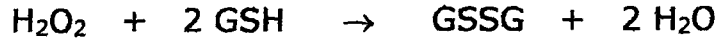
Süperoksit dismutazın insanlarda iki izoenzimi vardır. Bunlar, sitozolde bulunan dimerik yapıdaki bakır ve çinko içeren Cu,Zn-SOD ile mitokondride bulunan tetramerik yapıdaki mangan (Mn) içeren Mn-SOD'dir. Cu,Zn-SOD siyanürle inhibe olurken, Mn-SOD siyanürden etkilenmez. Süperoksit dismutazın fizyolojik görevi hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Süperoksit dismutaz organizmada oksidan stres arttığı zaman etkinliğini artırır. Özellikle antioksidan enzimlerin aktivitelerinde azalma olduğu klinik durumlarda süperoksit dismutaz enzimi aktivitesini artırır(29,33,82,94,95).

## 5.3.GLUTATYON PEROKSİDAZ (GSH-Px)

Hidrojen peroksit esas zararlı etkisini hidroksil radikali sayesinde yapar. Bu nedenle hidroksil radikalının oluşmaması için hidrojen peroksit birikmemesi çok önemlidir. Normal koşullarda hücrede bulunan hidrojen peroksitin detoksifikasyonundan esas olarak glutatyon peroksidaz sorumludur. Glutatyon peroksidaz oksidatif metabolizmada lipid peroksidasyonun başlamasını ve gelişmesini engeller.

Glutatyon peroksidaz sitozolde yerleşik bir enzimdir. Tetramer yapısındadır ve dört selenyum atomu içerir. Glutatyon peroksidaz

aşağıdaki reaksiyonları katalizleyerek, hidrojen peroksitin ve organik hidroperoksitlerin (ROOH) indirgenmesini sağlar;



Glutatyon peroksidazın iki substratı vardır. Substratlardan biri olan peroksitler alkole indirgenirken, diğer substrat olan glutatyon (GSH) yükseltgenir. Oluşan yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutatyona dönüşür(29,33,82,94,95);





### **III. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **1. KİMYASAL MADDELER**

- Kadmiyum sülfat ( $3\text{CdSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , Merck),
- Kurşun asetat ( $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot \text{Pb} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , Merck),
- Sodyum selenite ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , Merck),
- (+)- Kateşin (Calbiochem)
- Perklorik asit ( $\text{HClO}_4$ , Carlo Erba),
- Nitrik asit ( $\text{HNO}_3$ , Carlo Erba),
- Kadmiyum standart çözeltisi (Merck),
- Kurşun standart çözeltisi (Merck),
- Selenyum standart çözeltisi (Merck),
- Triklorasetik asit (TCA, Merck),
- Tiyobarbitürik asit (TBA, Sigma),
- Hidroklorik asit ( $\text{HCl}$ , Merck),
- Metafosforik asit (Sigma),
- Etilendiamintetraasetikasit (EDTA, Sigma),
- Sodyum klorür ( $\text{NaCl}$ , Merck)
- Ditiyonitrobenzoik asit (DTNB, Sigma),
- Potasyum klorür çözeltisi,
- Sodyum borohidrid ( $\text{NaBH}_4$ , Merck),
- Sodyum hidroksit ( $\text{NaOH}$ , Merck),
- Selenyum standart çözeltisi (Merck),

- Fosfat tamponu,
- Fosforik asit (Merck),
- Bütanol (n-bütanol, Merck)

## **2. KİTLER**

- Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) (Ransel)
- Süperoksit Dismutaz (SOD) (Ransod)

## **3. CİHAZLAR**

- Atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Shimadzu-AA680)
- Hidrid yapılı atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Perkin-Elmer model 306)
- Perkin Elmer model MHS-20
- Spektrofotometre (Shimadzu UV Vis. Model No:160A)
- Su banyosu (Elektro-mag)
- Santrifüj (Hettich-Universal)
- Vorteks (Fete/Um20)
- Etüv (Heraeus)
- Hassas terazi (Sartorius-BP121S)
- Homojenizatör

#### 4. DENEY GRUPLARI

Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen 3-4 aylık genç erişkin Wistar albino soyu sıçanlar kullanıldı. Deney grupları aşağıdaki gibi düzenlendi;

- 1.grup; kontrol grubu,
- 2.grup; kadmiyum verilen grup,
- 3.grup; kadmiyum ve selenyum verilen grup,
- 4.grup; kadmiyum ve kateşin verilen grup,
- 5.grup; kurşun verilen grup,
- 6.grup; kurşun ve selenyum verilen grup,
- 7.grup; kurşun ve kateşin verilen grup.

Deneyler, ortalama ağırlıkları  $202 \pm 15$  gr olan toplam 68 adet sıçan üzerinde yapıldı.

Kontrol grubu, 30 günlük deney süresi boyunca normal beslenme düzeninde ve içme suyu verilerek takip edildi. Kadmiyum gruplarındaki deney hayvanlarına 120mg/l kadmiyum, kadmiyum sülfat olarak(*zaf*), kurşun grubuna da içinde 20mg/l kurşun olacak şekilde kurşun asetat içme sularında verildi(66). Selenyum, içinde 3 mg/l selenyum olacak şekilde sodyum selenit olarak verilirken, 200mg kateşin ise 1 litre (200mg/l) çeşme suyunda çözülerek taze olarak verildi(46). Yukarıda belirtilen konsantrasyonlarda hazırlanan kurşun, kadmiyum ve selenyum çözeltilerinden eşit hacimlerde alınarak kurşun+selenyum, kurşun+kateşin ile kadmiyum +selenyum ve kadmiyum+kateşin karışımları elde edildi.

30 günlük deney süresi sonunda eter anestezisi altında deney hayvanları sakrifiye edildi. Eser element ölçümü, antioksidan tayini ve lipit peroksidasyon tayini için kan ve serum örnekleri ayrıldı. Böbrek ve karaciğer dokusu serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra, serbest radikal ve eser element değerlerinin ölçümüne kadar saklanması için  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuya konuldu.

## **5. ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ**

### **5.1. Dokuda Kurşun ve Kadmiyum Eser Elementleri Ölçümü**

Böbrek ve karaciğer dokularında kurşun ve kadmiyum eser elementlerinin ölçümleri yapıldı. Ölçüm için alınan dokuların (ortalama 0.5gr) hassas terazide ağırlıkları belirlendi. Darası alınmış tüplerle birlikte tartılıp, üzerine 1 ml derişik nitrik asit konularak, total hacmin yarısı kalana kadar (yaklaşık 2 saat) 100 °C' deki etüvde bırakıldı. Etüvden çıkarılarak oda sıcaklığında soğumaları beklenen tüplerin üzerlerine 1 ml derişik perklorik asit ilave edildi. Örnekler tekrar total hacmin yarısı kalana kadar (yaklaşık 2 saat) etüvde bırakıldı. Bu sürenin sonunda soğutulan tüplerdeki örneğin total hacmi distile su ile 5 ml'ye tamamlandı. Karıştırma işleminin ardından dokulardaki kurşun ve kadmiyum düzeyleri, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda bulunan (Shimadzu-AA680) atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçüldü (9,77).

### **5.2. Kanda Kurşun ve Kadmiyum Eser Elementleri Ölçümü**

Triklorasetik asit (TCA) ile bire bir oranında muamele edilen kan örnekleri, santrifüj edilerek üst faz ayrıldı ve ölçümler bu fazda gerçekleştirildi (9,77).

Eser element ölçümleri için Titrisol 1000±0,002 mg (Merck) standart stok solüsyonundan, kurşun için 2.5, 5.0, 10, 25 ve 50 µg/ml'lik ve kadmiyum için de 0.5, 1.0 ve 2.0 µg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Blank olarak bidistile su kullanıldı. Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde her elemente ait özel dalga boyunda ışık veren HCL (Hollow Cathode Lamp) lambaları ile yine her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı, slit aralığı, BGC (Back Ground Correction) modları seçildi. Ölçümü yapılacak elementin standart çözeltileri ile kalibrasyon grafiği çizdirildikten sonra, örnek materyallerdeki element konsantrasyonları bulundu.

### **5.3. Kan ve Doku Örneklerinde Selenyum Ölçümü**

Selenyum ölçümleri (Hydride generation atomic absorpsiyon. Perkin-Elmer model 306) hidrid yapılı atomik absorpsiyonda yapıldı. Ölçüm için Perkin-Elmer model MHS-20 modülü sisteme eklendi. %0.4'lük sodyum borohidrit ( $\text{NaBH}_4$ ) solüsyonu ve 500 ml 5M hidroklorik asit (HCl) solüsyonu ölçümden hemen önce, taze olarak hazırlandı. Standart çözeltileri hazırlandıktan sonra kan ve doku örneklerinde selenyum değerleri ölçüldü(8,57,91).

Serum ve doku örneklerindeki selenyum ölçümü, 10 ml nitrikasit ve 2,5 ml perklorik asit ( $\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ ) kullanılarak etüvde bırakılan materyallerin oda ısısında soğutulmasından sonra yapıldı(13).

### **5.4. Plazma Lipit Peroksidasyonu Ölçümü**

Lipit peroksidasyonu malondialdehit (MDA) oluşumunun ölçülmesi ile tespit edildi. Bir hacim örnek, iki hacim % 15 triklorasetik asit (TCA), % 0.375 tiobarbitürik asit (TBA) ve 0.25 N hidroklorik asitten oluşan stok çözelti ile karıştırılarak 30 dakika 100 °C' de su banyosunda tutuldu. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra santrifüj sonucu elde edilen berrak süpernatanın absorbansı, 535 nm'de spektrofotometrik olarak saptandı.

Malondialdehit konsantrasyonu  $1.56 \times 10^5$  molar absorpsiyon koefisiyenti ile hesaplandı. Sonuçlar nmol/ ml olarak verildi (12,44).

### **5.5. Doku Lipit Peroksidasyonu Ölçümü**

Dokular lipit peroksidasyonu ve serbest radikallerin ölçülebilmesi için homojenat haline getirildi. Bu şekilde, 150mM'lık KCl (potasyum klorür) içinde % 10'luk doku homojenatları hazırlandı.

% 1'lik fosforik asit ve % 0.6'lık tiyobarbitürik asit (TBA) solüsyonu ile % 10'luk doku homojenatı 45 dakika 100 °C'lik su banyosunda muamele edildi. Oda sıcaklığında soğutulduktan sonra n-bütanol eklenerek renk reaksiyonu gözlemlendi. Ölçümler 532 nm'de yapıldı ve hesaplandı. Sonuçlar nmol/gr.yaş doku olarak verildi (2,86).

### **5.6. Kanda Glutasyon Ölçümü**

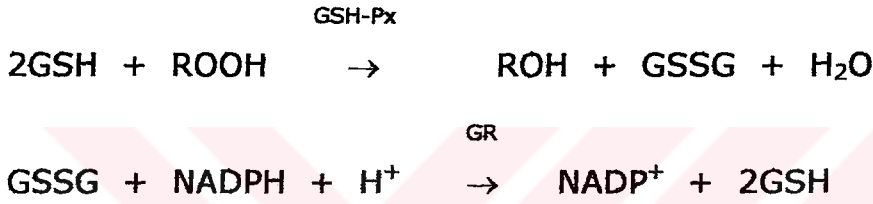
0.2 ml kan 0.8 ml distile su ile muamele edildi. 1.5 ml tuz çözeltisi eklendikten sonra 5 dakika beklenildi. Santrifüj işleminin ardından deney ve kör tüpleri hazırlandı. Deney tüplerine, santrifüj sonrası açığa çıkan üst faz, fosfat tamponu ve 5' 5' ditionitrobenzoik asit (DTNB) eklenerek 412 nm'de absorbanstayin edildi. Sonuçlar nmol/ml olarak verildi(7).

### **5.7. Dokuda Glutasyon Ölçümü**

Glutasyon tayini karaciğer ve böbrek doku homojenatlarının süpernatantında gerçekleştirildi. Proteinlerin presipitasyonu için, metafosforik asit ve renk reaksiyonu içinde 5' 5' ditionitrobenzoik asit (DTNB) kullanılarak yapılan ölçümde absorbanst değerleri, 412 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar µmol/gr.doku olarak okundu(2,7).

## 5.8. Kan ve Doku Örneklerinde Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Ölçümü

Spektrofotometrik ölçümlü kit (Ransel) ile eritrosit ve dokularda glutasyon peroksidaz tayini yapıldı. Glutasyon peroksidaz kümen hidroperoksitle glutasyonun oksidasyonunu katalizler. Glutasyon redüktaz (GR) ve NADPH varlığında okside glutasyon, indirgenmiş forma dönerken NADPH da NADP<sup>+</sup>'ya oksitlenir. Spektrofotometrik olarak absorbanstaki azalma 340 nm'de ölçülür.



Sonuçlar U/g Hb ve U/mg protein olarak verildi.

## 5.9. Kan ve Doku Örneklerinde Süperoksit Dismutaz (SOD) Ölçümü

Süperoksit serbestleştirici olarak kullanılan ksantin-ksantin oksidaz ile 2- (4-iodophenyl) -3- (4-nitrophenol) -5-phenyltetrazolium chloride (I.N.T) ile reaksiyonu esasına göre ölçüm yapılır. Süperoksit dismutaz aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile hesaplanır. Bir ünite süperoksit dismutaz, I.N.T'nin indirgenmesini %50 inhibe eden protein konsantrasyonu olarak ifade edilir.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS-11.0 versiyon istatistik programı kullanılarak Mann-Whitney U-Wilcoxon testi ile yapıldı. Sonuçlar ortalama ve standart sapma (Ort±SD) olarak ifade edildi. Anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Kontrol, kadmiyum, kadmiyum+selenyum ve kadmiyum+kateşin gruplarında kan kadmiyum değerleri sırasıyla;  $2,13\pm0,59\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $10,16\pm1,34\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $8,77\pm1,49\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $8,81\pm1,24\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak ölçülmüştür. Deney gruplarının kan kadmiyum değerleri, kontrol grubunun değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür (\*\* $p<0,001$ ). Ancak kadmiyum+selenyum grubunun kan kadmiyum değerinin, kadmiyum grubunun değerine göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 1, Grafik 1).

Deney gruplarının kan kadmiyum değerlerinde olduğu gibi, kadmiyum ( $11,07\pm0,77\mu\text{g}/\text{gr}$ ), kadmiyum+selenyum ( $9,83\pm1,37\mu\text{g}/\text{gr}$ ) ve kadmiyum+kateşin grubunun ( $11,37\pm1,70\mu\text{g}/\text{gr}$ ) karaciğer kadmiyum değerlerinin, kontrol grubunun aynı değerine ( $0,75\pm0,28\mu\text{g}/\text{gr}$ ) göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (\*\* $p<0,001$ ). Buna karşın kadmiyum+selenyum verilen grubun karaciğer kadmiyum değeri, kadmiyum verilen grubun aynı değerine göre azalmış olarak bulunmuş ve bu azalmanın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Ancak kadmiyum+selenyum ve kadmiyum+kateşin gruplarının karaciğer kadmiyum değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 1, Grafik 2).

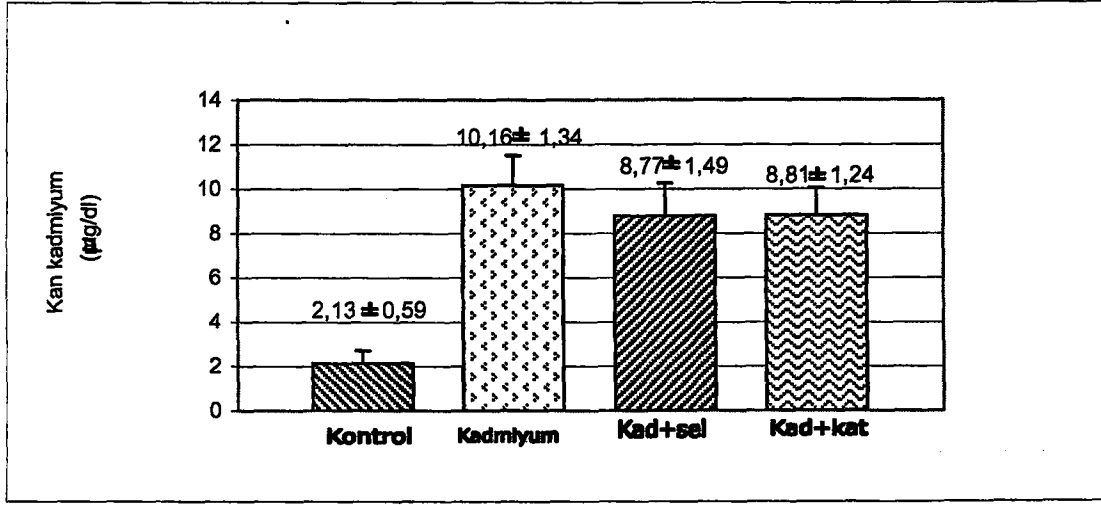
Böbrek kadmiyum değeri kontrol grubunda  $1,28\pm0,25\mu\text{g}/\text{gr}$ , kadmiyuma maruz bırakılan grupta ise  $14,36\pm1,42\mu\text{g}/\text{gr}$  bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (\*\* $p<0,001$ ). Benzer şekilde kadmiyum+selenyum grubunun böbrek kadmiyum değeri  $13,48\pm2,11\mu\text{g}/\text{gr}$ , kadmiyum+kateşin ( $16,24\pm1,98\mu\text{g}/\text{gr}$ ) ve kontrol grubunun değerine göre anlamlı olarak artmıştır (\*\* $p<0,001$ ). Kadmiyum verilen gruba kıyasla kadmiyum+selenyum grubunda, böbrek kadmiyum değerinin azalmış olduğu gözlenmiştir. Ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Kadmiyum+kateşin grubunun böbrek kadmiyum değeri, hem kadmiyum hem de kadmiyum+selenyum grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak artmıştır ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 1, Grafik 3).



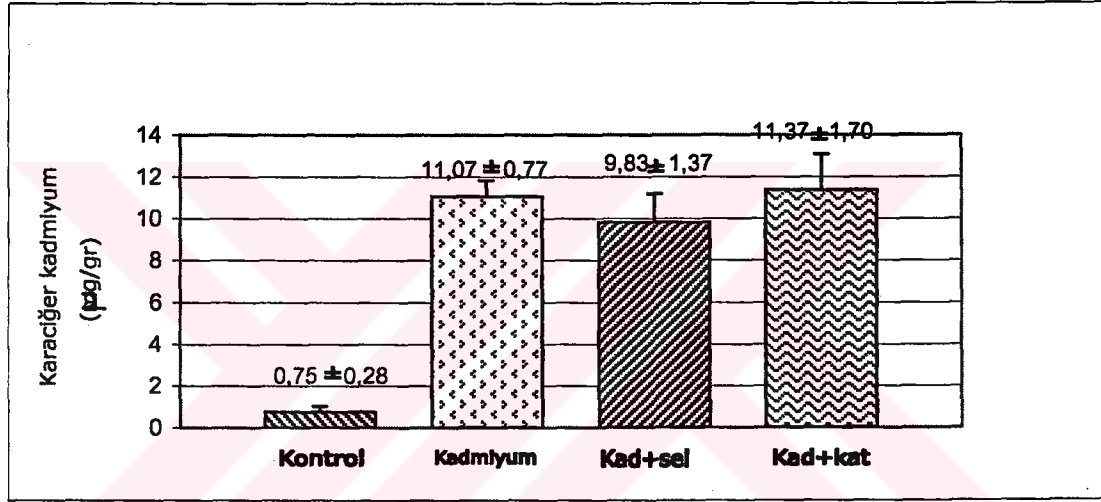
**Tablo 1. Kadmiyuma maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kadmiyuma maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında kadmiyum konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	KADMIYUM KONSANTRASYONU		
	KAN ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) (Ort $\pm$ SD)	KARACİĞER ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)	BÖBREK ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)
KONTROL (n=10)	2,13 $\pm$ 0,59	0,75 $\pm$ 0,28	1,28 $\pm$ 0,25
KADMIYUM (n=10)	10,16 $\pm$ 1,34***	11,07 $\pm$ 0,77***	14,36 $\pm$ 1,42***
KADMIYUM+SELENYUM (n=10)	8,77 $\pm$ 1,49*** <sup>A</sup>	9,83 $\pm$ 1,37*** <sup>A</sup>	13,48 $\pm$ 2,11***
KADMIYUM+KATEŞİN (n=8)	8,81 $\pm$ 1,24***	11,37 $\pm$ 1,70***	16,24 $\pm$ 1,98*** <sup>A,a</sup>

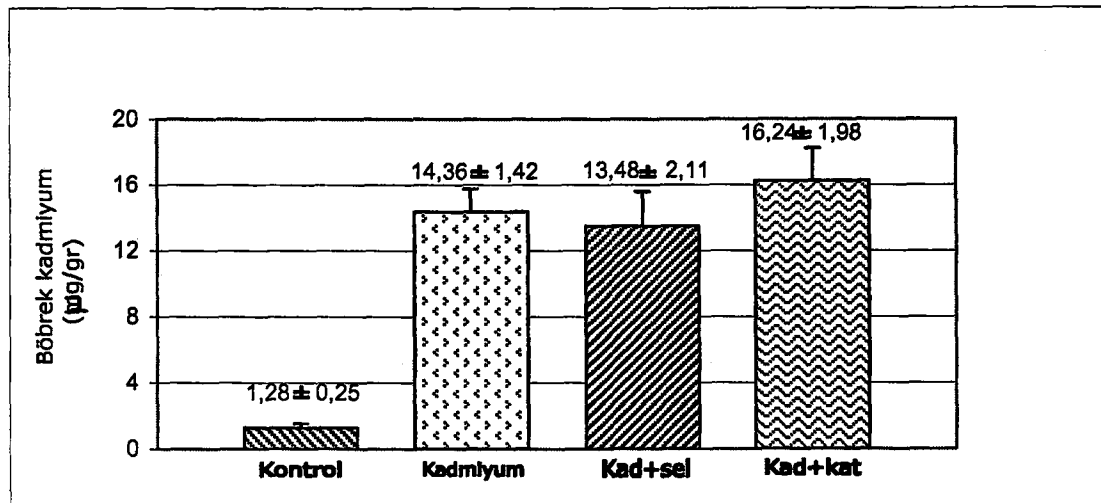
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kadmiyum grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kadmiyum+kateşin grubunun, kadmiyum+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 1.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait kan kadmiyum değerleri.



