



**DÜŞÜK DOZ KURŞUN NİTRAT VE CİVA KLORİD'İN RAT KARACİĞER
DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ**

Hatice KARABODUK

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2019

Hatice KARABODUK tarafından hazırlanan “DÜŞÜK DOZ KURŞUN NİTRAT VE CİVA KLORİD’İN RAT KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan: Prof. Dr. Güldeniz SELMANOĞLU

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Zafer AYAŞ

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye: Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

Tez Savunma Tarihi: 10/01/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Hatice KARABODUK

10/01/2019

DÜŞÜK DOZ KURŞUN NİTRAT VE CİVA KLORİD'İN RAT KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Hatice KARABODUK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2019

ÖZET

Kurşun nitrat ve cıva klorid çevrede yaygın olarak bulunan ve kullanılan, insan ve hayvanlar için oldukça toksik ağır metallerdir. Bu çalışmada, kurşun nitrat (45 mg/kg gün), cıva klorid (0,02 mg/kg gün) ve kurşun nitrat+cıva klorid (45 mg/kg gün kurşun nitrat+0,02 mg/kg gün cıva klorid) erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. 28 gün sonra ratların karaciğer dokusunda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) düzeyleri, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), total protein, albümin, trigliserit, total kolesterol düzeyleri, hematolojik değişiklikler ve karaciğerde meydana gelen histopatolojik değişiklikler kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı gruplarda AST, ALT, ALP, LDH ve total kolesterol ve karaciğer MDA seviyesinde artış, antioksidan enzim aktivitelerinde, total protein, albümin, trigliserit düzeylerinde ise azalma ve bazı hematolojik parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı değişikliklerin meydana geldiği belirlenmiştir. Deneyin sonunda kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı ratların karaciğer dokularında konjesyon, hepatositlerde dejenerasyon, steatozis gibi histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kurşun nitrat ve cıva kloridin hepatotoksisiteye neden olduğu ortaya konulmuştur.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar Kelimeler : Kurşun nitrat, cıva klorid, hepatotoksisite, histopatoloji, oksidatif stres

Sayfa Adedi : 107

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

THE LOW DOSE EFFECTS OF LEAD NITRATE AND MERCURY CHLORIDE ON
RAT LIVER TISSUE

(Ph. D. Thesis)

Hatice KARABODUK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2019

ABSTRACT

Lead nitrate and mercury chloride are very toxic heavy metals to both animals and humans which are widely used and spread in the environment. In current study, lead nitrate (45 mg/kg day), mercury chloride (0.02 mg/kg day), and lead nitrate plus mercury chloride (45 mg/kg day lead nitrate plus 0,02 mg/kg day mercury chloride) were given to male rats through gavage. After 28 days, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST) activities and malondialdehyde (MDA) levels in liver tissues, serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), total protein, albumin, triglyceride, total cholesterol levels, hematological changes, and also histopathological changes in liver were investigated in the rats compared to control group. In the lead nitrate, mercury chloride and lead nitrate plus mercury chloride treated groups we observed increment in AST, ALT, ALP, LDH and total cholesterol and liver MDA levels, decreasing in antioxidant enzyme activities, total protein, albumin and triglyceride levels, and also statistically significant changes determined in some hematological parameters in comparison with control group. At the end of the experiment, some histopathological changes such as congestion, degeneration of hepatocytes, steatosis were detected in lead nitrate, mercury chloride and lead nitrate plus mercury chloride treated groups compared to control group in rat liver tissues. As a result, lead nitrate and mercury chloride caused to hepatotoxicity.

Science Code : 20317

Key Words : Lead nitrate, mercury chloride, hepatotoxicity, histopathology, oxidative stress

Page Number : 107

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen Yüksek Lisans ve Doktora programlarında danışmanlığımı yapan Sayın hocam Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Tez izleme komisyonlarımda bulunan, bilgi ve yardımlarıyla tezime yön veren hocalarım Sayın Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN'a "Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü" ve Sayın Prof. Dr. Zafer AYAŞ'a "Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü" teşekkür ederim. Ayrıca çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a "Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü" çok teşekkür ederim.

Her anımda sabrı, anlayışı ve içten yardımları ile yanımda olan ve destekleriyle yoluma ışık tutan, sevgili eşim Öğr. Gör. Dr. Kuddusi KARABODUK'a en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca daima beni destekleyen ve bugünlere getiren sevgili aileme teşekkürlerimi ve sonsuz sevgilerimi sunarım.

Tez çalışmamı maddi olarak destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP) birimine teşekkür ederim (Proje No: 05/2013-02).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	41
2.1. Hayvanlar	41
2.2. Kimyasallar	41
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı	41
2.3.1. Grup: Kontrol grubu	42
2.3.2. Grup: Kurşun nitrat uygulanan grup	42
2.3.3. Grup: Cıva klorid uygulanan grup	42
2.3.4. Grup: Kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan grup.....	43
2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi.....	43
2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	44
2.5.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	44
2.5.2. Katalaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	44
2.5.3. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	44
2.5.4. Glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	44

	Sayfa
2.6. Serum Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi	45
2.7. Hematolojik İncelemeler	45
2.8. Işık Mikroskobu İncelemeleri	45
2.9. Verilerin Değerlendirilmesi	46
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	47
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi	47
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	47
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi.....	47
3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi	48
3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi	49
3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi.....	50
3.3. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	51
3.3.1. Hepatik fonksiyon değişiklikleri	51
3.3.2. Lipit profillerindeki değişiklikler	55
3.4. Hematolojik Sonuçların Değerlendirilmesi.....	57
3.5. Histopatolojik Değerlendirme	58
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	79
ÖZGEÇMİŞ	107

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Tüm deney grupları ve uygulanan madde miktarları	42
Çizelge 3.1. Kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid maruziyetinin hematolojik parametreler üzerine etkisi.....	58
Çizelge 3.2. Karaciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi	64



ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Ağır metal kirliliğinin kaynakları	5
Şekil 3.1. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların MDA seviyeleri	47
Şekil 3.2. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların SOD aktiviteleri.....	48
Şekil 3.3. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların CAT aktiviteleri.....	49
Şekil 3.4. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların GPx aktiviteleri.....	50
Şekil 3.5. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların GST aktiviteleri.....	51
Şekil 3.6. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum AST profili	52
Şekil 3.7. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum ALT profili	53
Şekil 3.8. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum ALP profili	53
Şekil 3.9. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum LDH profili.....	54
Şekil 3.10. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum total protein profili	54
Şekil 3.11. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum albümin profili.....	55
Şekil 3.12. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum trigliserit profili.....	56
Şekil 3.13. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulamalı grupların serum total kolesterol profili.....	56

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı	59
Resim 3.2. Kurşun nitrat grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	60
Resim 3.3. Kurşun nitrat grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	60
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	61
Resim 3.5. Cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	61
Resim 3.6. Cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	62
Resim 3.7. Cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı.....	62
Resim 3.8. Kurşun nitrat+cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı	63
Resim 3.9. Kurşun nitrat+cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı	63
Resim 3.10. Kurşun nitrat+cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

g	Gram
kg	Kilogram
M	Molar
mg	Miligram
l	Litre
LD₅₀	Letal doz 50
ppm	Milyonda bir birim

Kısaltmalar

Açıklamalar

ALP	Alkale fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
CAT	Katalaz
GGT	Gama glutamil transferaz
GPx (GSH-Px)	Glutasyon peroksidaz
GR	Reduced Glutasyon
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon-S-transferaz
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

Kısaltmalar**Açıklamalar****O₂⁻**

Süperoksit anyonu

OH•

Hidroksil radikali

ROT

Reaktif oksijen türleri

SOD

Süperoksit dismutaz

TBARS

Tiyobarbitürik asit reaktif türleri

VLDL

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein



1. GİRİŞ

Teknolojik ilerlemeler, gelişmiş yaşam standartlarına yol açarken, beraberinde insan hayatını tehlikeye atmakta ve çevre güvenliği açısından da yeni zorluklar doğurmaktadır. Uygun emisyon kontrollerinin yapılmaması ve kirliliğin azaltılmasına yönelik çalışmaların düzenli yapılmaması, bu durumu daha da ileri götürmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, genellikle tarımsal ve endüstriyel kalkınmaya dayanan bir ekonomik büyüme ihtiyacı vardır, bu da çevre koruma çalışmalarını büyük ölçüde zarara uğratmıştır (Jan ve diğerleri, 2015). Sanayileşme, insan sağlığını, doğal ekosistemleri ve çevreyi olumsuz etkileyen kalıcı toksik maddelerin artmasına sebep olmaktadır (Saïdi, Azaza, Windmolders, Pelt, El-Feki, 2013). Sanayi Devrimi'nden 21. yüzyılın sonlarına kadar geçen sürede dünya giderek daha zehirli ve kirli bir hal almıştır (Joshi, Mittal, Shukla, Srivastav, Srivastav, 2014).