**Grafik 2.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait karaciğer kadmiyum değerleri.



**Grafik 3.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait böbrek kadmiyum değerleri.

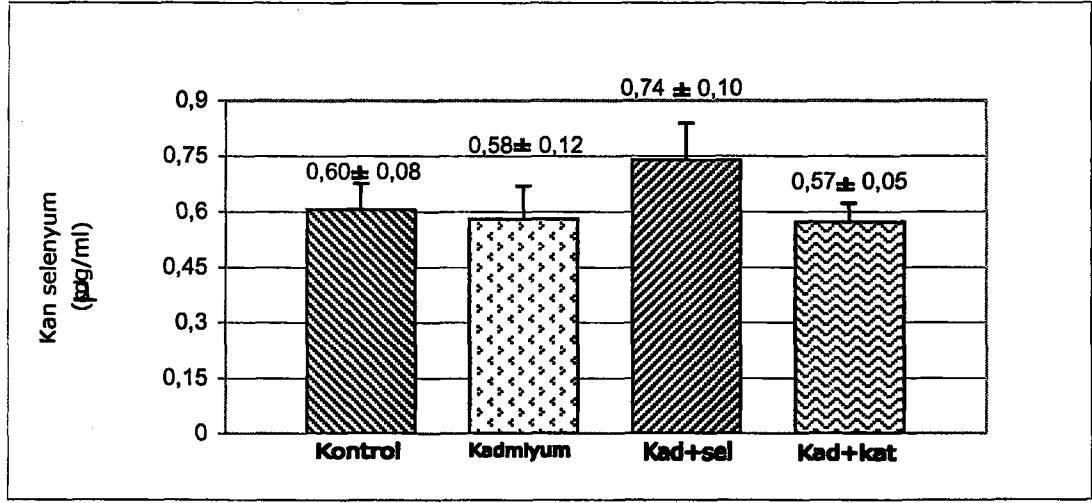
Kontrol, kadmiyum, kadmiyum+selenyum ve kadmiyum+kateşin gruplarında ölçülen kan selenyum, karaciğer selenyum ve böbrek selenyum değerleri arasında istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

Kadmiyum+selenyum deney grubunda kan, karaciğer ve böbrek dokularında ölçülen selenyum değerleri;  $0,74\pm0,1\mu\text{g/ml}$ ,  $0,27\pm0,07\mu\text{g/gr}$ ,  $0,43\pm0,11\mu\text{g/gr}$ , diğer deney gruplarının benzer dokularındaki selenyum değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sadece kadmiyum+kateşin grubunun böbrek selenyum değeri, kadmiyum+selenyum grubunun benzer parametresiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2, Grafik 4, Grafik 5, Grafik 6).

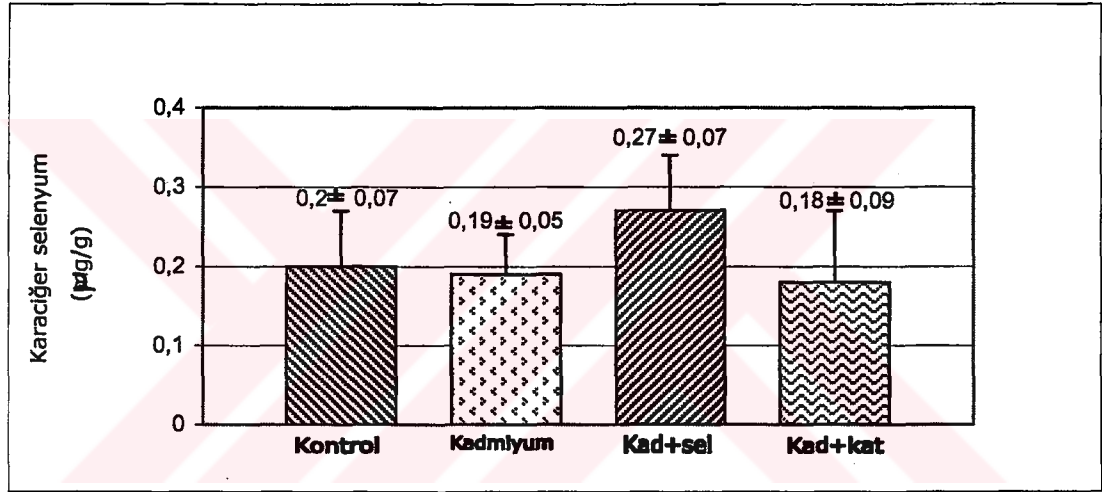
**Tablo 2. Kadmiyuma maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kadmiyuma maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında selenyum konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	SELENYUM KONSANTRASYONU		
	KAN ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Ort $\pm$ SD)	KARACİĞER ( $\mu\text{g/gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)	BÖBREK ( $\mu\text{g/gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)
KONTROL (n=10)	0,60 $\pm$ 0,08	0,20 $\pm$ 0,07	0,29 $\pm$ 0,08
KADMİYUM (n=10)	0,58 $\pm$ 0,12	0,19 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,10
KADMİYUM+SELENYUM (n=10)	0,74 $\pm$ 0,1 <sup>*A</sup>	0,27 $\pm$ 0,07 <sup>*A</sup>	0,43 $\pm$ 0,11 <sup>***A</sup>
KADMİYUM+KATEŞİN (n=8)	0,57 $\pm$ 0,05 <sup>a</sup>	0,18 $\pm$ 0,09 <sup>a</sup>	0,35 $\pm$ 0,12

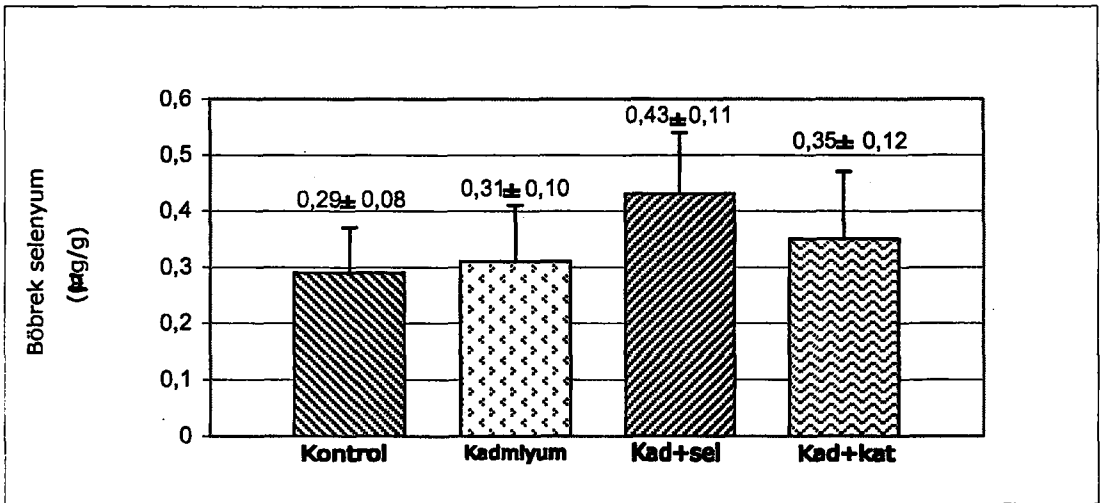
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kadmiyum grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kadmiyum+kateşin grubunun, kadmiyum+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 4.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait kan selenyum değerleri.



**Grafik 5.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait karaciğer selenyum değerleri.



**Grafik 6.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait böbrek selenyum değerleri.

Kadmiyuma maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun plazma, karaciğer ve böbrek lipit peroksidasyon değerleri Tablo 3 ve Grafik 7,8 ve 9'da görülmektedir.

Kadmiyum ( $10,25 \pm 1,63 \text{ nmol/ml}$ ), kadmiyum+selenyum ( $8,87 \pm 1,12 \text{ nmol/ml}$ ) ve kadmiyum+kateşin ( $11,12 \pm 0,85 \text{ nmol/ml}$ ) gruplarının plazma lipit peroksidasyon değerleri, kontrol grubunun lipit peroksidasyon değeri ( $5,16 \pm 0,63 \text{ nmol/ml}$ ) ile karşılaştırıldığında her üç gruptaki lipit peroksidasyonun anlamlı olarak arttığı görülmüştür ( $***p < 0,001$ ). Buna karşılık kadmiyum+selenyum verilen grupta plazma lipit peroksidasyonunun kadmiyum grubuna göre anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur ( $^a p < 0,05$ ). Kadmiyum+kateşin verilen grup ile kadmiyum+selenyum verilen grubun plazma lipit peroksidasyon değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ( $^d p < 0,001$ ). Kadmiyum+kateşin verilen grupta lipit peroksidasyon değeri daha yüksek bulunmuştur (*Tablo 3, Grafik 7*).

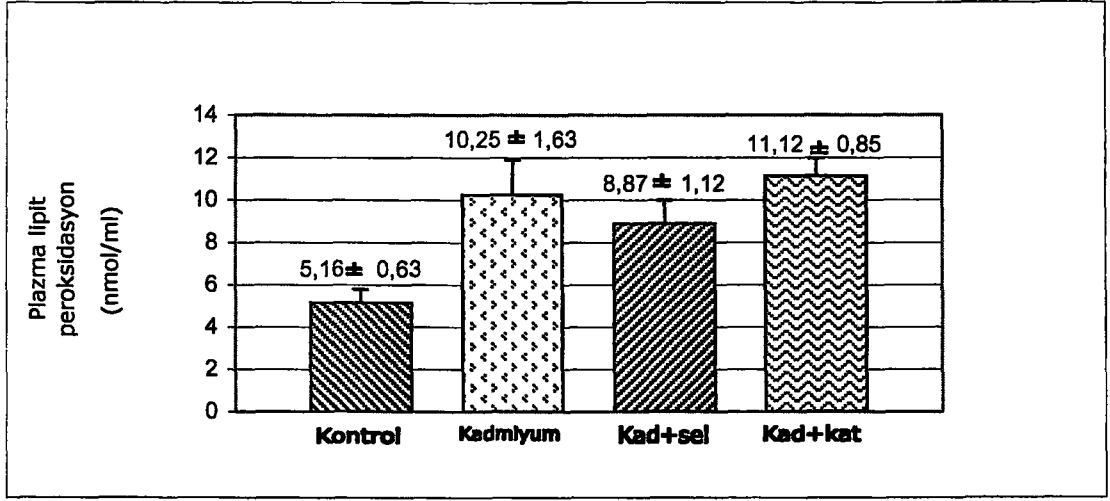
Kadmiyum, kadmiyum+selenyum ve kadmiyum+kateşin gruplarında ölçülen karaciğer lipit peroksidasyonu değerleri, kontrol değerine göre yüksek bulunmuştur. Kadmiyum+selenyum verilen grupta karaciğer lipit peroksidasyon değeri, kadmiyum toksisitesi oluşturulan gruba göre daha düşüktür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ( $^a p < 0,05$ ). Kadmiyum+selenyum verilen grupta ölçülen karaciğer lipit peroksidasyonu değeri, kadmiyum+kateşin verilen gruba göre daha düşük ve istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur ( $^a p < 0,05$ ) (*Tablo 3, Grafik 8*).

Kontrol grubunda ölçülen böbrek lipit peroksidasyon değerine ( $21,53 \pm 1,41 \text{ nmol/gr}$ ) göre, kadmiyum ( $27,08 \pm 1,61 \text{ nmol/gr}$ ), kadmiyum+selenyum ( $24,11 \pm 2,49 \text{ nmol/gr}$ ) ve kadmiyum+kateşin ( $28,09 \pm 3,30 \text{ nmol/gr}$ ) gruplarında ölçülen değerler istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde artmıştır. Kadmiyum+kateşin verilen grubun böbrek lipit peroksidasyon değerinin ise kadmiyum+selenyum verilen gruba kıyasla artmış olduğu görülmüştür ( $^b p < 0,01$ ) (*Tablo 3, Grafik 9*).

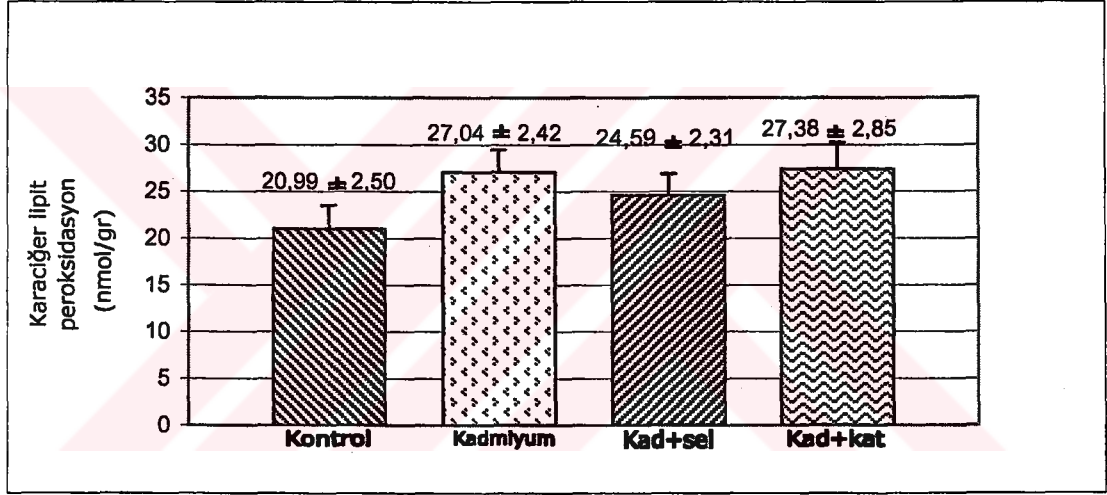
**Tablo 3. Kadmiyuma maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kadmiyuma maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında lipit peroksidasyon değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	LİPİT PEROKSİDASYONU		
	PLAZMA (nmol/ml) (Ort±SD)	KARACİĞER (nmol/gr) (Ort±SD)	BÖBREK (nmol/gr) (Ort±SD)
KONTROL (n=10)	5,16±0,63	20,99±2,50	21,53±1,41
KADMİYUM (n=10)	10,25±1,63***	27,04±2,42***	27,08±1,61***
KADMİYUM+SELENYUM (n=10)	8,87±1,12***,A	24,59±2,31**,A	24,11±2,49**,B
KADMİYUM+KATEŞİN (n=8)	11,12±0,85***,d	27,38±2,85***,a	28,09±3,30***,b

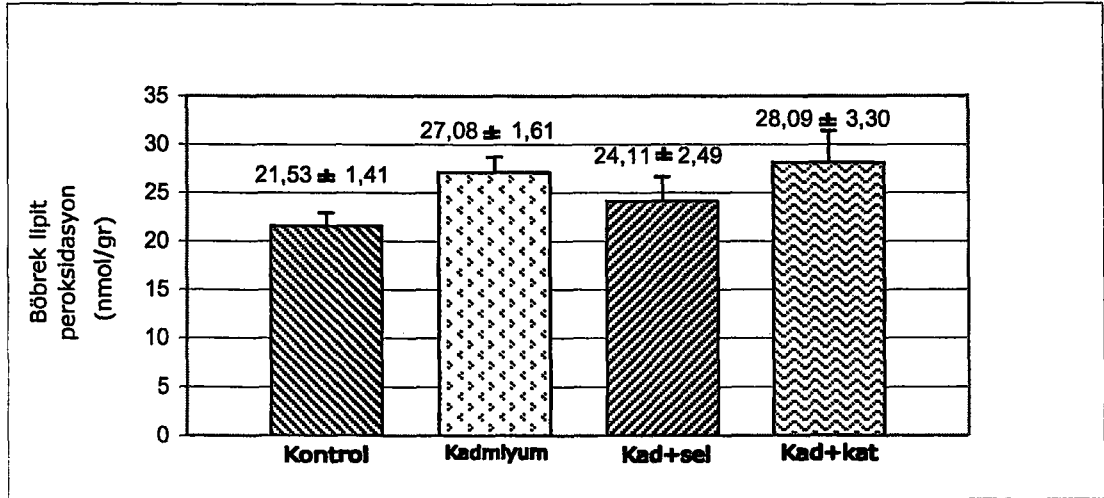
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kadmiyum grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kadmiyum+kateşin grubunun, kadmiyum+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 7.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait plazma lipit peroksidasyon değerleri.



**Grafik 8.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait karaciğer lipit peroksidasyon değerleri.



**Grafik 9.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait böbrek lipit peroksidasyon değerleri.

Kontrol, kadmiyum, kadmiyum+selenyum ve kadmiyum+kateşin gruplarında ölçülen kan, karaciğer ve böbrek glutasyon değerleri ve deney grupları arasındaki bu değerlerin istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 4 ve Grafik 10,11 ve 12'de görülmektedir.

Kadmiyum ( $8,99\pm 0,97$ nmol/ml), kadmiyum+selenyum ( $10,16\pm 0,81$  nmol/ml) ve kadmiyum+kateşin grubunun ( $8,89\pm 0,67$ nmol/ml) kan glutasyon değerlerinin kontrol grubunun değerine ( $12,97\pm 1,92$ nmol/ml) göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır(\*\* $p < 0,001$ ) (Tablo 4, Grafik 10).

Kadmiyum+selenyum grubu karaciğer glutasyon değerinin gerek kadmiyum grubu karaciğer glutasyon değerine gerekse kadmiyum+kateşin grubu karaciğer glutasyon değerine göre azalmış oldukları tespit edilmiştir. Kadmiyum grubunda karaciğer glutasyon değeri  $7,05\pm 1,55$ µmol/gr düzeyinde ölçüldü. Aynı parametre kadmiyum+kateşin grubunda  $7,46\pm 1,09$ µmol/gr bulunmuştur. Bu değerlerin kontrol grubu karaciğer glutasyon değerine ( $3,00\pm 0,93$ µmol/gr) göre anlamlı olarak yüksek oldukları gözlenmiştir (Tablo 4, Grafik 11).

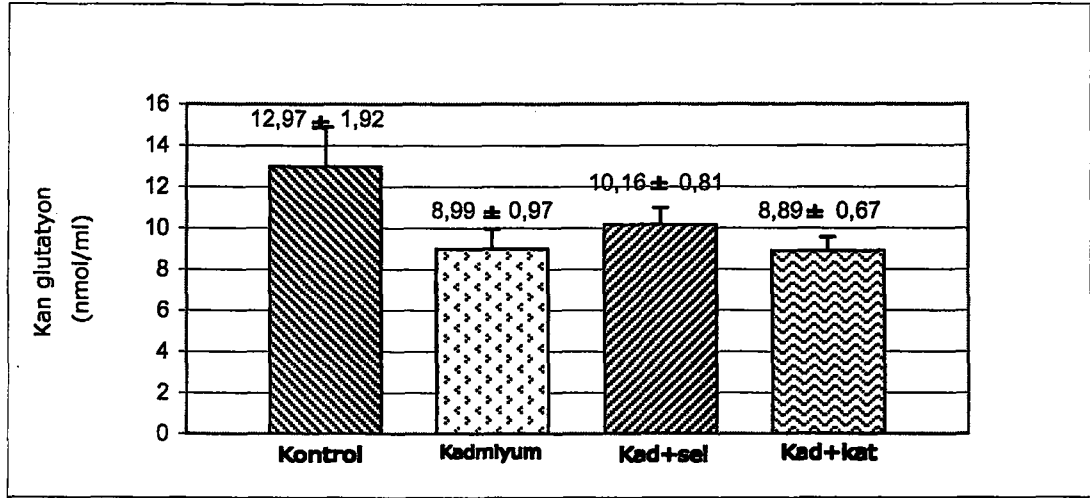
Kadmiyum verilen grubun böbrek glutasyonun değeri ( $6,25\pm 1,91$  µmol/gr) ile kadmiyum+kateşin verilen grubun aynı değeri ( $7,04\pm 1,34$ µmol/gr), kontrol glutasyon değeri ( $3,78\pm 0,98$ µmol/gr)ne göre istatistiksel değerlendirmede anlamlı olarak yüksek oldukları gözlenmiştir (\*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ). Kadmiyum+selenyum grubunun böbrek glutasyonun değerinin, kontrol grubu değerine göre değişikliği anlamlı bulunmamıştır. Ancak kadmiyum+selenyum grubunun aynı parametresinin kadmiyum ve kadmiyum+kateşin grubunun böbrek glutasyon değerlerine göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (<sup>a</sup> $p < 0,05$ , <sup>b</sup>  $p < 0,01$ ) (Tablo 4, Grafik 12).