Metal ve metal bileşikleriyle, çevrenin endüstriyel olarak kirlenmesi önemli bir sorun haline gelmektedir (El-Shenawy ve Hassan, 2008). Çevre kirliliğine yol açan kirleticiler arasında metallerin ayrı bir önemi vardır, çünkü; çevre şartlarına oldukça dayanıklıdırlar, kolaylıkla besin zincirine dahil olarak canlılarda birikerek etki gösterirler ve yaygın olarak bulunurlar (Baş ve Demet, 1992).

Metaller, günlük hayatta çok geniş bir kullanım alanına sahip olduğu için insan ve hayvan sağlığı için sürekli bir risk oluşturma potansiyeline sahiptir. Her ne kadar farklı metallerden zehirlenmelerin klinik sunumları oldukça çeşitli olsa da, çoğu metal ya metallerin hayati enzimlere bağlanması ya da biyokimyasal reaksiyonlarda diğer elementlerle yer değiştirmesi gibi aynı mekanizmalarla hasara neden olmaktadır (Gwaltney-Brant, 2013:1315).

Toksik metaller, çevremizde yaygın olarak bulunur. İnsanlar bu metallere, kontamine olmuş hava, su, toprak ve yiyecek de dâhil olmak üzere çok sayıda kaynaktan maruz kalmaktadır (Ercal, Gurer-Orhan, Aykin-Burns, 2001). Metaller, ağız, solunum ve deri yolu ile vücuda girebilirler ve bu giriş yolları, aynı zamanda yarattıkları etkileri de belirler (Bakar ve Baba, 2009).

Metallerin olumlu ve olumsuz etkileri yüzyıllardır biyologları bu konuda çalışmaya sevk etmiştir, ancak biyokimyasal rolleri ile ilgili sistematik çalışmalar sadece son on yıl

içerisinde gerçekleştirilmiştir. Metaller, çoğu enzimin aktif bölgelerinin bir parçasıdır ve doğrudan kataliz olayına katılmaktadırlar. Ayrıca, metaller proteinlerin ve nükleik asitlerin makromoleküler yapısını stabilize ederek dolaylı yoldan işlevlerini etkilemektedirler. Doğrudan veya dolaylı olarak metaller, biyokimyasal yolların kontrolünde rol oynayan enzimlerin, membranların, hücrel moleküllerin işlevlerini etkileyebilir (Palmeira ve Madeir, 1997).

Vücutta bulunan metallerin konsantrasyonları, belli bir eşik değeri aştıklarında zararlı etki göstermeye başlarlar (Bakar ve Baba, 2009). Metallerin toksik etkilerini; organizmaya giriş yolları, kimyasalın özelliği, organizmanın yaşı ve gelişim durumu, organizmaya giren miktarı ve giriş süresi değiştirmektedir. Metal toksisitesi ile ilgili iki mekanizma vardır; bu mekanizmalardan birinde, enzimin aktif bölgesinde yeralan ve organizma için yararlı olan metal, toksik özellikteki metal ile yer değiştirirken, diğerinde ise, toksik metal moleküle bağlanır ve metalik katyonun değişmesi ile enzim aktivitesi değişir. Enzimlerin çoğu katalitik aktivitelerini yerine getirmek için spesifik metallere ihtiyaç duyarlar. Ağır metallerin bazılarında, belirli bir konsantrasyonda enzim aktiviteleri için gerek duyulurken, doğal konsantrasyon aşıldığında enzim aktivitelerini inhibe ederler. Hücre tarafından absorbe edildikten sonra plazma membranı boyunca hücrenin iç kısımlarına ilerleyen metaller, membranın lipit tabakasında bulunan seçici proteinler ile kompleks oluştururlar ve hücrenin daha iç kısımlarına taşınarak diffüze olurlar, sonrasında da sitoplazma içerisinde dayanıksız hidrofilik kompleksler olarak çözünürler (Taylan ve Özkoç, 2007).

Metaller, enzimlerin ve hücreler arası sinyal iletim mekanizmalarının işleyişinde önemli rollere sahiptir. Özellikle zararlı etkilere sahip olduğu bilinen metallerin miktarlarının, doğada hızla artması endişeleri de beraberinde getirmektedir (Dewanjee, Sahu, Karmakar, Gangopadhyay, 2013).

Toksik madde “herhangi bir organizmada veya onun yavrularında ölüme, hastalığa, anormal davranışlara, fiziksel veya üreme bozukluklarına ya da fiziksel deformasyonlara neden olabilen, besin zinciri veya diğer maddelerle birleşmesi durumundaki konsantrasyonlarda zehirlenme etkisi oluşturabilen madde” olarak tanımlanmaktadır (Taylan ve Özkoç, 2007).

Son yıllarda oldukça fazla bir şekilde kullanımı artan “ağır metal” terimi, genellikle kontaminasyon ve potansiyel toksisite ya da ekotoksisite ile ilişkilendirilen metaller ya da

yarı-metaller (metalloidler) olarak tanımlanır. Ağır metaller, yoğunlukları, atom ağırlıkları ve kimyasal özellikleri ile tanımlandığı gibi, toksisitelerine bağlı olarak tanımlanabilirler. Gerçekte ağır metaller, yoğunlukları 5 g/cm^3 'den daha büyük olan metaller olarak ifade edilirler. Tıpta ise ağır metal tanımı daha farklıdır, bu tanıma göre ağır metaller; elementlerin atom ağırlıkları dikkate alınmaksızın tüm toksik özellik gösteren metallerdir. Ağır metallere altmıştan fazla element örnek olarak gösterilse de, Cıva (Hg), Kurşun (Pb), Arsenik (As), Bakır (Cu), Kobalt (Co), Krom (Sn), Mangan (Mn), Demir (Fe), Nikel (Ni), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Gümüş (Ag) ve Selenyum (Se) en sık karşılaşılan ve en çok tanınanlardır (Özbolet ve Tuli, 2016).

Ağır metaller, yer kabuğunda doğal olarak buldukları için diğer toksik maddelerden ayrılırlar. Kısaca, insanlar tarafından ne oluşturulabilirler ne de yok edilebilirler (Özbolet ve Tuli, 2016). Bu metallerin bir kısmı insan vücudu için elzem iken bazıları ileri derecede toksiktir. Ancak, belirli bir miktarlardan sonra, vücut için faydalı olan metallerin de toksik etki gösterdiği bilinmektedir (Özçetin, Yılmaz, Mendil, Koçyiğit, Gedik, 2013).