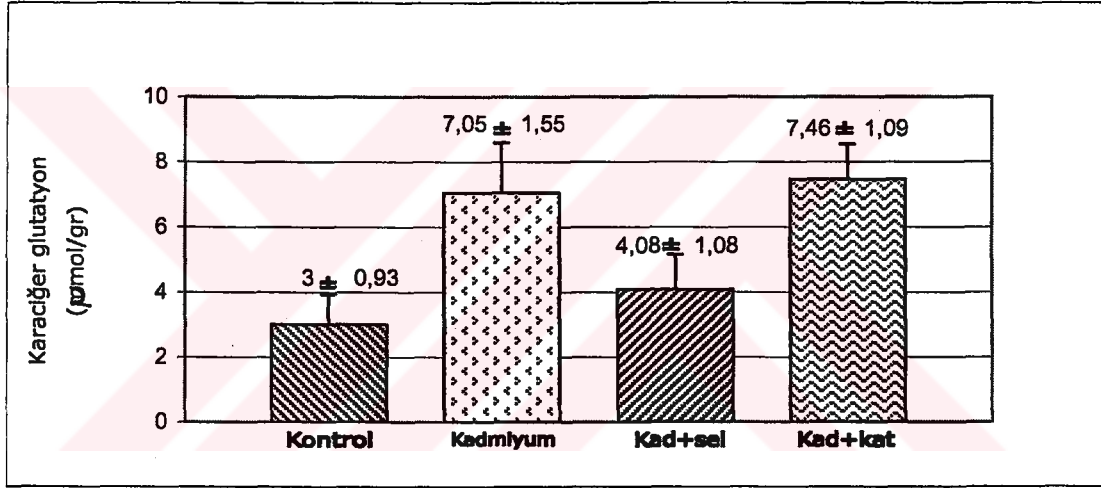
**Tablo 4. Kadmiyuma maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kadmiyuma maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında glutasyon değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	GLUTATYON KONSANTRASYONU		
	KAN (nmol/ml) (Ort±SD)	KARACİĞER (µmol/gr) (Ort±SD)	BÖBREK (µmol/gr) (Ort±SD)
KONTROL (n=10)	12,97±1,92	3,00±0,93	3,78±0,98
KADMİYUM (n=10)	8,99±0,97***	7,05±1,55***	6,25±1,91**
KADMİYUM+SELENYUM (n=10)	10,16±0,81***	4,08±1,08*, <sup>c</sup>	4,26±1,78 <sup>A</sup>
KADMİYUM+KATEŞİN (n=8)	8,89±0,67***	7,46±1,09***, <sup>d</sup>	7,04±1,34***, <sup>b</sup>

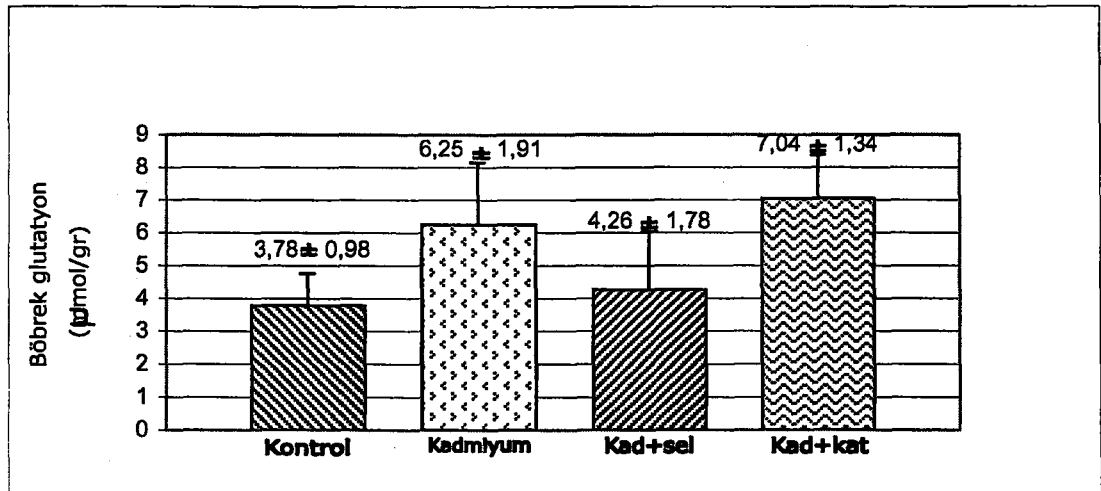
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kadmiyum grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kadmiyum+kateşin grubunun, kadmiyum+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 10.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait kan glutatyon değerleri.



**Grafik 11.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait karaciğer glutatyon değerleri.



**Grafik 12.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait böbrek glutatyon değerleri.

Kontrol, kadmiyum, kadmiyum+selenyum ve kadmiyum+kateşin gruplarında kan, karaciğer ve böbrek dokularındaki glutatyon peroksidaz değerleri ölçüldü.

Ölçülen değerlerin deney grupları arasında istatistiksel açıdan değerlendirilmesi Tablo 5 ve Grafik 13,14 ve 15'den de görüldüğü gibi;.kadmiyum (8,01±1,15U/g.Hb), kadmiyum+selenyum (12,6±2,71 U/g.Hb) ve kadmiyum+kateşin (9,98±2,60U/g.Hb) gruplarının kan GSH-Px değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (\*\*p<0,001). Bununla birlikte kadmiyum+selenyum verilen grubun kan GSH-Px değeri, kadmiyum ve kadmiyum+kateşin grubununkinden daha yüksek ve aradaki farkın da anlamlı olduğu saptanmıştır. Kadmiyum ve kadmiyum+kateşin verilen grupların enzim değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 5, Grafik 13).

Kadmiyum grubunun karaciğer glutatyon peroksidaz değerinin (275±47,1 U/mg.protein), kontrol grubunun aynı değeriyle (348,7±49,0 U/mg.protein) karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (\*\*p<0,01). Kadmiyum+selenyum verilen grupta karaciğer GSH-Px değerinin (375±42,7 U/mg.protein) kontrol grubunun değerine göre arttığı, ancak aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu gözlemlendi. Buna karşılık kadmiyum+kateşin grubunda ölçülen karaciğer GSH-Px değerinin (294,8±43,6 U/mg.protein), kontrol grubunda ölçülen değere göre anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. Benzer şekilde kadmiyum+kateşin verilen grubun karaciğer GSH-Px değerinin kadmiyum+ selenyum verilen gruba göre anlamlı olarak azaldığı (p<0,01) (Tablo 5, Grafik 14).

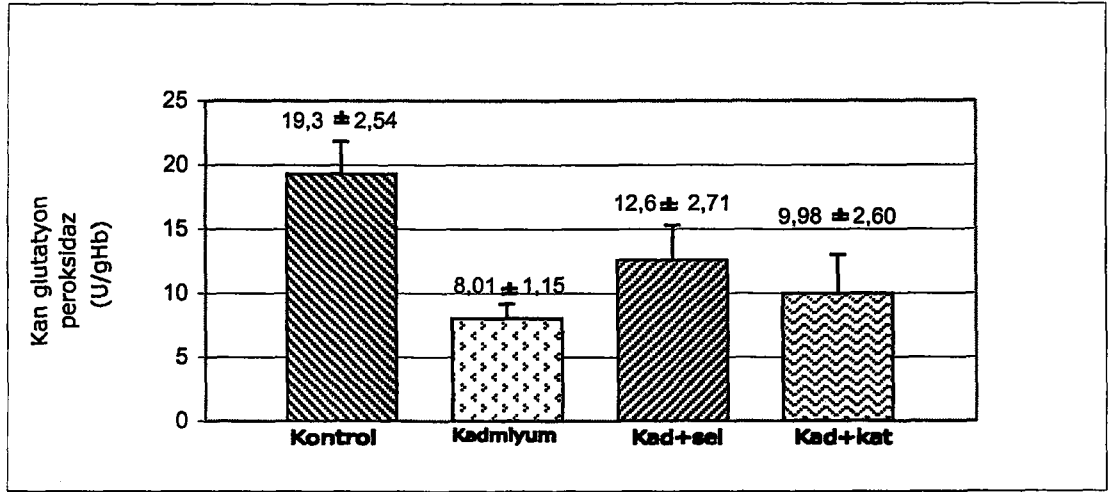
Kadmiyum grubunun (343,7±49,3 U/mg.protein) ve kadmiyum+kateşin grubunun (351,3±42,1 U/mg.protein) böbrek GSH-Px değerleri kontrol grubuna (393±29,2 U/mg.protein) göre anlamlı olarak artmış olduğu, ancak kadmiyum+selenyum verilen grupta ölçülen böbrek GSH-Px değerinin kontrol grubunda ölçülen değerden (419,2±51,9 U/mg.protein) daha yüksek bulunduğu Tablo 5'de görülmektedir. Böbrek GSH-Px enzim düzeyinin, kadmiyum+selenyum verilen grupta, kadmiyum verilen gruba göre yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,01). Kadmiyum+kateşin grubunun

böbrek GSH-Px değeri ise kadmiyum+selenyum verilen grubun değerinden daha düşüktü ( $p<0,05$ ) (Tablo 5, Grafik 15). Sonuçta kadmiyum+ katesin grubu böbrek GSH-Px değerinin hem kontrol grubu ve hem de kadmiyum+selenyum grubunun aynı değerlerine göre istatistiksel açıdan daha düşük olduğu görülmektedir.

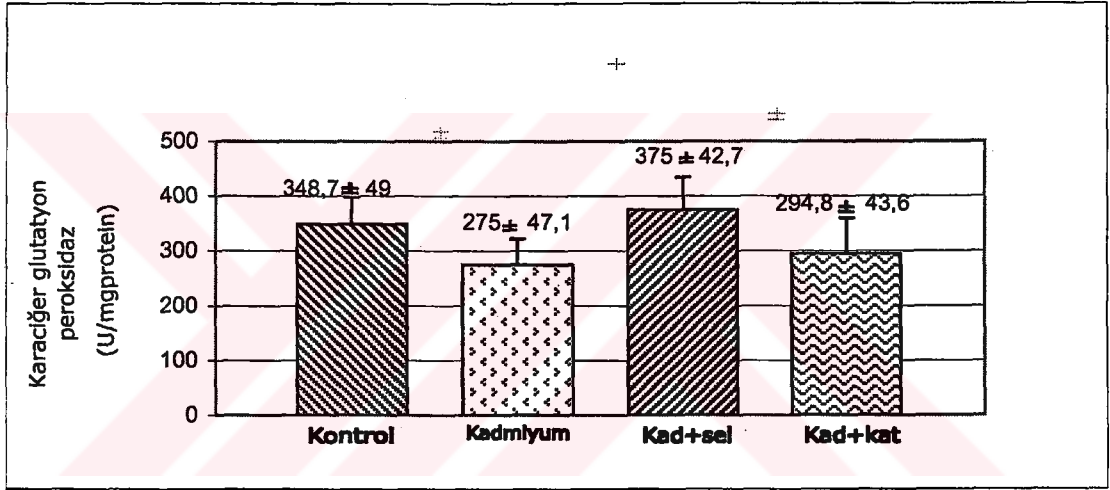
**Tablo 5. Kadmiyuma maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kadmiyuma maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında glutatyon peroksidaz (GSH-Px) konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	GLUTATYON PEROKSİDAZ		
	KAN (U/g.Hb) (Ort±SD)	KARACİĞER (U/mg.protein) (Ort±SD)	BÖBREK (U/mg.protein) (Ort±SD)
<b>KONTROL</b> (n=10)	19,3±2,54	348,7±49,0	393±29,2
<b>KADMİYUM</b> (n=10)	8,01±1,15***	275±47,1**	343,7±49,3**
<b>KADMİYUM+SELENYUM</b> (n=10)	12,6±2,71***, <sup>C</sup>	375±42,7 <sup>C</sup>	419,2±51,9*, <sup>B</sup>
<b>KADMİYUM+KATEŞİN</b> (n=8)	9,98±2,60***, <sup>a</sup>	294,8±43,6*, <sup>b</sup>	351,3±42,1*, <sup>a</sup>

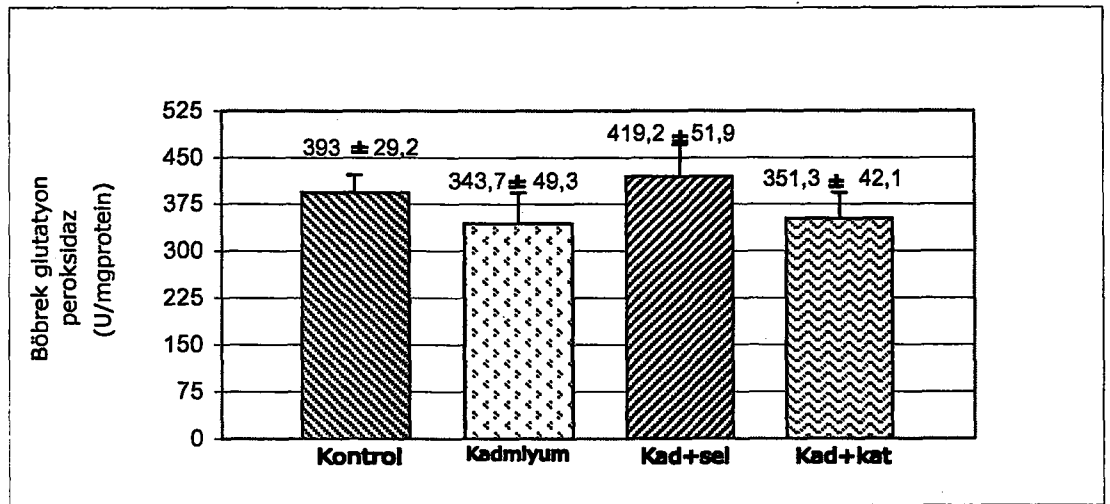
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre ( $*p<0.05$ ,  $**p<0.01$ ,  $***p<0.001$ ), kadmiyum grubuna göre ( $^Ap<0.05$ ,  $^Bp<0.01$ ,  $^Cp<0.001$ ) ve kadmiyum+katesin grubunun, kadmiyum+selenyum grubuna göre ( $^ap<0.05$ ,  $^bp<0.01$ ,  $^dp<0.001$ ) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 13.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait kan glutatyon peroksidaz değerleri.



**Grafik 14.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait karaciğer glutatyon peroksidaz değerleri.



**Grafik 15.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait böbrek glutatyon peroksidaz değerleri.

Kadmiyum ( $934,6 \pm 197,58$  U/g.Hb), ve kadmiyum+kateşin ( $898,3 \pm 160,79$  U/g.Hb) gruplarında ölçülen kan süperoksit dismutaz değerleri, kontrol grubu değerine ( $1227,9 \pm 169,10$  U/g.Hb) göre anlamlı olarak azalmıştır. Kadmiyum+selenyum grubunun kan süperoksit dismutaz değeri, kontrol grubunun aynı değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik görülmediği halde, kadmiyum grubunda ölçülen değere göre anlamlı olarak artmıştır. Kadmiyum+kateşin grubu kan süperoksit dismutaz değerinin, kadmiyum+selenyum grubunun benzer değerine göre azaldığı gözlenmiştir (*Tablo 6, Grafik 16*).

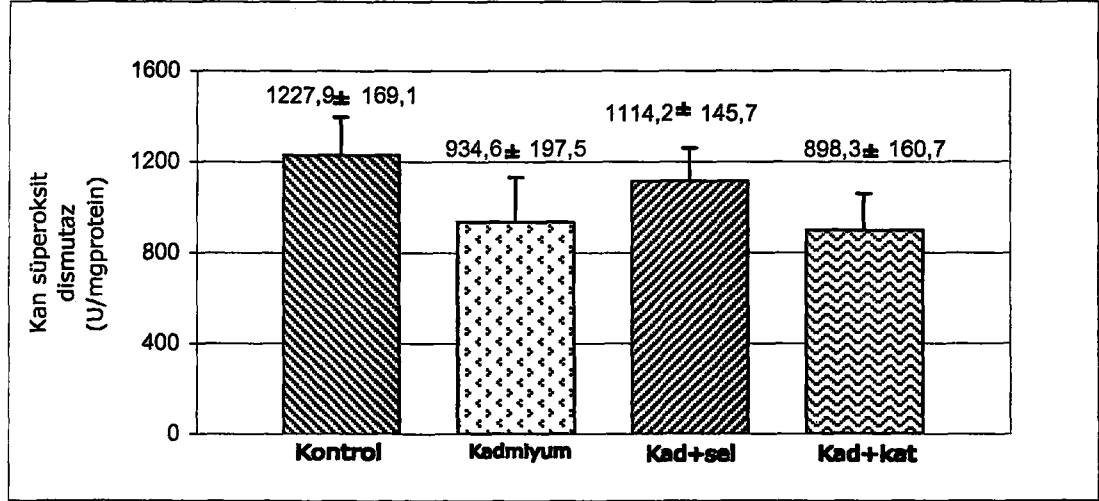
Kadmiyum, kadmiyum+selenyum ve kadmiyum+kateşin gruplarının karaciğer süperoksit dismutaz değerleri ( $6,95 \pm 1,25$  U/mg.protein,  $9,55 \pm 1,81$  U/mg.protein,  $7,25 \pm 0,73$  U/mg.protein), kontrol grubunun karaciğer süperoksit dismutaz değerinden ( $12,51 \pm 1,70$  U/mg.protein) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca kadmiyum+selenyum grubunun karaciğer süperoksit dismutaz değeri, kadmiyum grubuna göre yüksek, kadmiyum+kateşin grubunun süperoksit dismutaz değeri ise kadmiyum+selenyum grubundan düşük olarak anlamlı bulunmuştur (*Tablo 6, Grafik 17*).

Kadmiyum ve kadmiyum+kateşin gruplarında ölçülen böbrek süperoksit dismutaz değerlerinin ( $5,01 \pm 1,29$  U/mg.protein ve  $5,21 \pm 1,34$  U/mg.protein), kontrol grubunun böbrek süperoksit dismutaz değerine ( $6,73 \pm 1,02$  U/mg.protein) göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ayrıca kadmiyum+kateşin grubunun böbrek süperoksit dismutaz değeri, kadmiyum+selenyum grubunun böbrek süperoksit dismutaz değerinden ( $6,91 \pm 1,05$  U/mg.protein) düşük bulunmuştur. Kadmiyum+selenyum grubunda böbrek süperoksit dismutaz değerinin, kadmiyum grubu değerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (*Tablo 6, Grafik 18*).

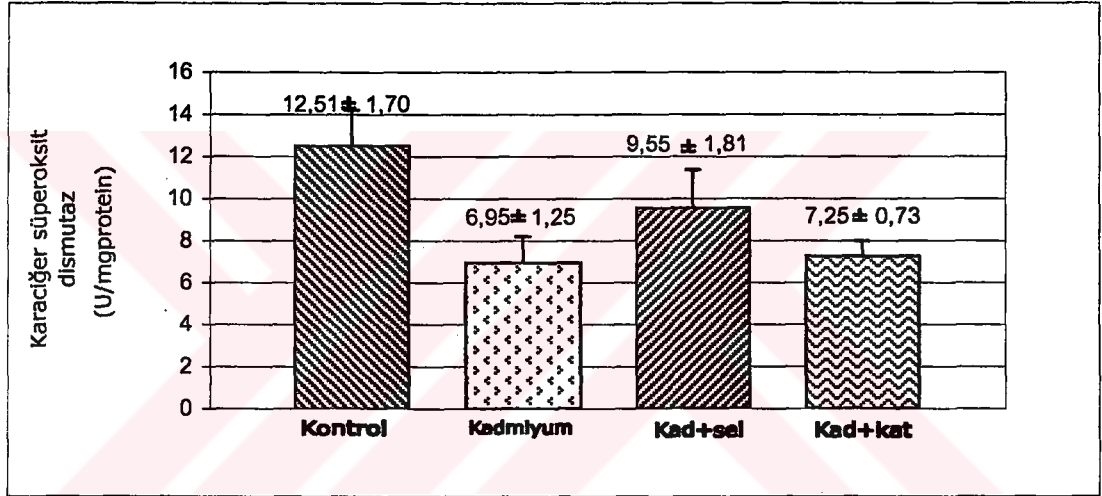
**Tablo 6. Kadmiyuma maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kadmiyuma maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında süperoksit dismutaz konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	SÜPEROKSİT DİSMUTAZ		
	KAN (U/g.Hb) (Ort±SD)	KARACİĞER (U/mg.protein) (Ort±SD)	BÖBREK (U/mg.protein) (Ort±SD)
<b>KONTROL</b> (n=10)	1227,9±169,10	12,51±1,70	6,73±1,02
<b>KADMIYUM</b> (n=10)	934,6±197,58**	6,95±1,25***	5,01±1,29**
<b>KADMIYUM+SELENYUM</b> (n=10)	1114,2±145,75 <sup>A</sup>	9,55±1,81**, <sup>B</sup>	6,91±1,05 <sup>B</sup>
<b>KADMIYUM+KATEŞİN</b> (n=8)	898,3±160,79***, <sup>a</sup>	7,25±0,73***, <sup>a</sup>	5,21±1,34*, <sup>a</sup>

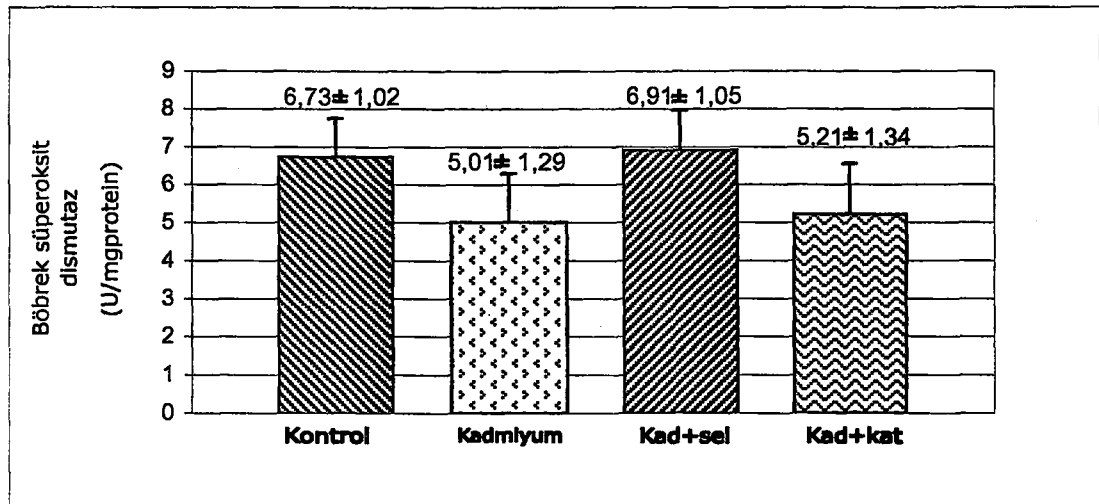
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kadmiyum grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kadmiyum+kateşin grubunun, kadmiyum+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 16.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait kan süperoksit dismutaz değerleri.



**Grafik 17.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait karaciğer süperoksit dismutaz değerleri.



**Grafik 18.** Kontrol ve kadmiyum gruplarına ait böbrek süperoksit dismutaz değerleri.



Kontrol grubu ile kurşun, kurşun+selenyum ve kurşun+kateşin gruplarının kan, karaciğer ve böbrek kurşun değerleri ölçüldü. Kontrol ve deney gruplarında ölçülen değerler arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı.

Kurşuna maruz bırakılan grubun kan kurşun değerinde ( $34,51 \pm 4,00 \mu\text{g/dl}$ ) kontrol grubunun değerine ( $28,67 \pm 4,92 \mu\text{g/dl}$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (\*\* $p < 0,01$ ). Ancak kurşun+selenyum grubunun kan kurşun değeri ( $25,17 \pm 3,21 \mu\text{g/dl}$ ) ile kontrol grubunun değeri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kurşun+kateşin grubunun kan kurşun değerinin ( $33,13 \pm 3,95 \mu\text{g/dl}$ ) kontrol grubunun değerine göre anlamlı olarak ( $*p < 0,05$ ) arttığı, kurşun+kateşin grubu ile kurşun grubunun kan kurşun değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir. Buna karşılık kurşun+selenyum grubunun kan kurşun değerinin, kurşun grubu değerlerine göre anlamlı bir şekilde ( $^c p < 0,001$ ) azalmış olduğu saptanmıştır (*Tablo 7, Grafik 19*).