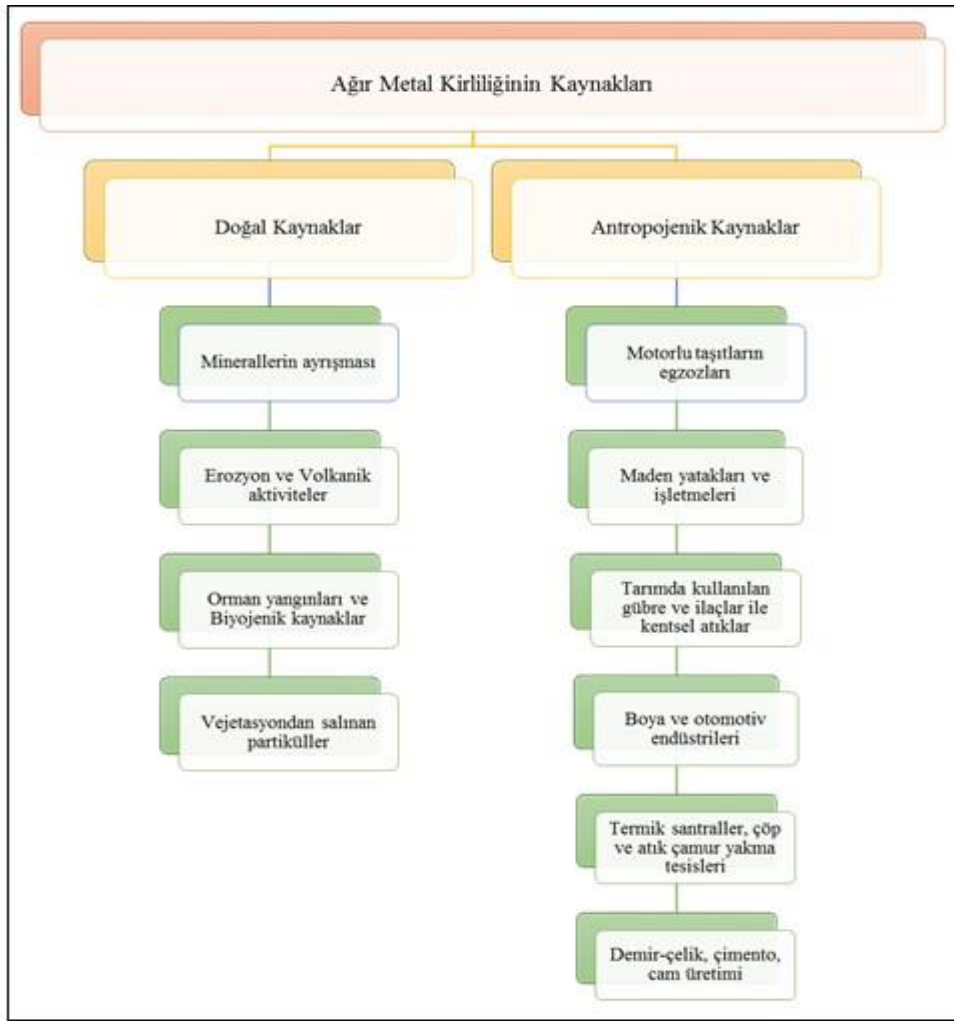
Ağır metallerin yaşamsal olanlar (esansiyel) ve yaşamsal olmayanlar (non-esansiyel) olarak sınıflandırılmalarında, biyolojik süreçlere olan etki dereceleri dikkate alınır. Yaşamsal olan ağır metaller, enzimatik bir tepkimeye kofaktör olarak etki edebildikleri gibi, organizmada belirli bir miktarda bulunması gereken vitamin ve hormonların yapılarında da bulunabilirler, buna rağmen belirli bir derişimden (1-10 ppm: part per million/ milyonda bir) sonra toksik bir etkiye sahiptirler (Fe, Cu, Zn, Ni ve Se). Hg, Cd ve Pb gibi yaşamsal olmayan ağır metallerde ise toksik etki başlangıç derişimlerinden itibaren başlar ve çok düşük derişimlerde dahi fizyolojik yapıyı olumsuz etkileyerek, sağlık problemlerine sebep olabilmektedirler (Özbolet ve Tuli, 2016).

Ağır metaller, yüksek oranda kalıcıdır ve yok edilemezler, bu nedenle besin zincirindeki biyo-konsantrasyonları, biyo-akümüasyonu ve biyo-dejenerasyonları canlılar için son derece tehlikelidir (Deepmala ve diğerleri, 2013).

Doğada ağır metallerle kirlenme kaynakları, doğal ve antropojenik faaliyetlerden kaynaklanabilir. Ağır metallerin en önemli doğal kaynakları, rüzgârla taşınan tozlar, volkanojenik parçacıklar, orman yangınları, bitki örtüsü ve metallerin minerallerini içerir

(Al-Attar, 2011a; Gautam, Gautam, Banerjee, Chattopadhyaya, Pandey, 2016:101). Ağır metaller, yer kabuğunun her yerinde doğal olarak bulunan elementler olmasına rağmen, çevre kirliliği, insan maruziyeti, madencilik ve ergitme işlemleri, endüstriyel üretim ve kullanım gibi antropojenik faaliyetlerden, metallerin ve metal içeren bileşiklerin evsel ve tarımsal kullanımından kaynaklanmaktadır (Tchounwou, Yedjou, Patlolla, Sutton, 2012).

Ağır metallerin çevreye yayılmalarında, çimento ve cam üretim fabrikaları, demir çelik sanayi, termik santraller, çöp ve atık çamur yakma tesisleri en önemli etkiye sahip endüstriyel faaliyetlerdir (Kahvecioğlu, Kartal, Güven, Timur, 2003). Bu endüstriyel kaynaklara ek olarak, seramik, tekstil, matbaacılık ve fotoğrafçılık faaliyetleri, kimya, boya, otomotiv ve elektrik-elektronik endüstrileri de ağır metal kirliliğine olumsuz katkı sağlarlar. Ayrıca motorlu taşıtların egzozundan çıkan gazlar, atık pil ve bataryalar, maden ve maden işletmeleri, volkanik faaliyetler, kentsel atıklar, tarımsal gübre ve ilaçlar da yine ağır metal kirliliğinde doğrudan etkilidirler (Sağlam ve Cihangir, 1995). Çevresel kontaminasyonun sebepleri ayrıca, metal korozyonu, atmosferik çökeltme, metal iyonlarının toprak erozyonu ile taşınması, ağır metallerin yıkanması, tortu süspansiyonu ve su kaynaklarından toprağa ve yer altı sularına metal bulaşması da olabilir (Tchounwou ve diğerleri, 2012). Ağır metal kirliliğinin kaynakları Şekil 1.1’de özetlenmiştir.



Şekil 1.1. Ağır metal kirliliğinin kaynakları

Ağır metaller havada asılı halde de bulunabilirler. Bunlar farklı etkenlerle karaya, oradan da bitkilere ve besin zincirine dâhil olarak hayvan ve insanlara kadar ulaşabilirler. Ayrıca havada aerosol ya da toz halinde bulunan ağır metaller solunum yoluyla da vücuda girebilirler. Ağır metaller, endüstriyel kaynaklı atık suların içme suyu kaynaklarına karışması veya ağır metallerle kontamine olan partiküllerin tozlaşması şeklinde de hayvan ve insanlara etki edebilirler (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Ağır metaller, kontamine gıdalar vasıtasıyla sindirim yolundan, ağır metal içeren tozların ağız ve burundan solunmasıyla solunum yollarından ve dermal emilim yoluyla insan bünyesine dâhil olabilecekleri ve bunun sonucunda da insan sağlığının önemli risklerle karşılaşabileceği tespit edilmiştir (Hong, Cho, Park, Kim, Park, 2013; Wang, Zhang, Zhao, Cai, 2018). Ağır metaller, organizmaya her ne kadar çok düşük miktarlarda girmiş olsa da, metabolizmadan atılmaları çok yavaş olduğu için zamanla birikirler ve yaşamsal tehlike arz

etmeye başlarlar. Organizmaya giriş şekilleri, birikime uğradıkları dokunun türüne etki eder, ayrıca oluşan toksik etkileri de yönlendirir (Özbolet ve Tuli, 2016).

Ağır metaller için özel üretim yollarına ihtiyaç duyulmaz, birçok fiziksel ve kimyasal prosedür sonrasında atık olarak doğaya salınırlar, bununla beraber biyolojik olarak stabil olan son derece zehirli non-esansiyel çevresel elementlerdir. Endüstriyel faaliyetler sonucu ağır metaller ile kirlenmiş hava, su, toprak ve yiyecekler de dâhil olmak üzere çok sayıda kaynak ile olan uzun süreli temaslar, ksenobiyotik metabolizma sistemleri de dahil olmak üzere kalıcı biyolojik sorunlara sebep olmaktadır (Korashy ve El-Kadi, 2008).

Metaller, diğer toksik maddelerden farklı olarak, insanlar tarafından üretilmedikleri ve yok edilmedikleri için farklıdır. İnsanlar, binlerce yıldır birçok farklı alanda ağır metalleri kullanmışlardır. Bu kullanım, en az iki temel yolla sağlık üzerinde etkili olmaktadır; ilki, çevrenin etken olduğu taşımacılık yoluyla, yani hava, su, toprak ve gıdaya insan veya antropojenik katkılardan dolayı ve ikincisi ise elementin türünü veya biyokimyasal biçimini değiştirmek suretiyledir. Ağır metallerin sağlık açısından bazı olumsuz etkileri uzun zamandır bilinmesine rağmen, bu elementlere maruz kalmanın önüne geçilememektedir, dahası, dünyada emisyonla mücadelede yol katetmiş ülkelerde ve özellikle de az gelişmiş ülkelerde, ağır metallerle kalınan maruziyetler artmaktadır (Castro-González ve Méndez-Armenta, 2008).

Ağır metallerin, organizmalar üzerinde toksik etkiler gösterdiği kabul edilir (Krocova, Macela, Kroca, Hernychova, 2000). Vücuttan atılamamaları ve çeşitli dokularda olan (yağ dokusu, kemik vb.) birikme eğilimleri, ağır metallerin en önemli özellikleri arasındadır. Metal konsantrasyonları belli bir eşik değeri aştığı andan itibaren vücuda zararlı etkileri ortaya çıkar (Bakar ve Baba, 2009).

Ağır metallerin başta kanser olmak üzere çeşitli ciddi hastalıklara sebep olmasında, maruz kalınan dozun, kişinin bağışıklık direnci ve genel sağlık durumunun, yaşının, beslenme düzeyi ve genetik yatkınlıklarının etkileri vardır. Ağır metallerin toksisite dereceleri; metalin derişimine, kimyasal formuna (metal, iyon, organik bileşik, vs.), vücuda alınma yoluna, bireylere, etki sürelerine, bulunduğu yerlere bağlı olarak değişmektedir (Seven, Can, Darende, Ocak, 2018). Hücre içinde gerçekleşen metabolik faaliyetlerde meydana gelen bozukluklar, vücutta oluşturdukları toksisitenin temel nedenidir (Özbolet ve Tuli, 2016).

Ağır metal kontaminasyonu, özellikle enzim ve vücuttaki metabolizma olmak üzere çoklu biyolojik sistemlere olan olumsuz etkilerinden dolayı yaygın bir çevresel problemdir. Mevcut bilgiler, çevrede bulunan ağır metal konsantrasyonlarının, eser miktarlar da dâhil olmak üzere, insan dâhil tüm organizmalarda ciddi sorunlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Doğaya birçok kaynaktan üretilerek salınan ağır metallerin aynı zamanda yok edilememeleri ve kirlenmiş hava, su, toprak ve yiyecek dâhil olmak üzere çok sayıda yolla insanlara geçebilmeleri, ağır metallerin, Zehirli Maddeler ve Hastalık Sicili Ajansı (ATSDR) ve Kanada Çevre Koruma Yasası Sicilinde (CEPA) yer alan çevredeki en tehlikeli ve zehirli maddeler listesinde yüksek sıralarda yer almasını sağlar (Korashy ve El-Kadi, 2004).

Metaller, homeostaz, transport, bölümlendirme ve belirli hücre bileşenlerine bağlanma gibi kontrol mekanizmalarından kurtulabilir, böylece toksik ve hatta öldürücü etkileri olabilir. Ağır metaller, temel metallerle yer değiştirmek suretiyle hücresel işlemlerin bozulmasına neden olabilir (Jan ve diğerleri, 2015).

Serbest radikaller gibi yüksek derecede reaktif kimyasal madde üretme potansiyeline sahip olan ağır metallerin, sülfhidril protein gruplarının oksidasyonuna, protein tükenmesine, DNA hasarına, lipit peroksidasyonuna ve diğer birçok etkiye neden olduğu bilinmektedir (Sharma, Singh, Siddiqi, 2014).

Oksidatif stres ve değişen fizyolojik ve biyokimyasal özellikler, metal toksisitesinde en önemli etki mekanizması olarak kabul edilir. Etkili çevresel kirlenici olan bu metaller, düşük konsantrasyonlarda bile zehirlidir ve hücresel hasarlara yol açan reaktif radikaller oluşturabilirler (Nwokocha ve diğerleri, 2012).

Ağır metallerin yaşam sistemleri üzerindeki toksik etkileri, bağışıklık sistemi işlev bozukluğu, canlı organizmaların ölümü, her türden kanser ve oksidatif stresin indüklenmesi v.b. olarak bahsedilebilir. Bu olumsuz etkiler nedeniyle, ağır metallere maruz kalma konusundaki çalışmalar çok önemlidir (Cobbina ve diğerleri, 2015).

Ağır metal içeren bileşiklere maruz kalmanın, insana ve çeşitli hayvanlara toksik, mutajenik, teratojenik ve kanserojen etkileri olduğu bilinmektedir (Garcia-Nino ve Pedraza-Chaverri, 2014). Kurşun, arsenik, cıva, kadmiyum, krom gibi ağır metallere aşırı maruz kalmak, insan

sağlığını olumsuz etkiler, kardiyovasküler hastalıklar, gelişimsel anormallikler, nörolojik ve nörodavranışsal bozukluklar, diyabet, işitme kaybı, hematolojik ve immünolojik bozukluklar ve çeşitli kanser tipleri de dâhil olmak üzere ciddi bir halk sağlığı problemine sebep olabilirler (Bhargava, Gupta, Vats, Goel, 2017).

Bir ağır metal olan kadmiyum, kanserojen ve güçlü bir nefrotoksindir. Bu ağır metal ile yapılan bir çalışma, vitamin E ve beta-karoteninin tek başına veya kadmiyum klorür ($CdCl_2$) toksisitesine karşı kombinasyon halinde potansiyel koruyucu etkilerini araştırmak üzere gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlarla, $CdCl_2$ 'nin önemli ölçüde plazma, karaciğer ve beyinde serbest radikaller oluşturduğunu göstermişlerdir. Glutasyon S-transferaz (GST), alkalin fosfataz (ALP) (plazma ve karaciğer), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) (karaciğer) aktivitelerinin $CdCl_2$ uygulamasına bağlı olarak önemli ölçüde azalırken, AST ve ALT aktivitelerinin, glukoz, üre, kreatinin ve bilirubin seviyelerinin de plazmada arttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak, tek başına E vitamini, beta-karoten ve/veya $CdCl_2$ 'nin zararlı etkilerinin azaltılmasında kombinasyonun daha yararlı etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (El-Demerdash, Yousef, Kedwany, Baghdadi, 2004).

Ağır metaller arasında yer alan cıva (Hg), çevremizdeki en zehirli ağır metallere biridir (Castro-González ve Méndez-Armenta, 2008; Gao ve diğerleri, 2010). Cıva, oda sıcaklığı ve 1 atm basınç altında sıvı olan tek özel metalik elementtir (Dias ve diğerleri, 2016). Çok eski çağlardan beridir insanoğlu tarafından bilinen (Güven, Kahvecioğlu, Kartal, Timur, 2004), sembolü latince sıvı akışkan gümüş anlamında olan “hydragyros” sözcüğünden türetilen cıva, periyodik cetvelde 2B grubunda yer alır ve atom numarası 80’dir (Özbolat ve Tuli, 2016).

Cıva (Hg), doğal olarak oluşan bir metaldir (Fretham, Martinez-Finley, Aschner, 2015:237). Mesleki veya çevresel kaynaklardan meydana gelen cıva, farklı endüstriyel ortamlarda, havada, içme suyu ve yiyeceklerde mevcut olup, potansiyel olarak tüm insan popülasyonunun sürekli olarak maruz kalmasına neden olan, insanlarda ve diğer organizmalarda zehirli olduğu bilinen ağır metallere biridir (Papp, Nagymajte’nyi, Veze’r, 2005).

Cıva kirliliğinin doğal kaynakları, ayrışma, çözünme ve biyolojik süreçleri içermektedir (Das, Raj, Mangwani, Dash, Chakraborty, 2014:26). Cıvanın en önemli doğal kaynakları

arasında, volkanik aktiviteler, orman yangınları, suların ayrışması ve hareket etmesi ve çeşitli biyolojik aktiviteler gibi sayısız süreç sayılabilir (Fretham ve diğerleri, 2015; Karapehlivan ve diğerleri, 2014). Antropojenik kaynaklar ise, endüstri, odontoloji, farmakoloji, birincil altın madenciliği ve tarım gibi farklı alanlarda çok sayıda uygulamayı içerir (Crespo-López ve diğerleri, 2009). Bu kaynaklardan bazıları ise, klor ve kostik soda üretimi, farmasötikler, ayna kaplamaları, cıva lambaları ve bazı fungusitler (Das ve diğerleri, 2014:27), kömür ve fosil yakıtların yakılması, madencilik, kıymetli metal arıtımı ve elektrik, otomotiv parça üretimi ve kimyasal işleme (Fretham ve diğerleri, 2015), metal eritme, kömür üretimi, kömürle çalışan elektrik santralleri, kağıt/kağıt hamuru üretimi, konut ısıtma sistemleri, atık bertaraf/yakma tesisleri ve kimyasal sentez/kullanım (Holmes, James, Levy, 2009), kloralkali endüstrisi, tarım, dişçilik, hastaneler, araştırma laboratuvarları, boyalar, ölçme cihazları ve dezenfektanlar (Khan ve diğerleri, 2004), tıpta ise terapötik olarak katartik, diüretik, anti inflamatuvar ve dental amalgam (Deepmala ve diğerleri, 2013) olarak sıralanabilir.