Kurşun grubunun karaciğer kurşun değeri ( $8,22 \pm 1,06 \mu\text{g/gr}$ ) kontrol grubunun değerine ( $6,33 \pm 1,04 \mu\text{g/gr}$ ) göre artmış ve istatistiksel olarak anlamlı (\*\* $p < 0,01$ ) bulunmuştur. Benzer şekilde kurşun+selenyum grubunun karaciğer kurşun değerinin ( $7,92 \pm 1,46 \mu\text{g/gr}$ ) ve kurşun+kateşin verilen sıçanlarda ölçülen karaciğer kurşun değerinin ( $9,27 \pm 1,94 \mu\text{g/gr}$ ) kontrol grubunun aynı değerine göre anlamlı olarak artmış olduğu gözlenmiştir. Kurşun+selenyum grubunun karaciğer kurşun değeri ise kurşun grubuna göre azalmış olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (*Tablo 7, Grafik 20*).

Kontrol grubunun böbrek kurşun değerine ( $8,24 \pm 1,57 \mu\text{g/gr}$ ) göre,  $20 \text{mg/l}$  kurşun verilen sıçanların böbrek kurşun değeri ( $10,77 \pm 1,17 \mu\text{g/gr}$ ) ile kurşun+selenyum ve kurşun+kateşin grubunun böbrek kurşun değerlerinde ( $10,27 \pm 0,97 \mu\text{g/gr}$  ve  $11,93 \pm 1,25 \mu\text{g/gr}$ ) anlamlı artışlar gözlenmiştir. Kurşun+selenyum grubunun böbrek kurşun değeri ile kurşun grubunun aynı değeri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak, kurşun+kateşin grubunun böbrek kurşun değeri, kurşun grubunun

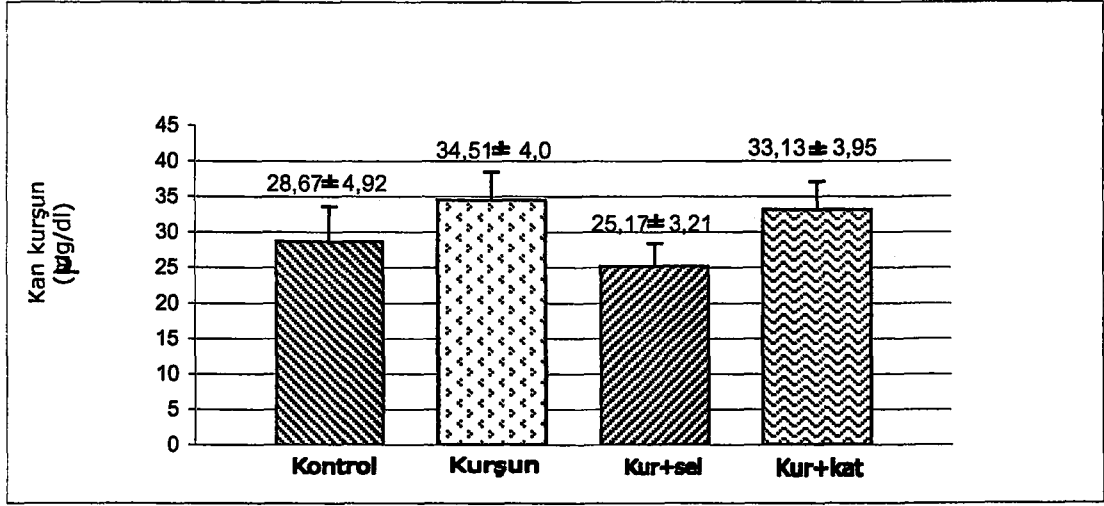
değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 7, Grafik 21).

Kurşun+kateşin grubunun kan ve böbrek dokularındaki kurşun değerleri, kurşun+selenyum grubunun aynı dokularındaki kurşun değerlerinden anlamlı olarak yüksektir. Bu grupların karaciğer dokularındaki kurşun değerleri arasında ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

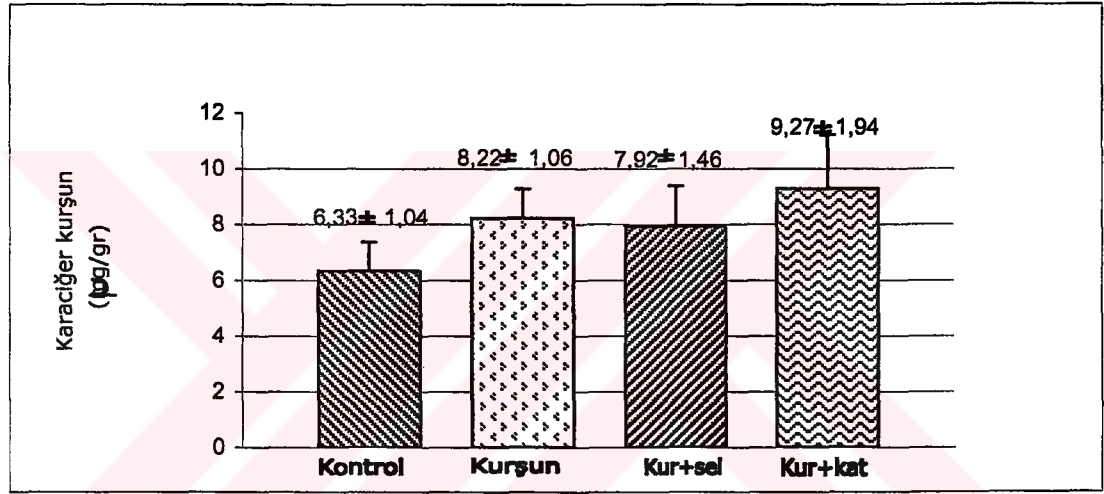
**Tablo 7. Kurşuna maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kurşuna maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında kurşun konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	KURŞUN KONSANTRASYONU		
	KAN ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) (Ort $\pm$ SD)	KARACİĞER ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)	BÖBREK ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)
KONTROL (n=10)	28,67 $\pm$ 4,92	6,33 $\pm$ 1,04	8,24 $\pm$ 1,57
KURŞUN (n=10)	34,51 $\pm$ 4,00**	8,22 $\pm$ 1,06**	10,77 $\pm$ 1,17**
KURŞUN+SELENYUM (n=10)	25,17 $\pm$ 3,21 <sup>c</sup>	7,92 $\pm$ 1,46*	10,27 $\pm$ 0,97**
KURŞUN+KATEŞİN (n=8)	33,13 $\pm$ 3,95* <sup>d</sup>	9,27 $\pm$ 1,94***	11,93 $\pm$ 1,25*** <sup>b,A</sup>

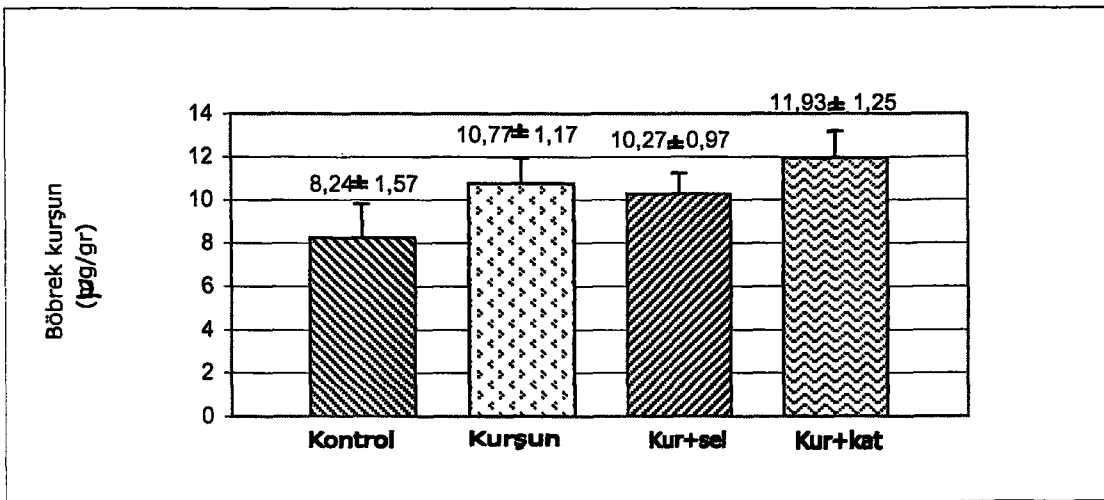
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ), kurşun grubuna göre (<sup>A</sup> $p < 0.05$ , <sup>B</sup> $p < 0.01$ , <sup>C</sup> $p < 0.001$ ) ve kurşun+kateşin grubunun, kurşun+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup> $p < 0.05$ , <sup>b</sup> $p < 0.01$ , <sup>d</sup> $p < 0.001$ ) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 19.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait kan kurşun değerleri.



**Grafik 20.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait karaciğer kurşun değerleri.



**Grafik 21.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait böbrek kurşun değerleri.

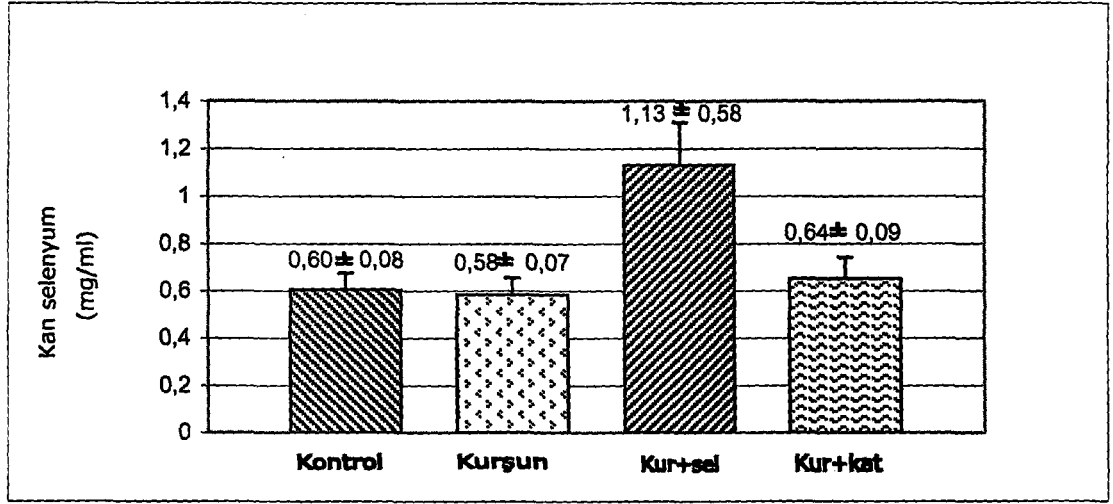
Kurşun, kurşun+selenyum ve kurşun+kateşin gruplarında ölçülen kan, karaciğer ve böbrek selenyum konsantrasyonları arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı.

Kurşun+selenyum grubunun kan ( $1,13\pm0,58\mu\text{g/ml}$ ), karaciğer ( $0,37\pm0,15\mu\text{g/gr}$ ) ve böbrek dokularındaki ( $0,41\pm0,11\mu\text{g/gr}$ ) selenyum konsantrasyonları; kontrol, kurşun ve kurşun+kateşin gruplarının aynı dokularındaki selenyum konsantrasyonlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 22, Grafik 23, Grafik 24).

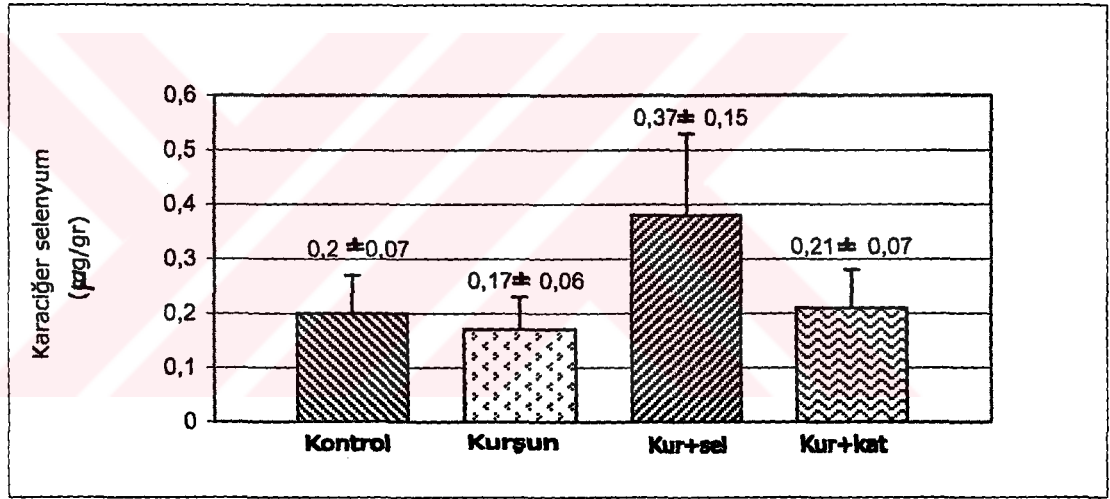
**Tablo 8. Kurşuna maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kurşuna maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında selenyum konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	SELENYUM KONSANTRASYONU		
	KAN ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Ort $\pm$ SD)	KARACİĞER ( $\mu\text{g/gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)	BÖBREK ( $\mu\text{g/gr}$ ) (Ort $\pm$ SD)
KONTROL (n=10)	0,60 $\pm$ 0,08	0,20 $\pm$ 0,07	0,29 $\pm$ 0,08
KURŞUN (n=10)	0,58 $\pm$ 0,07	0,17 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,10
KURŞUN+SELENYUM (n=10)	1,13 $\pm$ 0,58 <sup>*,A</sup>	0,37 $\pm$ 0,15 <sup>**,B</sup>	0,41 $\pm$ 0,11 <sup>**,B</sup>
KURŞUN+KATEŞİN (n=8)	0,64 $\pm$ 0,09 <sup>a</sup>	0,21 $\pm$ 0,07 <sup>a</sup>	0,27 $\pm$ 0,06 <sup>b</sup>

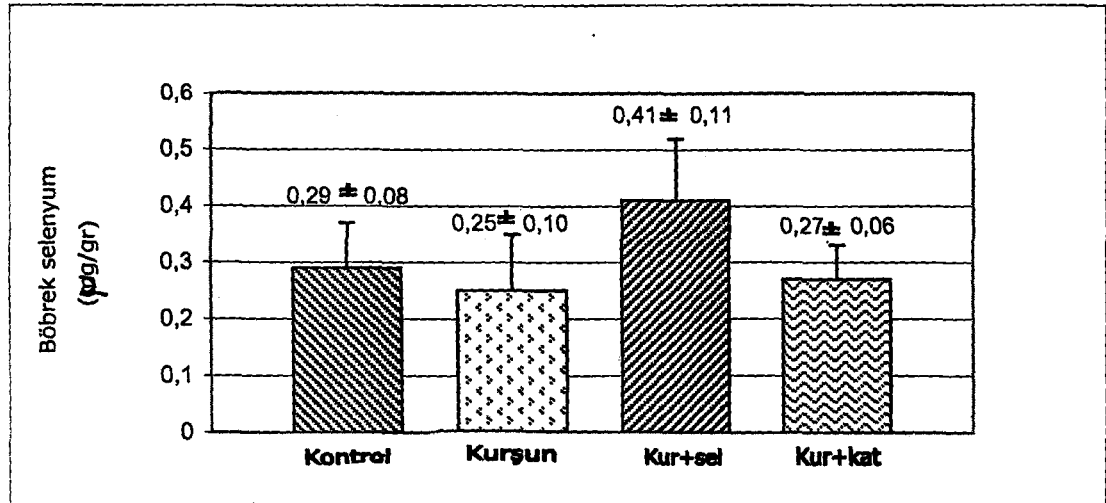
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kurşun grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kurşun+kateşin grubunun, kurşun+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 22.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait kan selenyum değerleri.



**Grafik 23.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait karaciğer selenyum değerleri.



**Grafik 24.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait böbrek selenyum değerleri.

Kontrol grubu ile kurşuna maruz bırakılan grup, kurşun+selenyum grubu ve kurşun+kateşin gruplarının lipit peroksidasyon değerleri ölçüldü. Kontrol grubu ile diğer deney gruplarının lipit peroksidasyon değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Kontrol grubunda plazma lipit peroksidasyon değeri  $5,16 \pm 0,63$  nmol/ml olarak ölçülmüştür. Kurşun grubunda  $7,75 \pm 0,65$  nmol/ml, kurşun+selenyum grubunda  $6,87 \pm 0,76$  nmol/ml ve kurşun+ kateşin grubunda ise  $7,28 \pm 1,05$  nmol/ml lipit peroksidasyon değerleri bulunmuştur. Deney gruplarının plazma lipit peroksidasyon değerleri, kontrol grubu değerlerine göre anlamlı olarak artmıştır ( $***p < 0,001$ ). Kurşun+selenyum grubunun plazma lipit peroksidasyon değerinin ise kurşun grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ( $^b p < 0,01$ ) (Tablo 9, Grafik 25).

Kurşun ve kurşun+kateşin gruplarının karaciğer lipit peroksidasyon değerleri sırasıyla  $23,82 \pm 3,20$  nmol/gr ve  $24,36 \pm 1,37$  nmol/gr düzeyinde ölçülmüştür. Bu değerlerin, kontrol grubunun değeriyle istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Kurşun+selenyum grubunun karaciğer lipit peroksidasyon değeri ile kontrol grubunun aynı parametresinin değerleri arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kurşun+kateşin ile kurşun+selenyum gruplarının karaciğer lipit peroksidasyon değerleri karşılaştırıldığında, kurşun+kateşin verilen grupta bu değer daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 9, Grafik 26).

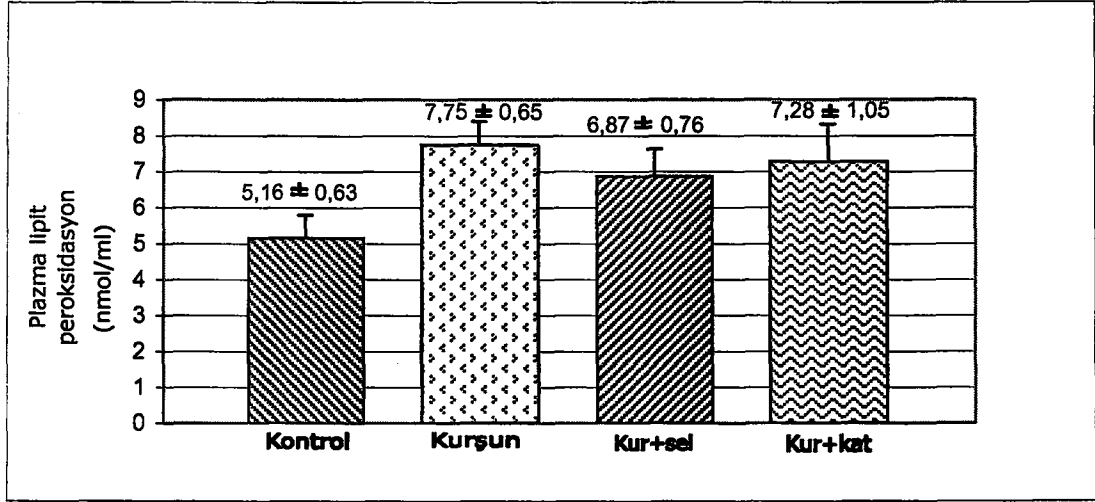
Karaciğer lipit peroksidasyonu değerlerinin değişimine benzer şekilde, böbrek lipit peroksidasyonu değerlerinde de kurşun ve kurşun+kateşin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışlar bulunmuştur ( $*p < 0,05$ ). Kurşun+selenyum verilen grupla kontrol grubunun böbrek lipit peroksidasyonu değerleri arasında ise anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ancak kurşun+selenyum grubunda böbrek lipit peroksidasyon değeri, kurşun grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır ( $^a p < 0,05$ ) (Tablo 9, Grafik 27).

Kurşun+kateşin grubunun plazma, karaciğer ve böbrek lipit peroksidasyon değerlerinin kurşun+selenyum grubunun aynı değerleri ile karşılaştırıldıklarında sadece karaciğer dokusu lipit peroksidasyonunun anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 9).

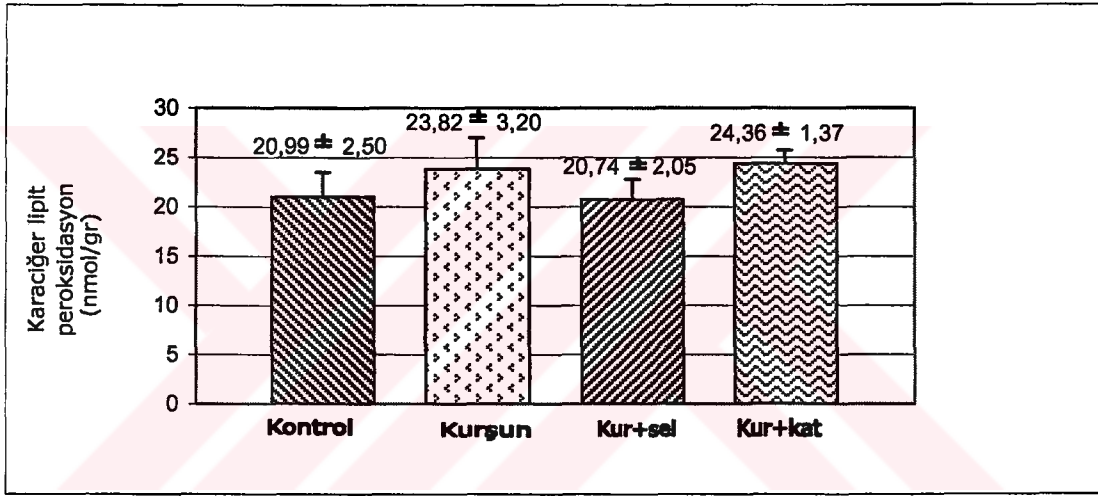
**Tablo 9. Kurşuna maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kurşuna maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında lipit peroksidasyon değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	LİPİT PEROKSİDASYONU		
	PLAZMA (nmol/ml) (Ort±SD)	KARACİĞER (nmol/gr) (Ort±SD)	BÖBREK (nmol/gr) (Ort±SD)
KONTROL (n=10)	5,16±0,63	20,99±2,50	21,53±1,41
KURŞUN (n=10)	7,75±0,65***	23,82±3,20*	23,28±1,72*
KURŞUN+SELENYUM (n=10)	6,87±0,76***, <sup>B</sup>	20,74±2,05 <sup>A</sup>	21,08±3,84 <sup>A</sup>
KURŞUN+KATEŞİN (n=8)	7,28±1,05***	24,36±1,37***, <sup>d</sup>	23,65±2,17*

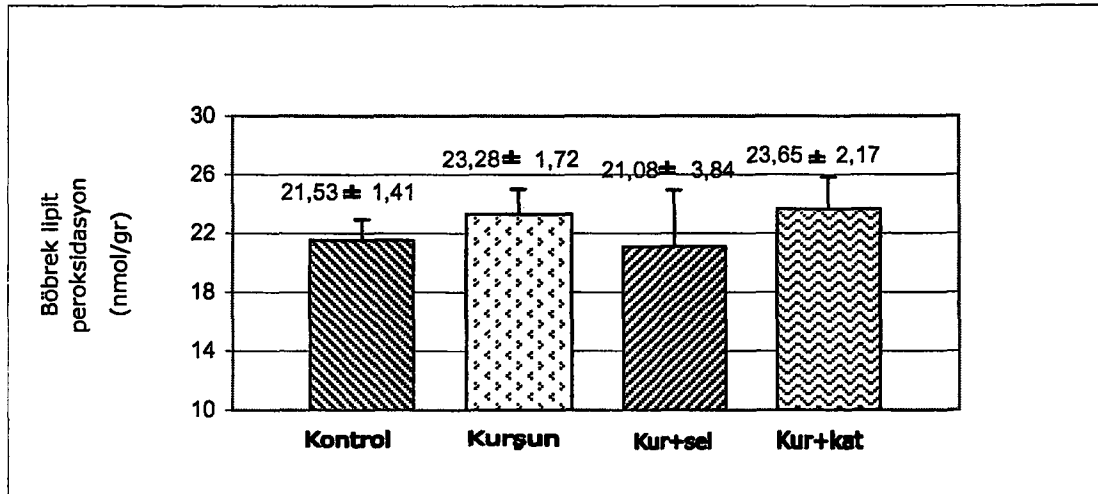
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kurşun grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kurşun+kateşin grubunun, kurşun+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 25.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait plazma lipit peroksidasyon değerleri.