Cıva bileşiklerinin çok yönlülüğü, çeşitli endüstri alanlarında sayısız uygulamada kullanılmasını açıklamaktadır. Bu metalin artan kullanımı, çevre kirliliği ve zehirlenmenin önemli bir artışına yol açmıştır bu da uluslararası kuruluşları kaygılandırmaktadır (Crespo-López ve diğerleri, 2009). Dolayısıyla, dünya çapındaki yönetmelikler, Hg kaynağı olan emisyonlar üzerinde ciddi kontroller uygulamasalar da, tüm insanlar günlük yaşamlarında inhalasyon, sindirim veya dermal temas yoluyla Hg'ye maruz kalmaktadırlar (Rodrigues ve diğerleri, 2014).

Metaller arasında, cıva, çevrede çeşitli fiziksel ve kimyasal formlarda bulunmasıyla benzersizdir (Zalups, 2000). Bir dizi karmaşık kimyasal dönüşümler, çevrede Hg döngüsünün, üç oksidasyon durumuna izin verir (Castro-González ve Méndez-Armenta, 2008). Cıvanın biyolojik ve toksikolojik etkileri bu üç temel kimyasal formuyla ilişkilidir. Bunlar;

1. Elementel cıva buharı
 2. İnorganik cıva tuzları (Hg_2^{+2} , Hg^{+2})
 3. Organik cıva bileşikleri,
- şeklinde sıralanır (Baş ve Demet, 1992).

Cıva, en yaygın ve tehlikeli ayrıca organlara özgü olan bir çevresel kirleticidir (Aleo ve diğerleri, 2002). Bu bağlamda Hg, her biri hedef organlar için spesifik özelliklere sahip olan çok çeşitli fiziksel ve kimyasal formlarda bulunur (Merzoug ve diğerleri, 2009). Bu türlerin her biri, çeşitli faktörlere (kimyasal formları, maruziyet düzeyi, süresi ve maruz kalma yolu) bağlı olarak bir dizi doku ve organda toksik etkilere neden olur (Aleo ve diğerleri, 2002).

Cıvanın insan ve hayvanların çeşitli organlarında kazayla veya mesleki maruziyetle hasara neden olabileceği bilinmektedir. İnsanlar kontamine su ve yiyeceklerle cıvaya maruz kalabilirler (Magos ve Clarkson, 2006). Cıva zehirlenmesi, çeşitli türlerinin yutulması, inhalasyonu, enjeksiyonu veya dermal emiliminden sonra oluşabilir (Tegzes, 2013:631). Hg vücuda girdiğinde, hemoglobine ve plazma proteinlerine (örn., Albümin) bağlanarak dolaşımdaki dokulara dağıtılır (Lin ve diğerleri, 2014). Vücuda giren cıvanın büyük bir kısmı böbrek, beyin ve karaciğerde birikir. Cıva emildikten sonra çok düşük bir atılım oranına sahiptir (Tchounwou ve diğerleri, 2012). Cıvanın eliminasyonu idrar, dışkı veya ekshalasyon yoluyla ya da tükürük, lakrimal ve ter bezleri gibi diğer bazı küçük yollarla da gerçekleştirilir (Berlin, Zalups, Fowler, 2015: 1035; Grover, Banu, Devi, Begum, 2001; Holmes ve diğerleri, 2009).

Cıva (Hg), farklı kimyasal formlarına bağlı olarak (García-Sevillano, Rodríguez-Moro, García-Barrera, Navarro, Gómez-Ariza, 2015), hem ökaryotik hem de prokaryotik hücrelerde oldukça toksik etkilere neden olur (Rozgaj, Kasuba, Blanusa, 2005). Cıva toksisitesi, proteinlerin sülfhidril-sistein grupları ile kararlı kompleksler oluşturma kabiliyetine, dolayısıyla proteinlere ve aynı zamanda tiyol ile ilişkili enzimlere zarar verebilmesinden kaynaklanmaktadır. En güçlü tiyol bağlayıcı ajanlardan biri olan cıva iyonunun, hücre içindeki reaktif oksijen türlerini (ROT) arttırdığı ve doku hasarıyla sonuçlanan oksidatif stresi indüklediği bilinmektedir (Agarwal, Goel, Chandra, Behari, 2010). Ayrıca, oksidatif stresi gösteren yüksek ROT düzeylerinin, artmış malondialdehit (MDA) seviyeleri ile gösterilebilecek lipid peroksidasyonunu indüklediği bilinmektedir (Karapehlivan ve diğerleri, 2014). Sonuç olarak, cıva, çeşitli enzimlerin, yapısal proteinlerin, taşıyıcı proteinlerin inaktivasyonuna ve merkaptürlerin oluşumuyla hücre zarının geçirgenliğinin değiştirilmesine neden olabilir (Gupta, 2012: 539).

Cıva ve bileşiklerinin, kan-beyin bariyeri ve plasenta gibi biyolojik membranları geçme kabiliyeti, bu bileşikleri önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir (Branco, Godinho-

Santos, Gonçalves, Lu, Holmgren, 2014). Cıvaya maruz kalınmasının hepatik, renal, nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik, pulmoner, immünolojik, dermatolojik, embriyonik ve üreme sistemini içeren farklı biyolojik sistemlerde toksisiteye neden olduğu ifade edilmektedir (Azevedo, Neto, Stefanon, Vassallo, 2011; Rice, Walker Jr, Wu, Gillette, Blough, 2014). Cıva zehirlenmesi ölüm, zek  geriliği, dizartri, körlük, nörolojik defisitler, işitme kaybı, gelişimsel bozukluklar ve anormal kas tonusu ile sonuçlanabilir (Rice ve diğerleri, 2014).

Cıva; klor, sülfür ve oksijen ile birleŐtiėinde ise inorganik cıva bileşikleri oluşmaktadır. İnorganik cıva bileşikleri, cıva tuzları olarak adlandırılmaktadır. İnorganik cıva, hem doğal kaynaklardan hem de insan aktivitelerinden türetilen, dolayısıyla mesleki ve çevresel ortamlarda, cıvanın karşılaşılan en yaygın formu olan (Carranza-Rosales, Salvador, Sepulveda-Saavedra, Cruz-Vega, Gandolfi, 2005) ve yüksek oranda toksik bir bileşik olarak kabul edilen tehlikeli çevresel kirleticilerden biridir (Bando, Reus, Andres, Cascales, 2005). İnorganik cıvanın doğada bulunan iki tuz formu, merk rik (divalan) ve merk r zd r (monovalan). Merk rik cıva, tuz formları arasında en çok bilineni olup, suda  z n rl ğinin daha yüksek olması sebebiyle daha toksiktir (Özbolat ve Tuli, 2016).

İnorganik cıvaların emilimi,  z n rl ğine bağlıdır, çünkü çözünür inorganik bileŐikler, ağızdan yeterince emilir ve ciddi zehirlenmelere neden olabilir. İnorganik cıva ayrıca, inhalasyondan sonra akciğerler tarafından ve deri yoluyla emilebilir (Tegzes, 2013:631). İnorganik cıva bileşikleri, yutulduğunda gastrointestinal sistemden % 10-40 oranında emilir, farklı organlara dağıtılır (Gupta, 2012:538). İnorganik cıva, plazmadaki proteinlerle birleŐir veya kırmızı kan hücrelerine girer. Beyin veya fetüse kolaylıkla geçemez, ancak diğer vücut organlarına girebilir (El-Shenawy ve Hassan, 2008). Bu bileŐikler kan-beyin bariyerini veya plasenta bariyerini kolaylıkla geçemez. İnorganik cıva, idrar ve dışkı ile atılır ve sadece fark edilebilir seviyelerde süte geçer (Gupta, 2012:538). İnorganik cıvanın ortalama vücut yarı ömrü yaklaşık 40 gündür (Rice ve diğerleri, 2014). İnorganik cıva, öncelikle böbrekte ve bunu takiben karaciğerde birirmektedir (Syversen ve Kaur, 2012).

Cıva klorid ($HgCl_2$), en zehirli cıva türlerinden biridir (Aslantürk, Uzunhisarcıklı, Kalender, Demir, 2014). Günümüzde yüzlerce uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (Einollahi, Abbasi, Dashti, Vaezzadeh, 2006). Endüstriyel işlem ve belediye atıklarının yakılması ile yılda tonlarca cıva klorid ($HgCl_2$) atmosfere salınır (Boujbiha ve diğerleri, 2009). Cıva

klorid, tarımda bir mantar ilacı olarak, topikal bir antiseptik ve dezenfektan olarak ve diğer cıva bileşiklerinin üretiminde bir ara madde olarak kimya alanında kullanılmaktadır (Pandey ve diğerleri, 2005). Ahşap ve anatomik numuneler, embalming solüsyonları, dezenfektanlar, fotografik yoğunlaştırıcılar, deri tabaklama, tohum muameleleri, organik sentezler için analitik reaktifler ve diğer cıva içeren bileşiklerin üretimi için koruyucularda kullanılır. Cıva klorid içeren farmasötik maddeler, aynı zamanda, topikal antiseptikler ve dezenfektanlar olarak terapötik olarak da kullanılmıştır (Vaidya ve Mehendale, 2005:33). Ayrıca inorganik cıva, dental amalgam, kozmetik, ilaç, fungusit/pestisitler, bataryalar, elektrik ekipmanları ve klor üretiminde geniş bir ürün yelpazesinde bulunur (Joshi ve diğerleri, 2014). Belirli tipte pillerde yaygın olarak kullanılmaktadır ve floresan ampullerin ve termometrelerin temel bileşeni olmaya devam etmektedir (Agarwal ve Behari, 2007).

Cıva klorid, proteinlerle ve enzimlerin sülfidril gruplarıyla doğrudan etkileşime girerek, enzimatik aktiviteyi etkileyen çeşitli mekanizmalarla hücrelere zarar verebilen oldukça reaktif bir bileşiktir. Hg^{2+} 'nın aminoasitler ve proteinler için dikkate değer afinitesi, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel anormalliklere neden olabilir (Einollahi ve diğerleri, 2006). Cıva kloridin, dokularda lipit peroksidasyonuna neden olan H_2O_2 gibi birçok endojen oksidan üretimini arttırdığı da bilinmektedir (Agarwal ve diğerleri, 2010).

Cıva klorid, en zehirli cıva formlarından biridir, çünkü proteinler ile kolaylıkla organik cıva komplekslerini oluşturur (Boujbiha ve diğerleri, 2009). Ayrıca, bu bileşiğin fareler ve sıçanlar gibi bilinen birçok hayvanın organlarına zarar verebileceği gösterilmiştir (Fiuza ve diğerleri, 2015). Cıva kloridin hepatotoksik (Su ve diğerleri, 2008), nörotoksik (Franco ve diğerleri, 2007; Rao, Purohit, Patel, 2010), nefrotoksik (Ahn, Song, Kim, Kim, 2002), hematotoksik (Brandão, Borges, Oliveira, Rocha, Noueira, 2008), genotoksik (Rozgaj ve diğerleri, 2005), immünolojik (Kim ve Sharma, 2004), kardiyotoksik (Moreira-Rodrigues ve diğerleri, 2010), ayrıca solunum (Çelikoğlu, Aslantürk, Kalender, 2015) ve üreme sistemi (Rao ve Gangadharan, 2008) üzerine etkileri olduğu da iyi bilinmektedir.

Cıvanın hem akut hem de kronik zehirlenmeyle ilişkili olduğu bilinmektedir. 36 yaşında bir erkek, cıva kloridi kasıtlı olarak yutmuş ve 24 saat içinde ölümü gerçekleştirmiştir. Toksikolojik analizde, cıva kan konsantrasyonu 25,5 mg/L olarak ölçülmüştür. Bildirilen ölümcül seviyelere göre çok daha yüksek bir orandadır. Akut cıva zehirlenmesi ağız, mide ve bağırsakta ülserasyona neden olabilmektedir (Iino, O'Donnell, Burke, 2009).

Cıva bileşiklerinin gözde birikerek çeşitli görme bozukluklarına neden olabileceği bilinmektedir ve retinal pigment epitel hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada cıva uygulaması ile glutamat alımının azaldığı ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun arttığı belirtilmiştir (Toimela ve Tähti, 2001).

Metallerin neden olduğu hücre redoks durum değişikliklerinin, genotoksik ve/veya kanserojen etkilerle doğrudan ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Grotto ve diğerleri, 2011). Cıva, yüksek toksisitesi ve biyoakümülatif özellikleri ile genetik değişiklikler veya mutagenез dahil olmak üzere biyota üzerinde birçok zararlı etkiye neden olmaktadır (Sura, Bronowicka-Adamska, Furtak, Wróbel, 2011). Cıvanın iki formu olan cıva klorid ve metilcıvanın insan karaciğer hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve DNA hasarı ile oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (Barcelos ve diğerleri, 2011). Cıva kloridin mutajenik aktiviteye sahip olduğu insan lökosit hücre kültüründe yapılan çalışma ile gösterilmiştir (Rao, Chinoy, Suthar, Rajvanshi, 2001).

Cıva bileşiklerinin otoimmün hastalıklara yol açan bağışıklık aktivasyonuna neden olabileceği kabul edilmektedir. Abdalla ve diğerleri, insan lökositleri üzerinde metil cıva (MeHg) ile indüklenen sitotoksik etkiyi incelediklerinde, metil cıvanın lökosit canlılığını önemli ölçüde azalttığını ve lenfosit çoğalması ve farklılaşmasıyla ilişkili enzim olan adozin deaminaz (ADA) aktivitesini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir (Abdalla ve diğerleri, 2010). Cıva, bağışıklık sistemi hücrelerinin apoptozunu tetikleyerek immün sistemin disfonksiyonuna sebep olmuştur (Ben-Ozer ve diğerleri, 2000; Dieter ve diğerleri, 1983).

Cıva kloridin insan eritrositleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, cıvanın SOD, CAT ve GPx aktivitesinde azalmaya ve MDA miktarında artışa neden olduğu belirtilmiştir (Durak, Kalender, Uzun, Demir, Kalender, 2010).

Grotto ve diğerleri, bir ay süreyle 140 mg/kg uyguladıkları metil cıvanın ratlarda SOD, CAT, GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya ve karaciğer, böbrek, beyin ve kalp dokularında lökosit infiltrasyonuna neden olduğunu belirlemişlerdir (Grotto ve diğerleri, 2011).

İnorganik cıva büyük miktarlarda yutulursa, böbreklere zarar verebilmektedir (Gupta, 2012:540). Tek doz cıva klorid maruziyetinden 24 saat sonra oksidatif stresin neden olduğu renal tübüler ve mitokondriyal hasar saptanmıştır (Stacchiotti ve diğerleri, 2011). Cıva klorid ile yapılan bir çalışmada, tavşanlarda subkutan olarak tek doz uygulandığında renal LPO ve LDH seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (Ahn ve diğerleri, 2002).

Pal ve Ghosh yaptıkları çalışmada, metil cıva klorid (MeHgCl) uyguladıkları ratlarda kontrol ile karşılaştırıldığında karaciğer ve böbrek dokularında CAT, SOD, GPx aktivitelerinin ve GSH seviyesinin azaldığını, lipid peroksidasyonunun arttığını, AST ve ALT aktivitelerinin arttığını ve total proteinin azaldığını gözlemişlerdir. Karaciğerde disorganizasyon, sinüzoidal konjesyon ile birlikte böbrekte glomerul atrofisi, renal tübüllerde dejenerasyon ve nekrobiyoz vurgulanmıştır (Pal ve Ghosh, 2012).

Ağır metal toksisitesi ayrıca hayvanlarda kalp hastalığını da teşvik eder ve ölümlerin önde gelen nedenidir. Cıva kloridin kardiyotoksisitesi üzerine yapılmış olan bir çalışmada, dişi ratlarda total kolesterol seviyesinde artış gözlenmiştir (Vijayakumar, Jagadeesan, Bharathi, 2014). Yapılan başka bir çalışmada ise cıva kloridin farelerde kardiyotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (Amara, Elshenawy, Abdelrady, El-Kadi, 2014).

İntraperitoneal enjeksiyon ile Wistar albino ratlara 5 mg/kg cıva klorid muamelesi yapan araştırmacılar, cıvanın ratların aort ve kalp dokusunda serum ve doku örneklerinde GSH seviyesini azaltarak ve MDA seviyesini, tromboplastik aktivitesini, serum LDH seviyesini arttırarak oksidatif doku hasarına neden olduğunu göstermişlerdir (Tunali-Akbay, Sener, Salvarli, Sehirli, Yarat, 2007).

Cıva kloridin toksik etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, insan bronşiyal epitel hücreleri kültüründe cıvanın hücre ölümüne, ayrıca sitozolik kaspas-3 aktivasyonuna yol açtığı gözlenmiştir (Park ve Park, 2007).

Kumagai ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, cıva kloridin farelerde beyin Mn-SOD seviyesinde önemli artışa neden olduğu ve bu artışın inflamasyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Cıva bileşiklerinin doku hasarı etkisiyle sonuçlanan oksidatif stresi indüklediği kabul edilmektedir (Kumagai ve diğerleri, 1997). Sadeq ve diğerleri yaptıkları çalışmada,

cıva klorid maruziyetinin hipokampus üzerinde dejeneratif etkileri olduğu ve ayrıca hafıza ve öğrenme bozukluklarına neden olduğu sonucuna varmışlardır (Sadeeq ve diğerleri, 2013).