**Grafik 26.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait karaciğer lipit peroksidasyon değerleri.



**Grafik 27.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait böbrek lipit peroksidasyon değerleri.



Tablo 10 ve Grafik 28’de görüldüğü gibi, kontrol grubunda ölçülen kan glutasyon değeri ( $12,97 \pm 1,92 \text{ nmol/ml}$ ), kurşun grubunda  $10,10 \pm 0,69 \text{ nmol/ml}$ , kurşun+selenyum grubunda  $11,08 \pm 0,50 \text{ nmol/ml}$  ve kurşun+kateşin grubunda  $9,67 \pm 0,56 \text{ nmol/ml}$  olarak ölçülmüştür. Kurşun, kurşun+selenyum ve kurşun+kateşin gruplarında ölçülen kan glutasyon değerleri, kontrol grubu kan glutasyon değerine göre anlamlı olarak azalmıştır. Kurşun+selenyum grubunun kan glutasyon değerinin de kurşun ve kurşun+kateşin grubuna göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür (*Tablo 10, Grafik 28*).

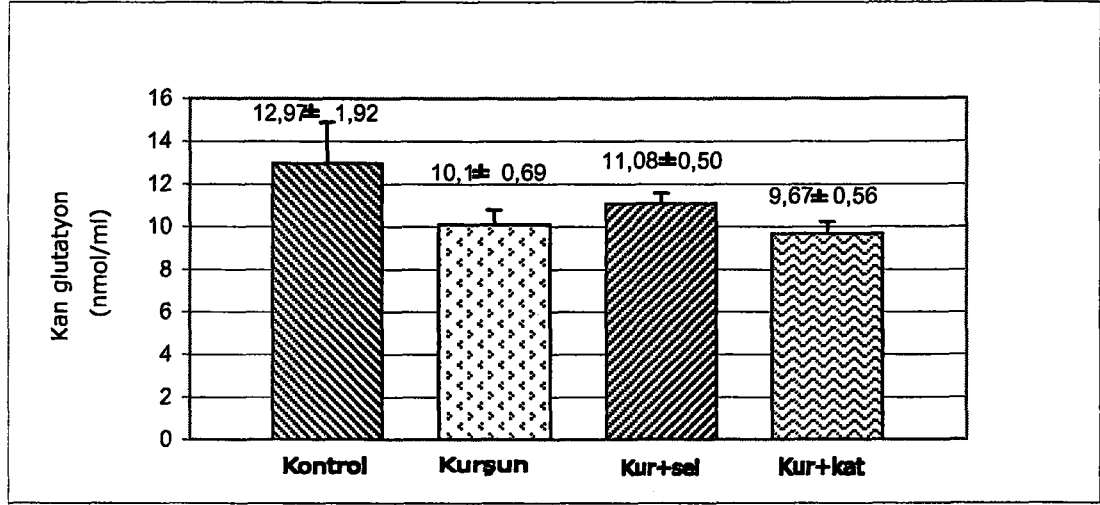
Kurşun ( $5,02 \pm 1,04 \mu\text{mol/gr}$ ) ve kurşun+kateşin gruplarının ( $4,06 \pm 0,92 \mu\text{mol/gr}$ ) karaciğer glutasyon değerleri, kontrol ( $3,00 \pm 0,93 \mu\text{mol/gr}$ ) ve kadmiyum+selenyum verilen gruba ( $3,88 \pm 1,33 \mu\text{mol/gr}$ ) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak kurşun+selenyum grubunun karaciğer glutasyon değeri ile kontrol grubunun aynı değeri arasındaki fark anlamlı değildir (*Tablo 10, Grafik 29*).

Kurşun verilen grubun böbrek glutasyon değeri  $5,19 \pm 1,76 \mu\text{mol/gr}$ , kontrol grubunun glutasyon değeri ise  $3,78 \pm 0,98 \mu\text{mol/gr}$ ’dır. Kurşun grubunda böbrek glutasyon değeri, kontrol değerine göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $*p < 0,05$ ). Bu anlamlı artış kurşun+kateşin grubunda da gözlenmiştir ( $*p < 0,05$ ). Ayrıca kurşun+ selenyum grubunda böbrek glutasyon değerinin, kurşun grubuna göre düşük bulunmasının da anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $*p < 0,05$ ). Kurşun+ selenyum grubunun belirtilen değeri, kontrol grubuna göre de anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (*Tablo 10, Grafik 30*).

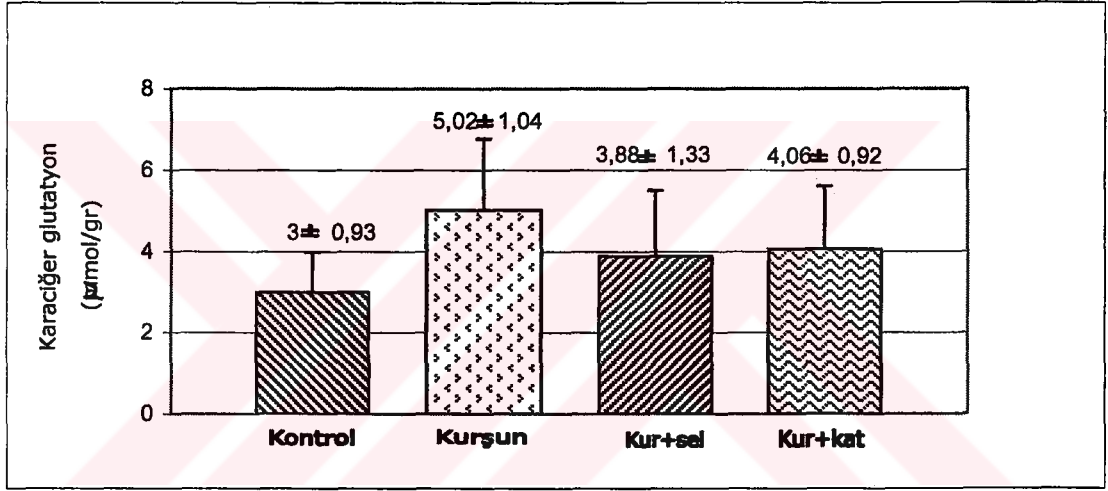
**Tablo 10. Kurşuna maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kurşuna maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında glutasyon değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	GLUTATYON KONSANTRASYONU		
	KAN (nmol/ml) (Ort±SD)	KARACİĞER (µmol/gr) (Ort±SD)	BÖBREK (µmol/gr) (Ort±SD)
KONTROL (n=10)	12,97±1,92	3,00±0,93	3,78±0,98
KURŞUN (n=10)	10,10±0,69**	5,02±1,04**	5,19±1,76*
KURŞUN+SELENYUM (n=10)	11,08±0,50*. <sup>B</sup>	3,88±1,33 <sup>A</sup>	3,90±1,62 <sup>A</sup>
KURŞUN+KATEŞİN (n=8)	9,67±0,56***. <sup>d</sup>	4,06±0,92***. <sup>A</sup>	5,16±1,55*

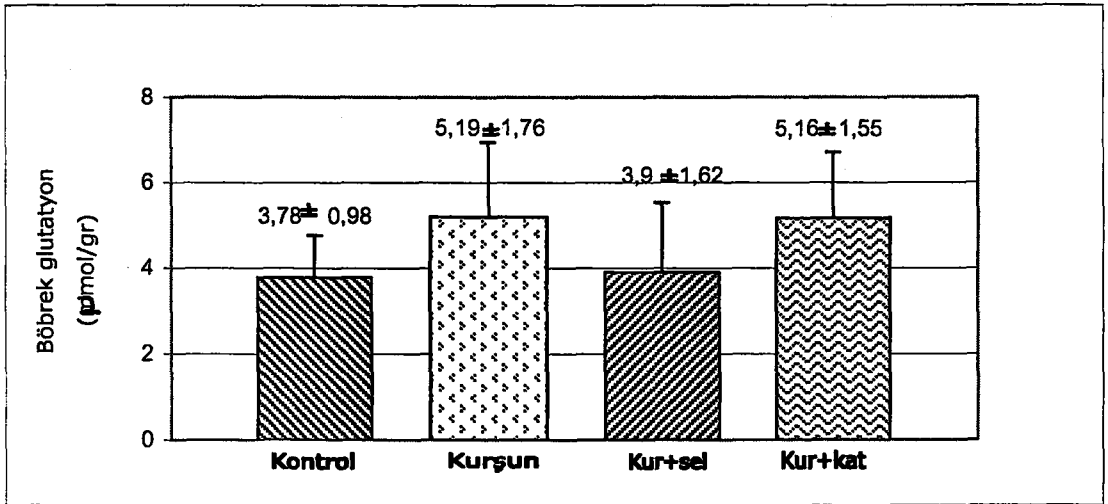
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kurşun grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kurşun+kateşin grubunun, kurşun+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 28.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait kan glutatyon değerleri.



**Grafik 29.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait karaciğer glutatyon değerleri.



**Grafik 30.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait böbrek glutatyon değerleri.

Glutasyon peroksidaz değerleri, kontrol, kurşun, kurşun+selenyum ve kurşun+kateşin gruplarında kan ve karaciğer, böbrek dokularında ölçüldü. Bulunan değerlerin istatistiksel karşılaştırılmasının sonuçları Tablo 11 ve Grafik 31,32 ve 33'de verildi.

Kurşun ( $11,4 \pm 2,77$  U/g.Hb), kurşun+ selenyum ( $13,7 \pm 2,50$  U/g.Hb) ve kurşun+kateşin gruplarında ( $10,8 \pm 2,02$  U/g.Hb) ölçülen kan GSH-Px değerlerinin, kontrol grubu değerine göre ( $19,3 \pm 2,54$  U/g.Hb) göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (\*\* $p < 0,001$ ). Kurşun+selenyum grubunda, kurşun verilen gruba kıyasla kan GSH-Px değeri daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tablo 9'da görüldüğü gibi, kurşun+kateşin grubunun kan GSH-Px değerinin, kurşun+selenyum verilen grubun aynı değerine göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır ( $p < 0,01$ ) (Tablo 11, Grafik 31).

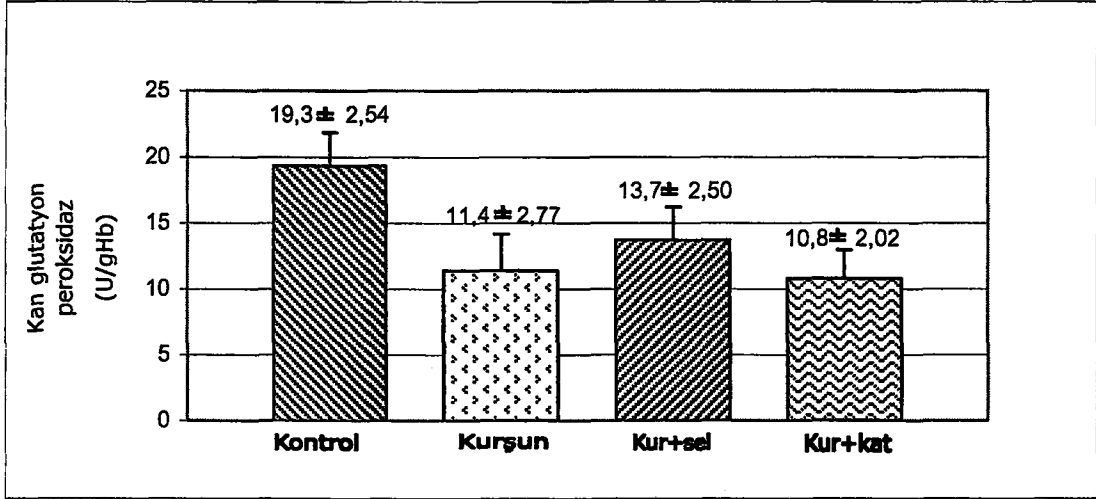
Kontrol grubunda ( $348,7 \pm 49,0$  U/mg.protein) ölçülen karaciğer GSH-Px değerine göre, kurşun ( $280,3 \pm 68,3$  U/mg.protein) ve kurşun+kateşin gruplarının belirtilen enzim değerlerinin ( $257,7 \pm 64,8$  U/mg.protein) azalmış, kurşun+selenyum verilen grupta ise ( $381 \pm 54,4$  U/mg.protein) aynı değerin artmış olduğu gözlenmiştir. Kurşun+selenyum verilen grupta ölçülen karaciğer GSH-Px değerinin, kurşun grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu ( $p < 0,001$ ), kurşun+kateşin grubunun karaciğer GSH-Px değerinin ise kurşun+selenyum verilen grubun glutasyon peroksidaz değerine göre azalmış olduğu bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 11, Grafik 32).

Kurşun ( $320,6 \pm 42$  U/mg.protein), kurşun+selenyum ( $358 \pm 44,9$  U/mg.protein) ve kurşun+kateşin ( $355 \pm 36,9$  U/mg.protein) gruplarının böbrek GSH-Px değerlerinin, kontrol grubu böbrek GSH-Px değerine ( $393 \pm 29,2$  U/mg.protein) göre azalmış olmaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak kurşun+selenyum verilen grupta, böbrek GSH-Px değerinin kurşun grubuna göre artmış olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 11, Grafik 33).

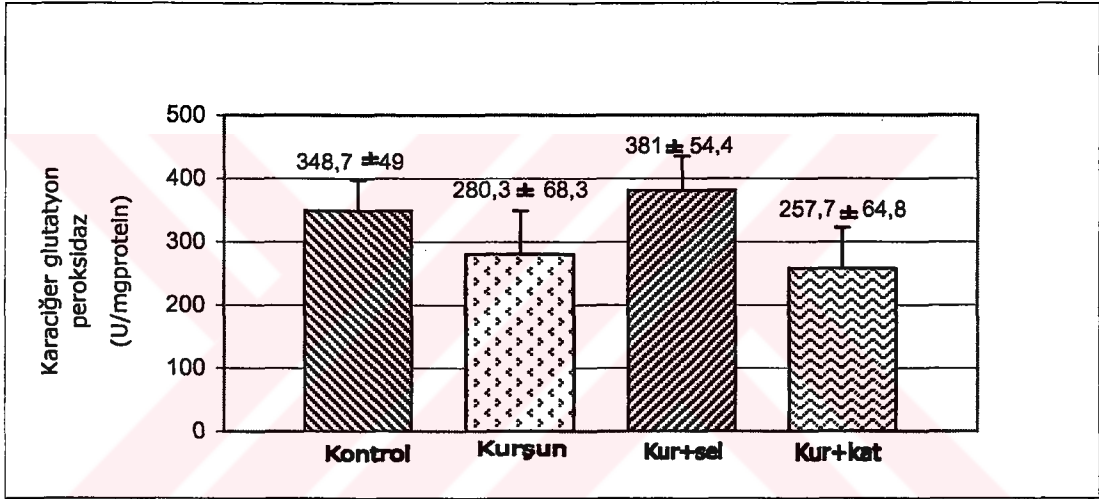
**Tablo 11. Kurşuna maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kurşuna maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında glutatyon peroksidaz (GSH-Px) konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

DENEY GRUPLARI	GLUTATYON PEROKSİDAZ		
	KAN (U/g.Hb) (Ort±SD)	KARACİĞER (U/mg.protein) (Ort±SD)	BÖBREK (U/mg.protein) (Ort±SD)
KONTROL (n=10)	19,3±2,54	348,7±49,0	393±29,2
KURŞUN (n=10)	11,4±2,77***	280,3±68,3*	320,6±42***
KURŞUN+SELENYUM (n=10)	13,7±2,50***, <sup>A</sup>	381±54,4*, <sup>C</sup>	358±44,9*, <sup>A</sup>
KURŞUN+KATEŞİN (n=8)	10,8±2,02***, <sup>b</sup>	257,7±64,8***, <sup>d</sup>	355±36,9*

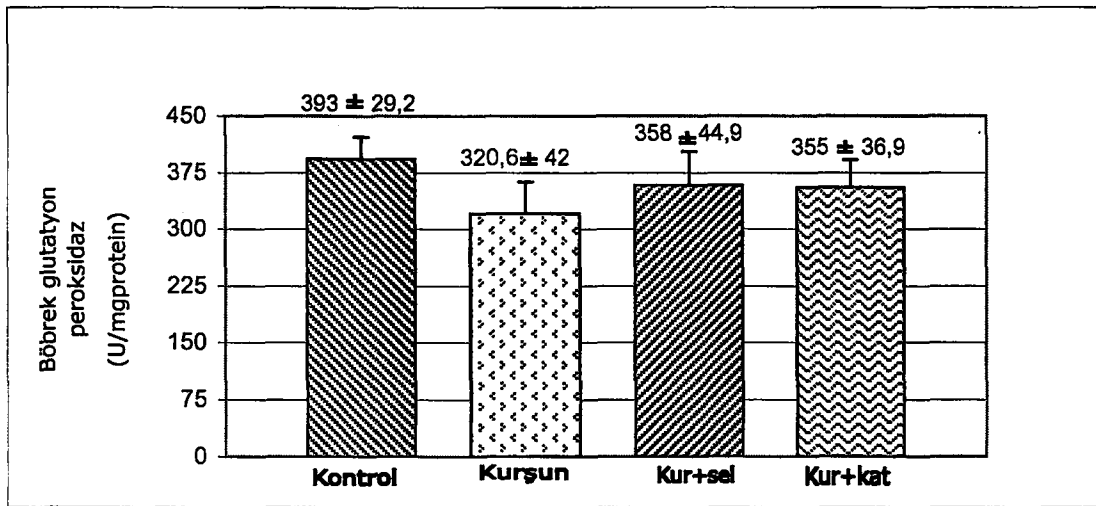
Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kurşun grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kurşun+kateşin grubunun, kurşun+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.



**Grafik 31.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait kan glutatyon peroksidaz değerleri.



**Grafik 32.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait karaciğer glutatyon peroksidaz değerleri.



**Grafik 33.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait böbrek glutatyon peroksidaz değerleri.

Kurşuna maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun kan ile böbrek ve karaciğer dokularında ölçülen süperoksit dismutaz konsantrasyonları istatistiksel açıdan değerlendirildi.

Kurşun ve kurşun+kateşin gruplarında ölçülen kan süperoksit dismutaz değerleri ( $1038,7 \pm 134,82$  U/g.Hb ve  $967,5 \pm 159,56$  U/g.Hb), kontrol grubunun değerine ( $1227,9 \pm 169,0$  U/g.Hb) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kurşun+selenyum verilen grupta ise süperoksit dismutaz değerinin ( $1305,3 \pm 178,22$  U/g.Hb), kontrol grubunun aynı değerine göre artmış olduğu ancak bu artışın anlamlı olmadığı görülmüştür. Kurşun+selenyum grubunun kan süperoksit dismutaz değerinde tespit edilen artış, kurşun grubunda ölçülen enzim değerine göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Bunun yanında kurşun+kateşin grubundaki aynı parametrenin kurşun+selenyum grubundaki değere göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (*Tablo 12, Grafik 34*).

Kurşun, kurşun+selenyum ve kurşun+kateşin gruplarında karaciğer süperoksit dismutaz değerleri sırasıyla;  $7,86 \pm 1,32$  U/mg.protein,  $10,34 \pm 1,86$  U/mg.protein,  $8,03 \pm 1,67$  U/mg.protein olarak ölçülmüştür. Her üç kurşun grubunda ölçülen enzim değerleri, kontrol grubunun karaciğer enzim değerinden ( $12,51 \pm 1,70$  U/mg.protein) düşüktür ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlıdır. Kanda tespit ettiğimiz gibi kurşun+selenyum grubunun karaciğer süperoksit dismutaz değerinin, kurşun grubunun aynı değerine göre artmış olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kurşun+kateşin grubu benzer parametresinin değeri, kurşun+selenyum grubunun değerine göre anlamlı olarak azalmıştır (*Tablo 12, Grafik 35*).

Kurşun ( $5,69 \pm 1,02$  U/mg.protein) ve kurşun+kateşin ( $5,18 \pm 1,28$  U/mg.protein) gruplarında ölçülen böbrek süperoksit dismutaz değerleri, kontrol ( $6,73 \pm 1,02$  U/mg.protein) grubunda ( $7,2 \pm 1,40$  U/mg.protein) ölçülen değerden anlamlı olarak düşüktür. Kurşun+selenyum grubunun böbrek süperoksit dismutaz değeri ile kontrol grubunun aynı parametresi arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (*Tablo 12, Grafik 36*).