Cıvanın üreme sistemi ve gelişimi üzerine toksik etkilerinin olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Dişi ratlarda cıva klorid uygulamasının progesteron seviyesini düşürerek, Luteinleştirici hormon (LH) seviyesini artırarak üreme sistemini etkilediği gözlenmiştir (Heath, Abdelmageed, Braden, Nichols, Steffy, 2009). Farelerin üreme performansı üzerine HgCl₂'in etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada hem erkek hem de dişi farelerin hayatta kalma ve fertilité indekslerinin azaldığını ve dişi farelerin ovaryumlarının ağırlıklarının kontrol grubundan oldukça farklı olduğunu tespit etmişlerdir (Khan ve diğerleri, 2004). Cıva kloridin (HgCl₂) erkek üreme organlarını etkilediği ve oksidatif stresin hipospermatogenez ve erkek infertilitesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu kapsamda yapılan bir çalışma ile cıva, testislerde lipit peroksidasyonu artışına ve antioksidan enzim aktivitelerinde (SOD, CAT, GPx) azalmaya neden olmuştur (Boujbiha ve diğerleri, 2011).

Cıva, kadmiyum ve kurşun gibi maddelerin bazıları, kan-plasenta bariyerini geçerek fetal gelişmeyi etkilemektedir (Oliveira, Oliveira, Ineu, Moraes-Silva, Pereira, 2012). Cıva ve bileşikleri yüksek oranda lipofiliktir ve kolayca kan-beyin ve plasenta bariyerini geçer. Hem insan çalışmalarında hem de hayvan deneylerinde, inorganik cıvanın kan-beyin bariyerini ve plasenta bariyerini geçtiği görülmüştür (Das ve diğerleri, 2014:36). Ancak bazı çalışmalarda ise cıvanın, kan-beyin bariyerini veya plasenta bariyerini kolayca geçemeyeceği, bununla birlikte, plasenta, fetal membranlar ve amniyotik sıvıda birikeceği bildirilmiştir (Berlin ve diğerleri, 2015:1035). Bu bağlamda yapılan bir çalışmada, Oliveira ve diğerleri, gebe sıçanlara düşük ve yüksek doz cıva klorid uygulaması yaptıklarında sadece yüksek dozun (50 µg Hg⁺²/mL) kan-plasenta bariyerini geçmek için yeterli olduğunu tespit etmişlerdir (Oliveira ve diğerleri, 2012).

Çevreyi kirleten ve halk sağlığına zarar veren tüm ağır metallerin başında, kurşun (Pb) önemli bir yer teşkil etmektedir (Sharma, Kansal, Sharma, 2010b). Kurşun, dünyada doğal olarak meydana gelen, düşük erime noktasına sahip, mavimsi-gri bir ağır metaldir (Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], 2007). Kurşun, periyodik tablonun IVA grubunda yer alır, 207,2 atomik ağırlığa sahiptir (Castro-González ve Méndez-Armenta, 2008). Vücut için hiçbir fonksiyonu olmayan kurşun, vücutta biriken toksik bir

elementtir (Özkan, Taşpınar, Yeşilkaya, 2018). Kurşun, kimyasal veya biyolojik iyileştirme işlemleriyle zararsız hale getirilemediğinden (Liu, Ma, Sun, 2010; 2012) uzun ömürlü ve kalıcı bir çevresel toksik olarak kabul edilmektedir. Bilinen geniş kapsamlı toksikolojik etki spektrumu, tüm dünyadaki insan popülasyonuna ilişkin önemli riskleriyle birlikte, ciddi bir halk sağlığı sorununa yol açmaktadır (Ademuyiwa, Agarwal, Chandra, Behari, 2009).

İnsan faaliyetleri ile biyosferdeki miktarı önemli ölçüde artan kurşun, günümüzden 4000-5000 yıl önce, gümüş üretimi sırasında yan ürün olarak antik uygarlıklar tarafından keşfedilmiş ve o günden günümüze üretimi ve kullanım sahası giderek artış göstermiştir. Kurşun, atmosfere metalik halde veya bileşikleri haliyle yayılır ve her iki formuyla da toksik özellik gösterdiği için (çalışma ortamında izin verilen sınır $0,1 \text{ mg/m}^3$) çevresel kirliliğe sebep olan en önemli ağır metaldir. Benzine katkı maddesi olarak 1920'lerde katılmaya başlanan kurşun bileşikleri (kurşuntetraetil $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$), benzinin çok yoğun kullanımından dolayı ekolojik sisteme yayılmaya başlamıştır (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Kurşun, işlenebilirliği, korozyona karşı direnci ve düşük erime noktası gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle endüstride ve yaşamda yaygın olarak kullanılmaktadır (El-Nekeety, El-Kady, Soliman, Hassan, Abdel-Wahhab, 2009). Kurşun, çevrede doğal olarak ortaya çıkmasına rağmen, fosil yakıtların yakılması, madenciliği ve üretimi gibi antropojenik faaliyetler, yüksek konsantrasyonların salınmasına neden olur. Çok farklı endüstriyel, tarımsal ve evsel uygulamalara sahiptir (Tchounwou ve diğerleri, 2012). Eski insanlar daha çok su boruları yapımında, astar boyalarında ve dekoratif objeleri süslemekte kullanmışlardır (Radad, Hassanein, Al-Shraim, Moldzio, Rausch, 2014). Kurşunun ciddi bir kullanım alanı vardır, bunlar; akü ve piller, petrol-boya sanayii, elektrik kabloları, seramiklerde kullanılan boyalar, plastiklerde kullanılan stabilizatörler, alaşımlar, cam ve insektisit sanayii ile boru ve kapların parlatılması şeklinde sıralanabilir (Vural, 1993). Ayrıca, kozmetik ürünlerinde, gübrelerde, kuyumculuk işlemlerinde altının geri kazanılmasında, otomobillerde (benzin ve akü), böcek ilaçlarında (insektisitler) ve sigarada kurşun bulunmaktadır (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003). Pb maruziyetinin mesleki kaynakları Pb madenciliği, sıhhi tesisat, kablo yapımı, Pb dökümü, baskı yapan dökümhaneler, otomobillerin montajı, otomobil onarımı, kaynak, Pb cam üfleme, seramik, cam yapımı ve Pb bataryaların imalatıdır (Grover ve diğerleri, 2010).

Her ne kadar son yirmi yılda kurşun emisyonları azalmış olsa da, halen suda, gıdada, tozda, toprakta ve üretilmiş kurşun ürünlerinde hala bulunabilen kalıcı bir metaldir (Carmona, Creusa, Marcos, 2011). Hem gelişmekte hem de sanayileşmekte olan ülkelerde ve bazı gelişmiş ülkelerde, hem mesleki hem de çevresel maruziyetin ön plana çıkması ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (Patkova ve diğerleri, 2012). Bununla birlikte, 20. yüzyılda kullanılan kurşun miktarı, önceki tüm dönemlerde toplam tüketimin çok üzerindedir (El-Nekeety ve diğerleri, 2009).

Kurşunun, inorganik ve organik olmak üzere iki formu bulunur (Örün ve Yalçın, 2011). Kurşun, bileşikleri oluşturmak için iki veya daha fazla başka elementle birlikte bulunur (Castro-González ve Méndez-Armenta, 2008). İnorganik kurşun, atmosferde partikül halinde bulunurken; organik kurşun uçucu özellikte olup, çoğunlukla içme sularına ve gıdalara karışarak kontaminasyona sebep olmaktadır (Özbolat ve Tuli, 2016). İnorganik bir kurşun bileşiği olan kurşun nitrat boyalarda, tekstil baskıda, oksitleyici, fotoğrafik hassaslaştırıcı, kimyasal reaktif, rodentisit, siyanür çözeltilerinden değerli metal geri kazanımı için ve kimyasal bir ara madde olarak, kibrit ve patlayıcılarda kullanılmaktadır (Jhonson, 1998).