Kurşun+selenyum grubunun böbrek süperoksit dismutaz değeri, kurşun grubunun benzer değerine göre anlamlı olarak artmıştır.

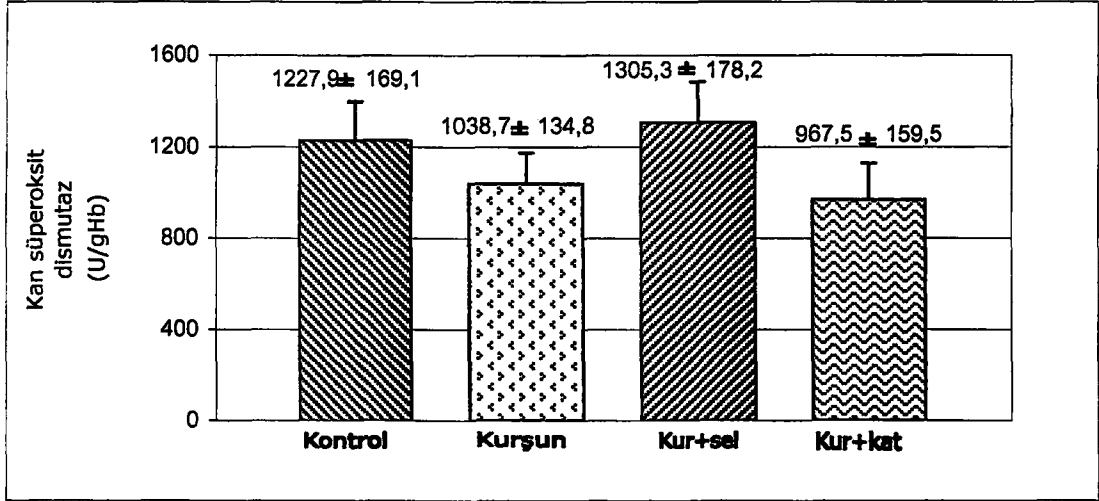
Kurşun+kateşin grubunda aynı parametre, kurşun+selenyum grubundakinden düşük bulunmuştur (Tablo 12).

**Tablo 12. Kurşuna maruz bırakılan gruplar ile kontrol grubunun ve kurşuna maruz bırakılan grupların kendi aralarındaki kan ve belirtilen dokularında süperoksit dismutaz konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması.**

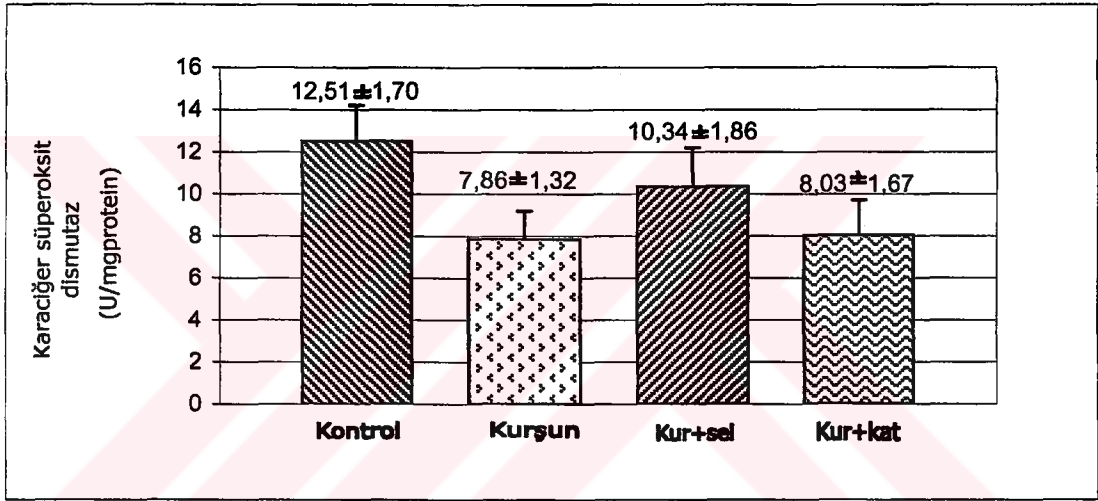
DENEY GRUPLARI	SÜPEROKSİT DİSMUTAZ		
	KAN (U/g.Hb) (Ort±SD)	KARACİĞER (U/mg.protein) (Ort±SD)	BÖBREK (U/mg.protein) (Ort±SD)
<b>KONTROL</b> (n=10)	1227,9±169,0	12,51±1,70	6,73±1,02
<b>KURŞUN</b> (n=10)	1038,7±134,82*	7,86±1,32***	5,69±1,02*
<b>KURŞUN+SELENYUM</b> (n=10)	1305,3±178,22 <sup>B</sup>	10,34±1,86*, <sup>B</sup>	7,2±1,40 <sup>A</sup>
<b>KURŞUN+KATEŞİN</b> (n=8)	967,5±159,56***, <sup>d</sup>	8,03±1,67***, <sup>a</sup>	5,18±1,28*, <sup>b</sup>

Deney gruplarının; kontrol grubuna göre (\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001), kurşun grubuna göre (<sup>A</sup>p<0.05,<sup>B</sup>p<0.01,<sup>C</sup>p<0.001) ve kurşun+kateşin grubunun, kurşun+selenyum grubuna göre (<sup>a</sup>p<0.05,<sup>b</sup>p<0.01,<sup>d</sup>p<0.001) anlamlı değişikliklerini gösterir.

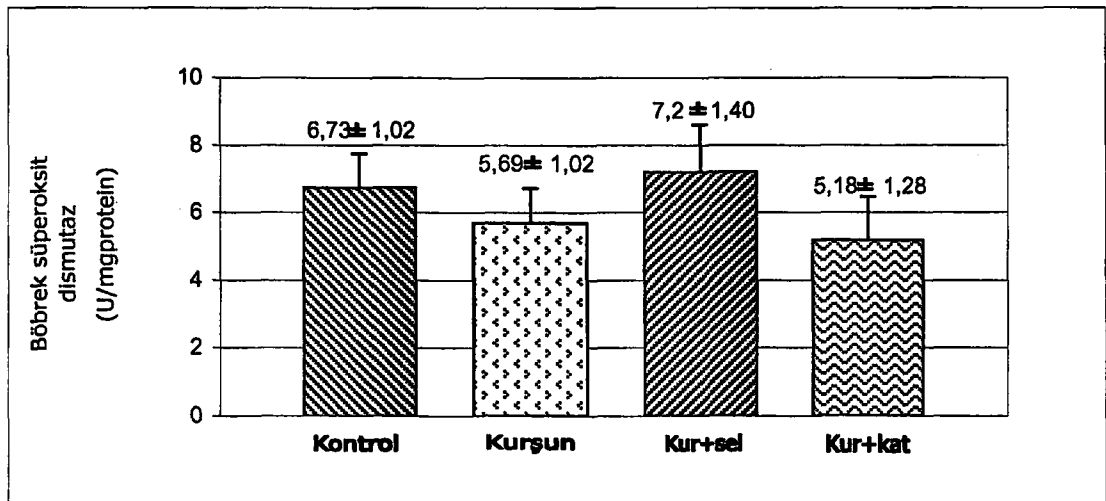




**Grafik 34.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait kan süperoksit dismutaz değerleri.



**Grafik 35.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait karaciğer süperoksit dismutaz değerleri.



**Grafik 36.** Kontrol ve kurşun gruplarına ait böbrek süperoksit dismutaz değerleri.

## V. TARTIŞMA

Kadmiyum doğada az miktarda bulunmasına rağmen endüstriyel alanda ve sanayide sıklıkla kullanılan ağır metallere dendir. Canlı organizmaların dokularında birikebilen, dokulardaki konsantrasyonları kritik değerlere ulaştığında toksik olabilen ve kanserojen etkiye sahip bir metaldir. Kadmiyum toksik etkisini, enerji metabolizması, membran transportu, protein sentezi ve antioksidan enzimleri etkilemek gibi geniş bir yelpazede gösterebilir(52). Vücuda sindirim ve solunum sisteminin yanında deri gibi farklı yollarla da girebilir. Kadmiyumun organizmadaki metabolizması, alınma yolu ve alınan doz ile orantılıdır. Ağız yoluyla alınan kadmiyumun bir kısmı karaciğerde birikmekle beraber daha büyük bir kısmı da başta böbrek olmak üzere hedef dokulara dağılma yeteneğine sahiptir(11,30,52,61,88). Organizmada en yüksek oranda kadmiyuma böbreklerde rastlanır ve buradan atılımı çok yavaştır. Kadmiyumun karaciğerdeki yarı ömrü, böbreklerdekinden daha kısadır.

Organizmada ağır metal toksisitesinin birincil göstergesi olarak, kan element değerleri sıklıkla kullanılır. Bunu doku element düzeyleri takip eder. Kadmiyumun doku seviyesi, ona maruz kalma süresiyle doğru orantılıdır(100).

Çalışmamızda kadmiyuma maruz bıraktığımız (120mg/l, 30 gün) deney gruplarının kan, böbrek ve karaciğer dokularında ölçtüğümüz kadmiyum konsantrasyonlarını beklediğimiz gibi kontrol grubunun aynı değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulduk(Tablo 1). Kadmiyum verdiğimiz grupta bulduğumuz yüksek kan kadmiyum değeri, kadmiyum toksisitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Kadmiyum grubunda en yüksek kadmiyum değeri böbreklerde saptanırken bunu karaciğerdeki değer takip etti. Bu bulgular, kadmiyum metabolizması ve toksisitesi ile ilgili literatür bilgilerine uyum göstermektedir(10,22,30,34,43,61,74).

Selenyum insanların diyetinde bulunması gerekli esansiyel elementlerin en önemlilerindendir. Bu elementin, immun fonksiyonların düzenlenmesinde, nörofizyolojik bozuklukların iyileştirilmesinde ve kolon

kanseri gibi birçok kanser türlerini önlemede etkili olabildiği ifade edilmektedir(23). Selenyumun eksik alınmasıyla kanser insidansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur(23,26,55). Selenyum toksisitesi nadir görülmekle beraber aşırı doz alınımında ortaya çıkabilir. Kan ve diğer dokularda selenyum konsantrasyonu, alınan selenyum miktarına bağlı olarak değişir(18,62).

Çalışmamızda kadmiyum+selenyum grubunun kan ve karaciğer kadmiyum değerlerinin, kadmiyum verdiğimiz grubun değerlerine göre azalmış olduğunu bulduk. Böbrek kadmiyum değeri de, kadmiyum +selenyum grubunda kadmiyum grubuna kıyasla azalmıştır. Ancak böbrekteki bu azalma istatistiki açıdan anlamlı değildir(*Tablo 1*). Kadmiyumun çeşitli esansiyel eser elementlerle etkileşimi bilinen bir durumdur. Bu etkileşimlerde selenyum, kadmiyuma karşı antagonist element olarak ifade edilmektedir. Selenyumun organizmaya verilmesi, kadmiyum-selenyum kompleksinin oluşmasına neden olur ve kadmiyumun detoksifikasyonunu sağlar(41,89). Selenyumun, kadmiyumun toksik etkisini azaltıcı etkisini bildiren literatürler mevcuttur (21,41,43,52,74,99, 100). Bu kompleks selenyum-metal/ metalloid bağlarının varlığında gerçekleşir(26). Bilindiği gibi kadmiyum, sadece serbest formunda toksisite etkisini gösterebilen ağır bir metaldir. Selenyumun toksik elementlerle etkileşiminde, alınan toksik elementin dozu, alınma süresi kadar verilen selenyum miktarı da koruyuculuk açısından önemlidir. Bu elementin, kadmiyum, cıva, arsenik, kurşun gibi çeşitli metallerin toksik etkilerini tolere edebilecek kapasiteye sahip olduğu ifade edilmektedir. Kadmiyum-selenyum kompleksi etkisini serbest kadmiyumun kullanılmasını kısıtlayarak veya serbest kadmiyum miktarını azaltarak gösterir(24,42). Kadmiyuma karşı selenyumun koruyuculuk rolü dokularda kadmiyum davranışındaki değişikliklerle gözlenir. Çalışmamızda bu değişiklikler, kan ile karaciğer dokusunda kadmiyumun azalması şeklinde tespit edildi. Kullandığımız selenyum dozunun bu sonuçların oluşmasında etkili olabileceği görülmektedir. Bu grupta böbrek kadmiyum miktarındaki azalmanın anlamlı olmayışı selenyum dozuyla ilgili olabileceği gibi,

kadmiyumun karaciğerden böbreklere taşınmasının getireceği sonuç da olabilir. Jamba ve ark., selenyum ve kadmiyumun birlikte verilmesiyle, karaciğer kadmiyum miktarında %25, böbrek kadmiyum miktarında ise %15-20 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir(43,52). Deney şartlarımızda karaciğer dokusundaki kadmiyum azalışı %11,21, böbreklerdeki ise % 6,12 bulunmuştur. Kadmiyum verilmesiyle kanda artan kadmiyum miktarının, kadmiyum ve selenyumun birlikte verilmesiyle azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur(80). Kadmiyum verilmesiyle oluşan karaciğer hasarının göstergelerinden biri olan glutamik-oksaloasetik transaminaz enzim seviyesinin, selenyum verilmesi sonrasında ciddi azalmalar gösterdiği Wahba ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(89). Araştırmamızda elde ettiğimiz bulgular bu literatür bilgileriyle uyum içindedir.

Son yıllarda doğal antioksidanların, özellikle bitkilerin, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkileri sıklıkla çalışılmaktadır. Doğal antioksidanlardan biri olan çayın içindeki polifenollerin biyolojik etkileri ve antioksidan özellikleri yapılan çalışmalarla gösterilmeye çalışılmaktadır(35,37,46,87). Ancak kateşinin, gerek deney hayvanlarında gerekse insanlarda oluşan ağır metal toksisitesi üzerine olabilecek etkisi konusunda yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde, yeşil çay polifenollerinin içme suyunda verilmesi yoluyla yapılan bir çalışmada, 14.günde plazma kateşininin en yüksek değere ulaştığı ancak 28. günde bu değer 1.gündeki plazma kateşin değeri ile aynı olduğu ifade edilmiştir(35,46). Bu literatür bilgisi, çalışmamızda kateşin ile ilgili bulduğumuz sonuçları değerlendirebilmemiz açısından ışık tutar niteliktedir. Yapılan invitro çalışmalarda, kateşin ve diğer flavonoidlerin ince bağırsaklarda metabolize olduğu ifade edilmektedir. Alınan kateşinin %65'i incebarsaklar aracılığıyla atılırken, kalan %35'lik kısım incebağırsaklarda metilasyon ve glukuronidasyon reaksiyonlarına tabi tutulur(19). Bu literatür bilgilerinin de değerlendirilmesiyle, kateşin maddesinin etkinliği üzerinde, verilme şekli, verilen kateşin türü, dozu ve verilme süresinin çok etkili olduğu ortaya çıkmaktadır.

Araştırmamızda deney gruplarına kateşin maddesi içme suyu içerisinde çözülmüş şekliyle ve 30 günlük deney periyodunda verildi. Bu nedenle, bizim kullandığımız kateşin dozu, kateşin türü, deney grubuna verilme şekli ve verilme süresinin bulgularımızı yönlendirdiği düşünülebilir. Kadmiyum+kateşin grubunda ölçülen kan kadmiyum değerinin, kadmiyum verilen grubun değerlerine göre azalmış olduğu görülmekle beraber bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Kadmiyum+kateşin grubunun kan, karaciğer ve böbrek kadmiyum değerleri, kontrol grubunun değerlerine göre anlamlı olarak artmıştır (*Tablo 1*). Ancak kadmiyum grubunun kan ve karaciğer kadmiyum değerlerine göre anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Bu durumda, kateşinin kan ve diğer dokularda oluşan kadmiyum toksisitesinin azaltılabilmesi yönünde fazla etkili olmadığı düşünülebilir. Kateşin grubunun böbrek kadmiyum değerinin, kadmiyum grubunun değerine göre artmış olması da bu durumu destekler gibi görülmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi sonuca, muhtemelen kateşinin verilmiş şekli etkili olabilir.

Bulgularımızda görüldüğü gibi, kadmiyum verdiğimiz grubun kan, karaciğer ve böbrek dokularındaki selenyum konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermedi. Ancak kadmiyum ve selenyumun birlikte verilmesinin, hem kontrol hem de kadmiyum verilen grubun değerlerine göre dokulardaki selenyum konsantrasyonunu arttırdığını gözledik (*Tablo 2*). Bu artışın verilen selenyum dozu ile bağlantılı olduğunu söylemeliyiz. Kadmiyum ile kateşin verilmesinin dokulardaki selenyum içeriği üzerinde etkili olmadığı da saptanmıştır (*Tablo 2*).

Lipit peroksidasyonunun, membran lipit yapısındaki değişiklikler nedeni ile membran işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin hücre bileşenleri üzerine etkisi, aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu bildirilmektedir. Aldehit yapılı bileşiklerin yaşam süreleri uzun ve membranları geçebilme özelliği vardır(46). Kadmiyum toksisitesinin temelinde; kadmiyumun hücrelerin enzimatik sistemleri üzerine negatif etkisi, metaloenzimler içinde yer alan diğer

metal iyonlarının (özellikle çinko ve bakır) yerine geçmesi ve sülfhidril(-SH) gruplarını içeren biyolojik yapılara çok güçlü afinite göstermesi vardır(59). Kadmiyuma bağlı oluşan reaktif oksijen ürünleri, bu metalin dokulardaki zararlı etkilerinin temelini oluşturur. Kadmiyumun, dokularda membran lipitlerinin peroksidasyonunu artırarak ve aktif oksijen ürünlerinin bazılarının azaltılmasını sağlayan enzimleri inhibe ederek oksidatif hasara neden olduğu bilinmektedir(59). Hücre membranındaki peroksidatif hasar, hücre sel organellerle metal iyonlarının etkileşmesine yol açtığından dolayı, hücre sel komponentlerde hasara neden olabilir(59, 61,98,100). Biz çalışmamızda kadmiyum toksisitesi oluşturduğumuz grupta, plazmada daha belirgin olmak üzere karaciğer ve böbrek dokularında da lipit peroksidasyonunun arttığını gözlemledik (Tablo 3).

Kadmiyum verilmesinin plazma, böbrek ve karaciğerde lipit peroksidasyonunun artışına neden olduğunu Sarkar ve ark. yaptıkları bir araştırmada göstermişlerdir(74). Öner ve arkadaşları, içme suyunda 30 gün süreyle verilen yüksek doz kadmiyumun, böbreklerde bu elementin birikimini artırdığını ve malondialdehit seviyesinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar kadmiyuma maruz kalmanın oluşturduğu etkilerin en erken ve en duyarlı göstergelerden birini plazma ve dokularda oluşan lipit peroksidasyonu olarak ifade etmektedirler(74,98). Kadmiyum verilmesiyle karaciğer ve böbrek gibi yumuşak dokularda peroksidatif hasar artışı başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir(70,100).

Çalışmamızda kadmiyum toksisitesi oluşturduğumuz gruba göre kadmiyum ve selenyum birlikte verdiğimiz grupta, hem plazmada hem de karaciğer ve böbrekte lipit peroksidasyonun anlamlı bir şekilde azalmış olduğunu gördük. Selenyum verdiğimiz grubun plazma ve doku lipit peroksidasyon değerleri kadmiyum grubuna göre azalmış görülmele birlikte, yine de kontrol grubunun değerlerinden yüksektir (Tablo 3). Selenyum verilmesinin dokuları kadmiyum toksisitesinden kaynaklanan lipit peroksidasyonuna karşı koruduğu görülmektedir. Selenyumun hücreleri kadmiyumun toksik etkilerinden protein olmayan sülfhidril gruplarının kullanımını sağlayarak gerçekleştirebildiği ifade edilmektedir.

Sülfhidril gruplarına kadmiyumun afinitesinden dolayı dokulardaki serbest kadmiyum seviyeleri azalabilir ve böylece kadmiyumun toksik etkileri azaltılmış olur(24,74,99,100). Ayrıca kadmiyum-selenyum kompleksinin meydana gelmesi de kadmiyumu azaltarak bu sonucun oluşmasına katkı sağlayabilir.

Kateşinlerin de içinde bulunduğu flavoneller gastrointestinal traktusta serbest fenolik kısma ayrılır. Çünkü bunların bağırsaktan emilebilmeleri için küçük molekül ağırlıklı formlara dönüşmeleri gerekmektedir. Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmalar flavonoid glikozitleri halkalarının çözülmesini gerçekleştirirler. Flavonoidlerin etkileri bu nedenle alımlarından bir süre sonra ortaya çıkar ve bu süre bir aya kadar uzayabilir(95). Flavonoidlerin peroksil, süperoksit ve hidroksil ( $LOO^{\bullet}$ ,  $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$ ) gibi serbest radikalleri yakalayabildikleri ifade edilmektedir. Epikateşin, epikateşin gallat, kateşin ve epigallokateşin gallatın bu etki açısından önemli olduğu bilinmektedir. Flavonoidlerin indirgeyici ajan, hidrojen veren antioksidan ve tekli oksijen baskılayıcısı olarak da görev alabildikleri bildirilmektedir. Ayrıca flavonoidler ağır metal şelasyonu yaparak serbest radikal formasyonunu önleyebilirler(95). Çeşitli hastalık gruplarında kateşin verilerek yapılan çalışmalarda, bu maddenin antioksidan ve antikarsinogenik etkileri konusunda elde edilen sonuçlar birbirinden farklı olabilmektedir(36,35,37,48,60,68). Yapılan bir çalışmada kateşinlerin invitro ortamda lipit peroksidasyonunu, serbest radikalleri temizleyerek ve metal şelatlayarak baskılayabildikleri belirtilmiştir. Ancak Jonathan ve ark. kateşinlerin metal şelatlayıcı özelliğini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada bu etkiyi gösterememiştir. Bu sonucu da verilen kateşin dozunun farklılığına bağlamışlardır(37,71). İnsanlar üzerinde, kateşin verilmesi yoluyla yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, verilen maddenin tüketimi ile antikanserojen ve antioksidan etki arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir(35,36,45,68,71). Hamsterlerle yapılan bir araştırmada, diyetle verilen (+)-kateşin ve  $\alpha$ -tokoferolün böbrek dokusundaki lipit peroksidasyonu üzerine etkilerine bakılmış ve (+)-kateşinin böbrek dokusunu lipit peroksidasyonundan koruyamadığı

sonucuna varılmıştır(71). Ehrlich asit tümörlü ratlarla yapılan ve bizim kullandığımız doz ve sürede sadece (+)-kateşin verilen grupta lipit peroksidasyonunun, kateşin verilmeyen gruptan farklı olmadığı tespit edilmiştir(46). Bu çalışmaların aksine yeşil çayın böbrekte lipit peroksidasyonunu önlediğini söyleyen araştırma da bulunmaktadır(95). Biz, kateşin verdiğimiz grupta lipit peroksidasyonun, kadmiyum toksisitesi oluşturulan gruba göre anlamlı bir fark göstermediğini tespit ettik (Tablo 3).

Birçok hastalığın patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Asıl önemli olan serbest radikal oluşum hızı ile radikal temizleyici sistem arasındaki dengenin bozulmasıdır. Bu dengenin bozulması, organizmada kendini lipit peroksidasyonundaki artış ile beraber süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi radikal temizleyici enzimlerin ve glutatyonun seviyelerindeki değişikliklerle göstermektedir (17,32,47,84,101).

Enzimatik olmayan antioksidanlar sınıfından olan glutatyon, serbest radikallere karşı savunmanın anahtar bileşenidir. Glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon transferaz gibi enzimlerin substratı veya ko-substratıdır(4,40). Hidrojen peroksidin ortadan kaldırılması, ksenobiyotiklerin (xenos: vücuda yabancı kimyasal madde) detoksifiye edilmesi ve indirgenme reaksiyonlarında protein sülfhidril(-SH) gruplarının korunması gibi önemli biyolojik reaksiyonlarda yer alır. Glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz enzimi aracılığıyla okside glutatyona (GSSG) yükseltgenir. Okside glutatyonun redükte glutatyona (GSH) dönüşümü glutatyon redüktaz enzimi tarafından sağlanır. Organizmanın glutatyon seviyesinin korunmasında bu iki enzimin rolü önemlidir(4,33,40).

Biz çalışmamızda, kadmiyum verdiğimiz grubun kan glutatyon değerinin kontrol grubu değerine göre azalmış olduğunu bulduk (Tablo 4). Glutatyonun organizmada kimyasallar ve drogların neden olduğu toksisiteye karşı koruyuculuğu bilinmektedir. Toksisiteden ilk etkilenen glutatyon sistemidir(70,72). Glutatyondaki azalmayı, farklı araştırmacılar



değişik şekillerde açıklamışlardır; glutatyon seviyesindeki azalmanın nedenlerinden birinin, bu tripeptidin sentezindeki azalma olabileceği ifade edilmektedir. Bu olay gamma-glutamilsistein sentetaz ve glutatyon sentetaz tarafından katalizlenmektedir. Bu enzimlerin düzeylerindeki değişiklikler glutatyon seviyesini doğrudan etkilemektedir. Diğer bir neden olarak glutatyonunun kullanımının artmış olması ifade edilmektedir. Ayrıca Cd-GSH şelat kompleksinin oluşması glutatyon seviyesini azaltan önemli reaksiyonlardan biridir. Bu kompleksin hayatta kalabilirliği, glutatyon için kadmiyumun çok yüksek afiniteye sahip olmasıyla ilgilidir(4,22,52,59,64,70,99). Glutatyonun çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonundan, doymamış lipidlerin metilen hidrojeninin yerine sülfhidril grubunun hidrojenini vererek koruduğu söylenmektedir(64). Kadmiyum verilen grupta kan glutatyon peroksidaz değerinin azalmış olmasına rağmen, glutatyon değerinin artmayışı, dokularda yapılıp kana gelen glutatyonun kandaki kullanılma hızına ulaşamayışı olabilir.

Çalışmamızda kadmiyum verdiğimiz grubun hem karaciğer hem de böbrek dokusunda glutatyon değerinin kontrol grubu değerine göre artmış olduğunu gördük (Tablo 4). Glutatyonun özellikle dokularda, ağır metal toksisitesinin oluşturduğu strese cevap olarak arttığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, dokularda glutatyon peroksidaz enzim seviyesindeki azalma, glutatyonun dokulardaki miktarının artması sonucunu doğurur. Bu durum, ayrıca glutatyon kullanımının azalmış olmasına da bağlı olabilir(22,43). Çalışmamızda kadmiyum toksisitesi oluşturduğumuz grubun glutatyon peroksidaz değerinin kontrol grubuna göre azalmış olması, glutatyon seviyesindeki artışı açıklar durumdadır (Tablo 5). Kadmiyum ve selenyumun birlikte verilmesi glutatyon peroksidaz enzim seviyesinin yükselmesini sağlamıştır. Enzim seviyesindeki bu yükselme glutatyon seviyesinde azalmayı da beraberinde getirir. Bu bulgularımız literatür bilgileriyle uyum içindedir(4,22,52,59,70,99). Araştırmamızda kadmiyumla beraber katesinin veriliyor olmasının glutatyon seviyesinde bir değişikliğe neden olmadığını saptadık (Tablo 4).

Glutasyon peroksidaz enzimi, hidrojen peroksit radikalinin etkisizleştirilmesini sağlayan, glutasyonun kullanımını düzenleyen ve selenyum statüsüyle direkt olarak bağlantılı bir antioksidandır. Glutasyon peroksidaz enziminin aktif bölgesinde yer alan selenyum, kadmiyum varlığında kadmiyum-selenyum kompleksi oluşmasını sağlayarak serbest selenyum miktarının azalmasına neden olur. Bu azalma glutasyon peroksidaz enzim aktivitesindeki azalmayla da kendini gösterir.(22, 41,52,59,80). Bu kompleks oluşumu ve glutasyon peroksidaz enzimidaki azalma invitro olarak da gösterilmiştir(41). Sunde ve Hoekstra kadmiyumun, selenyumun glutasyon peroksidaz enzimi içerisine girmeden önceki en uygun formu olan hidrojen selenite, çok yüksek afinite gösterdiğini belirtmişlerdir(43). Kadmiyum etkisiyle glutasyon peroksidaz enzim aktivitesindeki azalmayı gösteren ve selenyumun bu azalmayı engellediğini ifade eden literatürler mevcuttur(4,41,52,80). Araştırmamızda kandaki enzim aktivitesi ve selenyumun etkisi ile ilgili bulgularımız bu literatür bilgileriyle uyum içindedir (Tablo 5). Kateşin ve kadmiyumu birlikte verdiğimiz grubun kan ve böbrek dokusunda ölçülen glutasyon peroksidaz değeri ile kadmiyum grubunun değeri arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, bu değerler böbrek dokusunda kadmiyum grubu değerine yaklaştığı görülmüştür (Tablo 5).

Süperoksit dismutaz enzimi, oldukça aktif olan süperoksit radikalinin daha az aktif olan hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayarak, hücre içinde bu radikalın düzeyini azaltmış olur. Böylece süperoksit radikalinin daha toksik olan hidroksil radikale dönüşümünü engeller. Lipit peroksidasyonunun oluşmasında en etkili radikallerin süperoksit radikali ve hidroksil radikali olduğunu bilmekteyiz. Organizmadan bu radikallerin uzaklaştırılmasında önemli bir enzim olan süperoksit dismutaz seviyesindeki değişiklikler kendini kan ve dokulardaki lipit peroksidasyon değişiklikleriyle ortaya koyar(33,39,64,81,94). Kontrol grubuna kıyasla kadmiyum verdiğimiz grupta kan ve doku süperoksit dismutaz enzim seviyelerinde tespit ettiğimiz azalma, bu grupta antioksidan savunmanın azaldığının bir göstergesidir (Tablo 6). Aynı

grubun lipit peroksidasyon değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması da antioksidan savunmanın azalmış olmasının bir sonucudur. (Tablo 3). Biz alışmamızda bu durumu süperoksit dismutaz enzim seviyesindeki azalmayla açıkça görmekteyiz.

Kurşun doğada yaygın olarak bulunan ve endüstriyel alanda sıkça kullanılan toksik bir elementtir. Bu elementin canlılar için kanserojen olduğu ifade edilmekle beraber insanlar üzerindeki kanserojen etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Kurşun toksik etkisini sinir sistemi, kemik, böbrek, hemopoetik sistem ve karaciğer gibi hayati organlar ve sistemler üzerinde gösterir(1,64,81). Etkisini en çok, kurşun asetat, kurşun sülfat gibi bileşiklerinin herhangi bir şekilde vücuda alınmasıyla gerçekleştirir. Yumuşak dokular arasında en çok karaciğer ve böbrekte birikim yapabilen kurşunun, organizmaya alınma şekillerinden biri olan sindirim sistemi yolu toksisitenin oluşmasında en etkili yollardan biridir(31,64,66,79).

Kurşun toksisitesinin belirlenebilmesinde en geçerli yöntem kan ve doku kurşun konsantrasyonunun tayin edilmesidir. Kandaki kurşun konsantrasyonu ise verilen kurşun miktarı ve verilme süresi ile ilişkilidir. Kurşun toksisitesinde, kan ve dokularda kurşun miktarının artmış olduğu gözlenir(14,66,79). Çalışmamızda kurşuna maruz bıraktığımız grupta (20mg/l, 30 gün) toksik etkiyi görebilmek amacıyla ölçtüğümüz kan ve doku kurşun değerlerini kontrol grubunun değerine göre yüksek bulduk (Tablo 7). Bu bulgular kurşun toksisitesinin oluşturulduğu yönünde bilgiler vermektedir ve kurşun toksisitesine ilişkin literatür bilgileriyle uyum içindedir(1,6,15,25,39,64,83).

Dokuları ağır metallerin toksik etkilerinden korumada selenyum etkisinin, selenyum-kurşun kompleksinin oluşmasına bağlı olduğu ifade edilmektedir. Selenyum ve kurşunun birlikte verilmesinin kurşun toksisitesinin azaltılmasında etkili olabileceği belirtilmektedir(21,64). Nitekim bulgularımıza bakıldığında, kurşun ve selenyumu birlikte verdiğimiz grupta kan kurşun değerinin, kurşun toksisitesi oluşturduğumuz grubun değerinden daha düşük olduğu görülmektedir (Tablo 7). Ayrıca bu değer ile kontrol grubunun kan kurşun değeri arasında istatistiksel açıdan

anlamli bir fark bulamadik. Selenyumun kanda tespit edilen bu etkisi karaciğer ve böbrek dokularında gözlenmemiştir. Yani kurşun+selenyum grubunda karaciğer ve böbrek kurşun değeri, kurşun grubundaki aynı parametrelerle karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (*Tablo 7*). Bu bulguya göre kurşun toksisitesinde selenyumun azaltıcı etkisinin öncelikli ve daha etkili olarak kan kurşunu üzerine olduğu söylenebilir.

Araştırmamızda kurşun+kateşin grubunun kan kurşun değerinin, kontrol grubunun değerine göre arttığı bulduk. Kateşin grubunun bu değeri, kurşun grubunun değerine kıyasla daha düşük ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Böbrek dokusundaki kurşun değerine baktığımızda bu değer kontrol grubu, kurşun toksisitesi oluşturulan grup ve kurşun+selenyum grubunun böbrek kurşun değerlerine göre yükselmiş olduğunu gözledik (*Tablo 7*). Karaciğer dokusu kurşun değerinin ise kontrol değerine göre yüksek olmasına rağmen, kurşun ve kurşun+selenyum gruplarının kurşun değerlerinden istatistiksel olarak farklı değildir. Kurşun+kateşin grubunun böbrek kurşun değerinin, kurşun ve kurşun+selenyum gruplarındaki böbrek kurşun değerlerinden yüksek olmasının, kateşinin etkisizliğinin yanısıra, kurşunun böbreklerden atılımının yüksek olmasının da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar; kurşun ve kateşinin birlikte verilmesinin, kan, karaciğer ve böbrek dokularında kurşunun oluşturduğu toksisiteyi azaltma veya engelleme yönünde pek etkili olmadığını göstermektedir. Kadmiyum grubu ile ilgili bölümde de belirttiğimiz gibi kateşinin ağır metal toksisitesi üzerine olan etkisi ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır. Ayrıca verdiğimiz kateşin türü, dozu ve süresinin bu toksisiteyi engellemede yeterli olmadığını da düşünmekteyiz.

Kadmiyum+selenyum deney grubunda olduğu gibi kurşun ve selenyumu birlikte verdiğimiz bu grubun kan, karaciğer ve böbrek dokularında selenyum değerini, kontrol grubu ve kurşun grubunun değerine göre artmış olduğu gözlemlendi (*Tablo 8*). Selenyum verilmesi dokulardaki selenyum içeriğini doza bağlı olarak artırmaktadır. Ancak

kurşun+kateşin grubunun kan, karaciğer ve böbrek selenyum değerinin kontrol grubunun değerinden farklı olmadığını gördük (*Tablo 8*). Bu durumda belirtilen dokulardaki selenyum konsantrasyonunun, kurşun ve kateşinin birlikte verilmesinden etkilenmediği söylenebilir.

Kurşunun böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını, büyük olasılıkla hücre membranını etkileyerek ve özellikle membran hasarı oluşturmak suretiyle gerçekleştirdiği ifade edilmektedir. Karaciğer ve böbrekler okside edilebilir yapıdan zengin olduklarından dolayı peroksidatif hasara duyarlıdırlar. Reaktif oksijen ürünlerinin membranın peroksidatif hasarını başlatan radikaller oldukları düşünülmektedir. Hücre membranının bozulmasının önemli belirteçlerinden biri olan lipit peroksidasyonu da kurşun toksisitesinde artar(1,64,66). Kurşuna maruz kalan dokularda membrana bağlı bazı enzimlerin aktiviteleri ve membran proteinlerinin yapılarında değişiklikler meydana geldiği bildirilmektedir. Kurşun etkisiyle farklılaşan membran lipit kompozisyonu, membranın dayanıklılığının, geçirgenliğinin ve fonksiyonlarının değişmesine neden olur. Bu değişiklikler membranın lipit peroksidasyona karşı hassasiyetini artırır(31). Donaldson ve ark. kurşuna maruz kalındığında bazı dokularda araşidonik asit seviyesinin arttığını ifade etmişlerdir. Bu asit canlı dokularında bulunan yağ asitlerinin en kolay okside olabilenlerindedir. Kurşunun sülfhidril grupları üzerine olan direkt etkisinin yanında, araşidonik asit seviyesini artırmasıyla da lipit peroksidasyonu üzerine olan indirekt etkisini gösterdiği ifade edilmiştir(64). Biz araştırmamızda kurşun verdiğimiz grupta plazma, karaciğer ve böbrek dokularında lipit peroksidasyonunun artmış olduğunu tespit ettik (*Tablo 9*). Lipit oksidasyonunun endojen seviyelerinin bir göstergesi olan malondialdehit seviyesini, kurşun verilen grupta kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek bulduk. Kurşunun farklı dokularda antioksidan savunmayı azaltıp, lipit peroksidasyonunu arttırdığına ilişkin çalışmalar mevcuttur(6,25,31,39,81). Bizim bulgularımız literatür bulgularıyla paralellik arz etmektedir.

Kurşun etkisiyle oluşan toksisiteyi azaltabilmek amacıyla çeşitli şelatlayıcı ajanların yanında vitamin ve element kompleksleri (Bvitamini, C

vitamini, çinko, selenyum vb.) de sıklıkla kullanılmaktadır(31,79,83). Bu amaçla çalışmamızda kurşun ile birlikte verdiğimiz selenyumun, plazma ve diğer dokularda lipit peroksidasyonunu kurşun toksisitesi oluşturduğumuz gruba göre azaltmış olduğunu gördük. Karaciğer ve böbrek dokusunda ölçülen lipit peroksidasyon değerlerinin selenyum verilmesi sonucu kontrol grubu değerlerine oldukça yaklaştığı görülmüştür (Tablo 9). Lipit peroksidasyonu na karşı selenyumun koruyuculuğu farklı iki mekanizmayla açıklanmaktadır; süperoksit dismutaz gibi radikal temizleyicilerin aktivasyonunu sağlamak ve hücrelerin antioksidan kapasitelerini (glutasyon redüktaz aktivitesi) artırmak gibi. Ağır metallerle karşı selenyum koruyuculuğunda selenyum-kurşun kompleksi oluşmasının etkili olduğu belirtilmektedir (39,64,81). Kurşun ve kadmiyum gibi ağır metallerle maruz kalma derecesinin ve hasarın belirlenmesinde elementlerin kan ve doku değerlerinin yanında lipit peroksidasyonu değeri de kullanışlı bir indikatördür. Sonuçlarımıza göre, kateşinin kurşun toksisitesini azaltma yönünde etkili olamadığı yönündeki bulgular Tablo 9'da görülmektedir. Kurşunun da kadmiyum gibi sülfhidril gruplarına olan afinitesi yüksektir(31,79,81,83). Bu elementin glutasyon mekanizması üzerindeki etkisi, yukarıda kadmiyum için açıklamaya çalıştığımız mekanizmalardan çok farklı değildir. Araştırmamızda kurşun verilmesiyle birlikte kanda glutasyon miktarının azaldığını gördük (Tablo 10). Kurşunun kan glutasyonunu azalttığını ifade eden araştırmalar mevcuttur(6,81). Kanda glutasyon peroksidaz enziminin aktivitesinde azalmayla bağlantılı olarak, glutasyon seviyesindeki artış bizim bulgularımızda da görülmektedir (Tablo 11). Kurşun ve selenyumu birlikte verdiğimiz grupta kan glutasyon değerinin, kurşun grubuna göre artmış olduğunu tespit ettik (Tablo 10). Selenyumun glutasyon üzerinde görülen olumlu etkisi, onun glutasyon redüktaz enziminin aktivitesini artırması yoluyla gerçekleştirdiği bilinmektedir. Glutasyon redüktaz enziminin görevi, okside glutasyonun (GSSG), redükte glutasyona (GSH) dönüşümünü gerçekleştirmektir. Bu enzim aktivitesindeki artış, kan glutasyon dengesini sağlamakla birlikte, onun antioksidan özelliğini devam ettirir(64). Selenyumun kurşun

toksisitesini azaltıcı yönde etkili olduğunu çeşitli araştırmacılar da ifade etmişlerdir(1,64,81). Araştırmamızda kurşun grubu doku glutatyon değerlerinin kontrol grubu değerlerinden daha yüksek olduğunu tespit ettik (Tablo 10). Aynı grupta ölçtüğümüz ve kontrol grubuna göre azalmış olduğunu bulduğumuz glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi, glutatyon seviyesindeki bu artışı açıklar niteliktedir (Tablo 11). Kurşun ve katesinin birlikte verilmesinin kurşunun neden olduğu glutatyon değişikliklerini, belirtilen doz ve sürede engelleme veya azaltma yönünde bir etki göstermediği düşüncesindeyiz. Kurşuna maruz bıraktığımız grupta kan ve doku glutatyon peroksidaz enzim aktivitesini kontrol grubuna göre düşük bulduk (Tablo 11). Kurşunun bu etkiyi, glutatyon peroksidaz enziminin selenosistein kısmına olan afinitesi ve bu bölgeyle etkileşimi yoluyla gerçekleştirdiği belirtilmektedir. Selenyum verilmesi sonucunda glutatyon peroksidaz enzim değerindeki artış bu şekilde açıklanabilmektedir (15,64,81). Bu bilgiler bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Kurşunun, oksidatif hasarı çeşitli antioksidan enzimleri inhibe ederek ve antioksidan savunmayı bozup, hücreleri oksidatif hasara daha hassas hale getirerek gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir(31). Kurşun verilmesinin, karaciğer ve böbrek dokusu ile kanda süperoksit dismutaz seviyesini azalttığını Othman ve ark. bildirmişlerdir(64). Kurşuna maruz kalma ile antioksidan enzim (glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz v.b) seviyelerindeki azalmayı ifade eden çalışmalar mevcuttur(6,31,39,64,81). Bizim bulgularımız bu literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir. Ayrıca bu bilgilerin aksine, Chıba ve ark. kurşuna maruz kalan kişilerle yaptıkları bir çalışmada, kurşunun süperoksit dismutaz enzimi üzerinde etkili olmadığını ifade etmişlerdir(15). Selenyumun kurşun toksisitesi üzerindeki koruyucu etkisinin, selenyum-kurşun kompleksi oluşumuna bağlı olduğunu daha önce de belirtmiştik(64). Selenyum bu etkisini birinci derecede süperoksit dismutaz gibi radikal temizleyicileri stimule ederek gerçekleştirmektedir. Kurşun verilmesiyle azalmış olan süperoksit dismutaz enzim aktivitesi, selenyumun verilmesiyle artışa geçer. Bu enzim seviyesindeki artış, serbest radikallere karşı direnç artışıyla bağlantılıdır ve

enzimin radikal temizleyici etkisini güçlendirir(64). Biz de, selenyum ve kurşunu birlikte verdiğimiz grupta süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin, kurşun toksisitesi oluşturduğumuz gruba göre anlamlı olarak arttığını bulduk (*Tablo 12*).

Sonuç olarak: Gerek kadmiyum ve gerekse kurşun ağır metallerinin kan ve belirtilen dokularda oluşturduğu toksik etkilere karşı, ölçülen parametrelerin değişimine bakarak, selenyumun iyi bir koruyucu olduğu söylenebilir. Kateşinin ölçülen parametreler üzerinde etkisi görülememiştir. Bu belki de kateşinin verilmiş şekli ve miktarıyla da ilgili bir sonuç olabilir. Kateşin miktarının dokularda ölçülebilmesi imkanını bulamadık. Kateşinin kan ve belirtilen dokularda miktarlarının tespit edilmesiyle de, etkisini tartışmak daha anlamlı olacaktır.





## VI. ÖZET

Organizma için toksik ve kanserojen olduğu bilinen kadmiyum ve kurşun en önemli ağır metallere dendir. Bu metallere maruz kalma daha çok çevresel kirlenme ve endüstriyel kullanımın artması yoluyla olmaktadır. Canlı organizmalarda etkilerini, kan ve çeşitli dokularda birikim yaparak, membran bütünlüğünü bozmak ve antioksidan enzim sistemlerini etkilemek yoluyla gerçekleştirirler. Bu çalışma, ağır metallerin toksik etkileri karşısında selenyum ve kateşin antioksidan maddelerinin davranışlarını görebilmek amacıyla planlandı.

Çalışma kontrol, kadmiyum, kadmiyum+selenyum, kadmiyum+kateşin; kurşun, kurşun+selenyum ve kurşun+kateşin olmak üzere yedi farklı deney grubunda Wistar albino sıçanlarla yapıldı. Sıçanlara kadmiyum klorür, kurşun asetat, sodyum selenit ve +(-) kateşin içme suyunda ve otuz günlük bir deney periyodunda verildi. Çalışma gruplarındaki sıçanların kan ve karaciğer ile böbrek dokularında kurşun, kadmiyum ağır metalleri ve selenyum tayini yapıldı. Aynı örneklerde lipit peroksidasyon ölçümünün yanında antioksidan olarak glutatyon ile glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzim aktiviteleri ölçüldü.

Kurşun ve kadmiyum verilmesiyle gerek kan, gerekse dokularda ağır metal birikimi ortaya çıkmıştır. Lipit peroksidasyonundaki artışa paralel olarak antioksidan enzim düzeylerinde önemli azalmalar tespit edilmiştir. Selenyumun kurşun ve kadmiyumun toksik etkilerini azaltmadaki etkisi açıkça görülmekle birlikte, kateşinin bu yönde etkili olmadığını söyleyebiliriz.

Kurşun ve kadmiyumun toksik etkilerinin belirlenmesinde kan ve doku element düzeylerinin yanında lipit peroksidasyonu tayini ve antioksidan enzim düzeylerinin ölçülmesinin önemli olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca bu metallerin toksik etkilerine karşı, antioksidan özellikleri bilinen selenyum kullanılmasının yararlı olacağını ifade edebiliriz.

## **VII. SUMMARY**

Cadmium and lead as heavy metals are toxic and carcinogenic for organisms. Being exposed to these metals especially is realized via environmental pollution and their wide range usage in industrial field. They perform their effects on living organisms by accumulation in blood and various tissues. Due to their accumulation in various tissues and in blood, tissue antioxidant enzyme systems are affected and integrity of membrane is broken down.

The present study was planned to determine the possible protective roles of selenium and catechin against the toxic effects of considered heavy metals.

The study has been performed in Wistar Albino type rats which divided into seven groups as control and cadmium, cadmium+selenium, cadmium+catechin; lead, lead+selenium and lead+catechin received groups. The experimental group animals have received cadmium chloride, lead acetate, sodium selenite and +(-) catechin via there drinking water for thirty days. Besides cadmium and lead as heavy metals and selenium concentration determinations were performed in blood, liver and kidney tissues of each group of rats. In the same tissue samples besides lipid peroxidation measurements, glutathione, glutathione peroxidase and superokside dismutase enzyme activity determinations were also performed.

As a result of performed measurements: The accumulation of heavy metals was determined in blood, liver and kidneys after cadmium and lead administration during experimental period. In the tissue of experimental group animals there was an increased lipid peroxidation but decreased antioxidant enzyme activities were observed. While effects of selenium in decreased toxicity of cadmium and lead have been detected, there was no statistically significant effect of catechin observed.

**As a results of present study it may be said that;**

**In determination of cadmium and lead toxicity, antioxidant enzyme activity measurements are important besides measurements of blood and tissue element concentration and tissue lipid peroxidation. Administration of selenium may be helpful against the toxic effect of heavy metal.**



## VIII. KAYNAKLAR

- 1- Adler A.J, Barth R.H, Berlyne G.M. Effect of lead on oxygen free radical metabolism. *Trace Elements in Medicine* 1993;10:93-96.
- 2- Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy Ş. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochemistry and Function* 2003;21(in press).
- 3- Altuğ T, Apaydın B, Çerçel A, Bayrak İ, İlvanlı Ş, İktimur E, Girgin U. (+)-Catechin'nin sıçanlarda NMU ile oluşturulan meme karsinomu üzerine koruyucu etkisi. *Meme Hastalıkları Dergisi* 2001;8(1):5-10.
- 4- Beytut E, Aksakal M. The effect of long-term supplemental dietary cadmium on lipid peroxidation and the antioxidant system in the liver and kidneys of rabbits. *Türk J Vet Anim Sci* 2002;26:1055-1060.
- 5- Bench G, Corzett M.H, Martinelli R, Balhorn R. Cadmium concentrations in the testes, sperm and spermatids of mice subjected to long-term cadmium chloride exposure. *Cytometry* 1999;35:30-36.
- 6- Adonaylo V.N, Oteiza P.I. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. *Toxicology* 1999;135:77-85.
- 7- Beutler E, Duron O, Kelly B.M. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963;61:882-888.
- 8- Borella P, Bargellini A, Caselgrandi E, Menditto A, Patriarca M, Taylor A, Vivoli G. Selenium Determination in Biological Matrices. *Microchemical Journal* 1998;58:325-336.

- 9- Brown A and Taylor A. Applications of aslotted quartz tube and flame atomic absorption spectrophotometry to the analysis of biological samples. *Analyst* 1985;110:579-582.
- 10- Brzoska M.M, Jakoniuk J.M, Jurczuk M, Sidorczuk M.G, Rogalska J. The effect of zinc supply on cadmium-induced changes in the tibia of rats. *Food and Chemical Toxicology* 2001;39:729-737.
- 11- Brzoska M.M, Jakoniuk J.M. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food and Chemical Toxicology* 2001;39:967-980.
- 12- Buege J.A, Aust S.D. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978;52:303-310.
- 13- Bunker VW, Delves H.T. Accurate determination of selenium in biological materials without perchloric acid for digestion. *Anal Chim Acta* 1987;201:331-334.
- 14- Campbeel J.R, Toribara T.Y. Hair-root lead to screen for lead toxicity. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 2001;14:69-72.
- 15- Chiba M, Shinohara A, Matsushita K, Watanabe H, Inaba Y. Indices of lead-exposure in blood and urine of lead-exposed workers and concentrations of major and trace elements and activites of SOD, GSH-Px and catalase in their blood. *Tohoku Journal Experimental Medicine* 1996;178:49-62.
- 16- Choi J.H, Chang H.W, Rhee S.J. Effect of green tea catechin on arachidonic acid cascade in chronic cadmium-poisoned rats. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11:292-297.

17- Coudray C.F, Rock E, Coudray C, Grzelkowska K. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clinica Chimica Acta* 284:31-43.

18- Dilsiz N, Ölçücü A, Çay M, Nazıroğlu M, Çobanoğlu D. Protective effects of selenium, vitamin C and vitamin E against oxidative stress of cigarette smoke in rats. *Cell Biochemistry and Function* 1999;17:1-7.

19- Donovan J.L, Crespy V, Manach C, Morand C, Besson C, Scalbert A, Remesy C. Catechin is metabolized by both the small intestine and liver of rats. *Journal Nutrition* 2001;131:1753-1757.

20- Edmonds J.S, Morita M. The identification of selenium species in biological samples. *Applied Organometallic Chemistry* 2000;14:133-145.

21- Ellingsen D, Thomassen Y, Aaseth J, Alexander J. Cadmium and selenium in blood and urine related to smoking habits and previous exposure to mercury vapour. *Journal of Applied Toxicology* 1997;17(5):337-343.

22- El-Maraghy S, Gad M.Z, Fahim A.T, Hamdy M.A. Effect of cadmium and aluminum intake on the antioxidant status and lipid peroxidation in rat tissues. *Journal Biochem Molecular Toxicology* 2001;15:207-214.

23- Finley J.W., Davis C, Feng Y. Selenium from high selenium broccoli protects rats from colon cancer. *Nutrition and Cancer* 2000;130:2384-2389.

24- Frisk P, Yagob A, Lindh U. Indications of selenium protection against cadmium toxicity in cultured K-562 cells. *The Science of the Total Environment* 2002;16;296(1-3): 189-197.

25- Fukumoto K, Karai I, Shoriguchi S. Effect of lead on erythrocyte membranes. *British Journal of Industrial Medicine* 1983;40:220-223.

26- Gailer J. Reactive selenium metabolites as targets of toxic metals/metalloids in mammals: a molecular toxicological perspective. *Applied Organometallic Chemistry* 2002;16:701-707.

27- Gauvin M.J. Cadmium. In:*Canadian minerals yearbook*. Mineral resources branch, energy, mines and resources Canada, Ottawa. 1986.

28- Guleria R.S, Jain A, Tiwari V, Misra M.K. Protective effect of green tea extract against the erythrocytic oxidative stress injury during Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2002;236:173-181.

29- Gülyaşar T. Sıçanlarda Adriamycin kardiyotoksitesinin eser element, kan parametreleri ve serbest radikaller bakımından incelenmesi. *İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi*,2003.

30- Gürel Z. Apoptoz ile metallothionein ilişkilerinin, farklı süre ve dozlarda kadmiyum ve bakıra maruz bırakılan sıçanların değişik dokularında araştırılması. *İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, Doktora Tezi*, 1998.

31- Gürer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning. *Free Radical Biology&Medicine* 2000;29:927-945.

32- Haan J.B, Tymms M, Cristiano F, K İsmail. Expression of copper/zinc süperokside dismutase and glutathione peroksidase in organs of developing mouse embryos, fetuses, and neonates. *Pediatric Research* 1994;35:188-196.

- 33- Halliwell B, Gutteridge J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine, (third edition)* Oxford Science Publications, New York, 1998.
- 34- Hengstler J.G, Audorff U.B, Faldum A, Janssen K, Reifenrath M, Götte W, Jung D, Popken O.M, Fuchs J. Occupational exposure to heavy metals: DNA damage induction and DNA repair inhibition prove co-exposures to cadmium, cobalt and lead as more dangerous than hitherto expected. *Carcinogenesis* 2003;24:63-73.
- 35- Higdon J.V, Frei B. Tea catechins and polyphenols: Health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2003;43:89-143.
- 36- Hirose M, Hoshiya T, Akagi K, Takahashi S, Hara Y, Ito N. Effects of green tea catechins in a rat multi-organ carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1993;14:1549-1553.
- 37- Hodgson J.M, Proudfoot J.M, Croft K.D, Puddey I.B, Mori T.A, Beilin L.J. Comparison of the effects of black and green tea on in vitro lipoprotein oxidation in human serum. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 1999;79:561-566.
- 38- Hwang D.F, Wang L.C. Effect of taurine on toxicity of cadmium in rats. *Toxicology* 2001;167:173-180.
- 39- Ito Y, Niiya Y, Kurita H, Shima S, Sarai S. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1985;56:119-127.
- 40- İnal M.E, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochemistry and Function* 2002;20:61-66.



41- Jamba L, Nehru B, Bansal M.P. Selenium supplementation during cadmium exposure: Changes in antioxidant enzymes and the ultrastructure of the kidney. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1997;10: 233-242.

42- Jamba L, Nehru B, Bansal M.P. Redox modulation of selenium binding proteins by cadmium exposures in mice. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1997;177:169-175.

43- Jamba L, Nehru B, Bansal M.P. Effect of selenium supplementation on the influence of cadmium on glutathione and glutathione peroxidase system in mouse liver. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 2000;13:299-304.

44- Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biological Medicine* 1990;9:515-540.

45- Karaman B, Belce A, Altuğ T. Kanserde kateşinlerin rolü. 1999.

46- Karaman B. Ehrlich asit tümör modelinde (+)- kateşin uygulamasının plazma lipid peroksidasyonu ve total antioksidan statü üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. *İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 1999.*

47- Kashem A, Endoh M, Yamauchi F, Yano N, Nomoto Y. Superoxide dismutase activity in human glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases* 1996;28;14-22

48- Kuroda Y, Hara Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. *Mutation Research* 1999;436:69-97.

- 49- Lafuente A, Marquez N, Piquero S, Esquifino A.I. Cadmium affects the episodic luteinizing hormone secretion in male rats: possible age-dependent effects. *Toxicology Letters* 1999;104:27-33.
- 50- Lamson D.W, Brignall M.S. Natural agents in the prevention of cancer, part two: Preclinical data and chemoprevention for common cancers. *Altern Med Rev* 2001;6:167-187.
- 51- Lee S.R, Im K.J, Suh S.I, Jung J.G. Protective effect of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate and other antioxidants on lipid peroxidation in gerbil brain homogenates. *Phytotherapy Research* 2003; 17:206-209.
- 52- Leelank B.N, Bansal M.P. Effect of selenium supplementation on the glutathione redox system in the kidney of mice after chronic cadmium exposures. *Journal of Applied Toxicology* 1996;17(1):81-84
- 53- Leung L.K, Su Y, Chen R, Zhang Z, Huang Y, Chen Z.Y. Theaflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective antioxidants. *Journal Nutrition* 2001;131:2248-2251.
- 54- Lobinski R, Edmonds J.S, Suzuki K.T, Uden P.C. Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. (Technical Report). *Pure Appl. Chem* 2000;72:447-461.
- 55- Maehira F, Luyo G.A, Miyagi I, Oshiro M, Yamane N, Kuba M, Nakazato Y. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clinica Chimica Acta* 2002;316:137-146.
- 56- McClain C.J, Marsano L, Burk R.F, Bacon B. Trace metals in liver disease. *Seminars in Liver Disease* 1991;11:321-339.

57- McLaughlin K, Dadgar D, Smyth M.R, McMaster D. Determination of selenium in blood plasma and serum by flow injection hydride generation atomic absorption spectrometry. *Analyst* 1990;115:275-278.

58- Min K.S, Fujita Y, Onosaka S, Tanaka K. Role of intestinal metallothionein in absorption and distribution of orally administered cadmium. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1991;109:7-16.

59- Nagaraj M, Sunitha S, Varalakshmi P. Effect of lupeol, a pentacyclic triterpene, on the lipid peroxidation and antioxidant status in rat kidney after chronic cadmium exposure. *Journal of Applied Toxicology* 2000; 20:413-417.

60- Neiva T.J.C, Morais L, Polack M, Simoes C.M.O, Amico E.A.D. Effects of catechins on human blood platelet aggregation and lipid peroxidation. *Phytotherapy Research* 1999;13:597-600.

61- Nigam D, Shukla G.S, Agarwal A.K. Glutathione depletion and oxidative damage in mitochondria following exposure to cadmium in rat liver and kidney. *Toxicology Letters* 1999;106:151-157.

62- Opresko D.M. Toxicity profiles. Toxicity summary for selenium. *Oak Ridge Reservation Environmental Restoration Program* 1993;1-24.

63- Oteiza P.I, Adonaylo V.N, Keen C.L. Cadmium-induced testes oxidative damage in rats can be influenced by dietary zinc intake. *Toxicology* 1999;137:13-22.

64- Othman A.I, El Missiry M.A. Role of selenium against lead toxicity in male rats. *Journal Biochemistry Molecular Toxicology* 1998;12:345-349.

65- Öner G, Şentürk Ü.K, Uysal N. Role of cadmium-induced lipid peroxidation in the kidney response to atrial natriuretic hormone. *Nephron* 1996;72:257-262.

66- Özçelik D, Toplan S, Darıyerli N, Gülyaşar T, Dursun Ş. Diyetle alınan kurşunun eritrosit osmotik direnç ve kan viskozitesine etkilerinin araştırılması. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2000;31:129-133.

67- Peterson J, Dwyer J. Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research* 1998;18:1995-2018.

68- Pingzhang Y, Jinying Z, Shujun C, Hara Y, Qingfan Z, Zhengguo L. Experimental studies of the inhibitory effects of green tea catechin on mice large intestinal cancers induced by 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Letters* 1994;79:33-38.

69- Prasad A.S. Trace elements and iron human metabolism. In John Wiley and Sons Ltd Great Britain, 289-303,1978.

70- Rana S.V.S, Verma S. Protective effects of GSH, vitamin E, and selenium on lipid peroxidation in cadmium-fed rats. *Biological Trace Element Research* 1994;51:161-168.

71- Rein D, Tappel A.L. Fluorescent lipid oxidation products and heme spectra index antioxidant efficacy in kidney tissue of hamsters. *Free Radical Biology & Medicine* 1998;24:1278-1284.

72- Rikans L.E, Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *Journal Biochem Molecular Toxicology* 200;14:110-117.

73- Saltman P. Oxidative stress: A Radical View. *Seminars in Hematology* 1989;26(4):249-256.

74- Sarkar S, Poonam Y, Bhatnagar D. Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant enzymes in rat tissues: Role of vitamin E and selenium. *Trace Elements and Electrolytes* 1997;14:41-45.

75- Sencer E. Diyetteki antioksidanlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000;5(7):8-14.

76- Sheehan T.M, Halls D.J. Measurement of selenium in clinical specimens. *Ann. Clin. Biochem* 1999;36:301-315.

77- Shimadzu Application Data AAS. Analysis of biological sample 4-122-929.

78- Shirai N, Suzuki H. Effects of simultaneous docosahexaenoic acid and catechin intakes on the plasma and liver lipids in low-and high-fat diet fed mice. *Nutrition Research* 2003;23:959-969.

79- Skerfving S, Gerhardsson L, Schütz A, Strömberg U. Lead-biological monitoring of exposure and effects. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1998;11:289-301.

80- Stajn A, Zikic R.V, Ognjanovic B, Saicic Z.S, Pavlovic S.Z, Kostic M.M, Petrovic V.M. Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defense system in rat kidneys. *Comp. Biochem. Physiol.*1997;117:167-172.

81- Sugawara E, Nakamura K, Miyake T, Fukumura A, Seki Y. Lipid peroxidation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead. *British Journal of Industrial Medicine* 1991;48:239-242.

82- Şenel O. Elektrik yaralanması sonrası kan reolojisindeki değişiklikler ve serbest oksijen radikallerinin kan reolojisi üzerindeki etkileri. *İ.Ü.*

*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2000.*

83- Tandon S.K, Singh S. Role of vitamins in treatment of lead intoxication. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 2000;13:305-315.

84- Toplan S, Özçelik D, Darıyerli N, Akyolcu M.C. Oxidant and antioxidant status of cadmium administered rats. *J.Phys.IV.* 2003;107(2):1309-1312.

85- Tuormaa T.E. The role of chromium, selenium and copper in human and animal metabolism. *Journal of Orthomolecular Medicine* 1995;10:149-164.

86- Uchiyama M, Mihara M. Determination of malondialdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt Biochem* 1978; 86:271-278.

87- Unno T, Sugimoto A, Kakuda T. Scavenging effect of tea catechins and their epimers on superoxide anion radicals generated by a hypoxanthine and xantine oxidase system. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2000;80:601-606.

88- Waalkes M.P. Cadmium carcinogenesis in review. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2000;79:241-244.

89- Wahba Z.Z, Coogan T.P, Rhodes S.W, Waalkes M.P. Protective effects of selenium on cadmium toxicity in rats: Role of altered toxicokinetics and metallothionein. *Journal of Toxicology and Environmental Health.* 1993;38:171-182.

- 90- Warden B.A, Smith L.S, Beecher G.R, Balentine D.A, Clevidence B.A. Catechins are bioavailable in men and women drinking black tea throughout the day. *Journal Nutrition* 2001;131:1731-1737.
- 91- Welz B, Wolynetz M.S, Verlinden M. Interlaboratory trial on the determination of selenium in lyophilized human serum, whole blood and urine using hydride generation atomic absorption spectrometry. *Pure Appl Chem* 1987;59:929-936.
- 92- Whanger P.D: Metabolism of selenium in humans. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 1998;11:227-240.
- 93- WHO, Environmental Health Criteria 165, İnorganik Lead.1995, Genova
- 94- Yalçın S. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998;11:342-346.
- 95- Yalçın S. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000;5(7):1-7.
- 96- Yargıçoğlu P, Açar A, Edremitlioğlu M, Oğuz Y, Apaydın C. The effect of cadmium on visual evoked potentials in alloxane-induced diabetic rats: relation to lipid peroxidation. *Acta Diabetologica* 1999;36:197-204.
- 97- Yaylalı B, Sözer V. İnsan hastalıklarında eser elementler. *Endokrinolojide Yönelişler* 1995;4(1):25-33.
- 98- Yin S.J, Chern C.L, Sheu J.Y, Lin T.H. Cadmium-induced renal lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 1999;57:403-413.

99- Yiin S.J, Chern C.L, Sheu J.Y, Lin T.H. Cadmium induced lipit peroxidation in rat testes and protection by selenium. *Biometals* 1999; 12:353-359.

100- Yiin S.J, Chern C.L, Sheu J.Y, Lin T.H. Cadmium-induced liver, heart and spleen lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *Biological Trace Element Research* 2000;78:219-230.

101- Yousef M.I, Hendy H.A, Demerdash F.M, Elagamy E. Dietary zinc deficiency induced- changes in the activity of enzymes and the levels of free radicals, lipids and protein electrophoretic behavior in growing rats. *Toxicology* 2002;175:223-234.





## ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Almanya'da doğdu. İlköğrenimini İzmit Cumhuriyet İlkokulu, orta ve lise eğitimini İzmit Lisesi'nde tamamladı. 1989 yılında İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü'nde başladığı lisans eğitimini 1992 yılında tamamladı. 1993 yılında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 1993 yılında aynı anabilim dalında başladığı yüksek lisans eğitimini "Behçet Hastalarının Kan ve Serumlarındaki Eser Elementler ile Viskozite ve Eritrosit Deformabilitesi Değerlerinin Sağlıklı Kişilerin Benzer Parametrelerine Ait Değerler İle Karşılaştırılması" başlıklı tezini sunarak 1996 yılında tamamladı. Halen Biyofizik Anabilim dalında görev yapmaktadır.

Evli ve iki çocuk annesidir.

## TEŞEKKÜR

Tezin tasarlanması, uygulanması ve sonuçlandırılması aşamalarında değerli katkılarda bulunan sayın hocam Prof.Dr. Şefik Dursun'a teşekkür ederim.

Tez jürisinde yer alarak değerli yardım ve ilgilerini esirgemeyen Doç.Dr. Selmin Toplan ve Doç.Dr. Nuran Darıyerli'ye;

Araştırmamızda kullanılan deney hayvanlarının bakım ve sakrifikasyon işlemlerinde yardımlarından dolayı Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı çalışanlarından Tıbbi Biyolog Çetin Karaca'ya ve bölüm başkanı Prof.Dr. Tuncay Altuğ'a;

Deney materyallerinin hazırlanmasında yardımlarından dolayı İstanbul Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı çalışanlarından Araştırma görevlisi Özlem Demir ve Prof.Dr. Rüstem Nurten'e;

Deneysel işlemler ve ölçümlerin yapılması sırasında izin ve yardımlarından dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Günnur Yiğit'e;

Doktora eğitimim boyunca beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve diğer çalışanlarına;

Sabır ve destekleri için aileme saygı ve teşekkürlerimi sunarım.