Kurşun, tüm biyolojik sistemlere kontamine olmuş, gıda ve içme sularında, havada kurşun partikülleri halinde bulunan en tehlikeli ve kümülatif çevresel kirleticilerden biri olarak kabul edilir (Assi, Hezmee, Haron, Sabri, Rajion, 2016; Radad ve diğerleri, 2014). Kurşun, vücuda bağırsaklar (sindirim), akciğerler (inhalasyon) ve deri (adsorpsiyon) yoluyla girerek sağlığa zararlı etkilere neden olabilir (Pan, Wang, Al-Suwayeh, Chen, Fang, 2010). Absorpsiyondan sonra, çoğu kurşun eritrositlerde proteinlere bağlanır (Yuan ve diğerleri, 2014) ve kısa bir süre sonra "yumuşak dokulara" ve organlara (karaciğer, böbrekler, akciğerler, beyin, dalak, kaslar ve kalp gibi) gider. Birkaç hafta sonra, kurşunun çoğu kemiklere ve dişlere doğru hareket eder (Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], 2007). Bir kez emildiğinde, kurşun kemik, dişler, karaciğer, akciğer, böbrek, beyin ve dalakta yüksek konsantrasyonlarda birikir ve kan-beyin bariyeri ve plasentadan geçer (Gwaltney-Brant, 2013:1328; Şanlı, Hızıl, Albayrak, 2005). Emilen kurşun, idrar ve safra ile atılıma uğrarken az miktarda da ter, tükürük, saç, tırnak ve anne sütü ile de atılır (Özkan ve diğerleri, 2018). Kurşunun biyolojik yarı ömrü çocuklarda daha uzun olmakla beraber, kanda yaklaşık bir ay iken yumuşak dokularda 1-1,5 ay ve kemikte de bu süre 25-30 yıldır (Bal ve diğerleri, 2016).

Kurşunun patogenezi etkisi, enzimlerin aktivitesini doğrudan engellediği, önemli eser minerallerin emilimini rekabetçi bir şekilde inhibe ettiği, sülfidril proteinlerine bağlandığı (yapısal protein sentezini kesintiye uğratar), kalsiyum homeostazisini değiştirdiği ve antioksidan sülfidril rezervlerinin seviyesini düşürdüğü için multifaktöryeldir (Abdallah, El-Sayed, Abo-Salem, 2010). Kurşun toksisitesinin iki ayrı yolla serbest radikal hasarına neden olduğu ortaya çıkmıştır: (1) hidroperoksitler, tekli oksijen ve hidrojen peroksit dahil olmak üzere ROT üretimi ve (2) antioksidan rezervlerinin doğrudan tükenmesi (Sharma, Sharma, Kansal, 2010a). Kurşun, biyosentezdeki enzimlerin sülfidril gruplarıyla yarışır ve bu enzimleri inhibe ederek biyokimyasal değişikliklere yol açar (Şanlı ve diğerleri, 2005). Ayrıca, kalsiyumu taklit ederek hücre içi ve hücrelerarası sinyal iletimini zayıflatır ve kasların aktivitesinde değişikliklere yol açar (Gordon, Taylor, Bennett, 2002).

Kurşun maruziyeti sonucu, doza ve maruziyet süresine bağlı olarak sıklıkla baş ağrısı, uyuşukluk, abdominal ağrı ve kramp, kabızlık, anemi, davranış bozuklukları, böbrek hasarı, özellikle çocuklarda okul başarısında düşme ve IQ'da azalma meydana gelir (Bal ve diğerleri, 2016; Bradberry, 2012). Günümüzde kurşunun, küçük miktarlarının bile insan ve diğer organizmalara zararlı olduğu, kanser dahil olmak üzere geniş bir yelpazede davranışsal, biyokimyasal ve fizyolojik bozukluklara neden olduğu kabul edilmektedir (Masso'-Gonza'lez ve Antonio-Garci'a, 2009).

Küçük miktarlardaki kurşunun bile insanlara ve diğer organizmalara zararlı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Antonio-Garci'a ve Masso'-Gonzalez, 2008). Kurşun zehirlenmesi, çoklu organ sistemlerinin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerinde yer alır (Dehpour, Essalat, Ala, Ghazi-Khansari, Ghafourifar, 1999). Kurşunun hepatotoksik (Frag, Elhalwagy, Farid, 2010), nörotoksik (Bellinger, 2008; Patkova ve diğerleri, 2012), nefrotoksik (El-Shafai, Zohdy, El-Mulla, Hassan, Morad, 2011; Rastogi, 2008), hematotoksik (Patrick, 2006), immünolojik (Dietert, Lee, Hussain, Piepenbrink, 2004; Rosenberg, Fink, Salibian, 2007), kardiyotoksik (Altınfaat, Sulu, Uzun, Öztürkmen, 1997), ayrıca solunum (Hillam ve Ozkan, 1986) ve üreme sistemi (Özdemir ve Dursun, 2007) üzerine etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Kurşun nitrat memelilerde fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal bozukluklara yol açarak toksik etkiye neden olmaktadır (Lakshmi, Sudhakar, Aparna, 2013).

Kurşun, potansiyel bir kanserojen olarak kabul edilmektedir (Jarup, 2003). Kurşun maruziyetinin DNA'nın kimyasal yapısını bozduğu ve mutasyonlara, kromozom aberasyonlarına, kanser ve doğumsal kusurlara neden olduğu bilinmektedir (Johnson, 1998; Narayana ve Raghupathy, 2012). Mesleki yoldan kurşuna maruz kalan işçilerden alınan kan örneklerinde komet yöntemiyle DNA'da meydana gelen hasar incelenmiş ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir hasar meydana geldiği belirlenmiştir (Danadevi, Rozati, Banu, Rao, Grover, 2003).

Kurşun zehirlenmesi hem çocuklarda hem de yetişkinlerde çeşitli patolojik durumlardan sorumludur. Yapılan bir çalışmada, kurşun nitratın alveolar hücrelere uygulandıktan 3 saat sonra süperoksit üretimini artırdığı ve floresan boyama sonucunda DNA fragmentleri oluşturduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla, kurşun nitratın düşük konsantrasyonlarda bile apoptoze neden olarak toksisite oluşturduğu belirtilmiştir (Shabani ve Rabbani, 2000). Kurşunun karaciğerde DNA-protein kompleksinde değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (Rabbani-Chadegani, Abdosamadi, Fani, Mohammadian, 2009).

Mesleki yoldan kurşuna maruz kalan işçiler üzerinde yapılan çalışmada, bu işçilerden alınan kan örneklerinde sadece antioksidan enzim aktivitelerinde değil, aynı zamanda bu enzimlerin gen ekspresyonlarında doza bağlı değişiklikler olduğu saptanmıştır (Kasperczyk ve diğerleri, 2012).

Ratların üreme performansı üzerine kurşunun etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, spermin savunma kapasitesini azalttığı ve böylece ROT üretimini artırdığını, sperm hareketliliği ve sperm-oosit penetrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Hsu, Liu, Hsu, Chen, Guo, 1998).

Zhang ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada, 120 adet Kunming farelerine 10 gün boyunca 40 mg/kg kurşun asetat uygulamışlar ve kurşunun nefrositlerde apoptoza neden olduğu, antioksidan enzimlerden SOD ve GSH-Px'de azalmaya, MDA seviyesinde ise artışa yol açtığı gözlenmiştir (Zhang ve diğerleri, 2013a).

Farelerde kurşun alımının hematolojik parametreler üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin arttığı, ancak kurşun

konsantrasyonu arttıkça eritrosit sentezinin belirgin bir şekilde azaldığı gözlenmiştir (Iavicoli, Carelli, Stanek, Castellino, Calabrese, 2003).

Radad ve diğerleri (2014), 40 adet Sprague Dawley rata 0,5g/l konsantrasyonunda kurşun asetat uygulamışlar ve sonucunda ratların beyin kan damarlarının endotel zarlarında dejenerasyon, koroid pleksus kan damarlarında tıkanıklık, iskemik beyin enfarktüsü, nöronal dejenerasyon bulgularına rastlamışlardır.

Kurşun nitratla ilgili yapılan bir çalışmada, kurşunun ratlarda kalp enzimlerini artırarak ve patolojik değişiklikler meydana getirerek kardiyotoksositeye neden olduğu saptanmıştır (Ansari, Maayah, Bakheet, El-Kadi, Korashy, 2013).

Deri yolundan absorpsiyon kurşunun vücuda giriş yollarından birisidir. İki farklı kurşun formunun (kurşun nitrat ve kurşun asetat) farelerin derilerine uygulanarak yapılan bir deneyde, kurşunun deride inflamasyon ve nekroz gibi patolojik etkilere neden olduğu gözlenmiştir (Pan ve diğerleri, 2010).

Kimyasal karışımlara maruziyet, toksisitenin önemli ve yaygın belirteçidir. Hayvan çalışmalarının çoğunda tek bir metal yüksek konsantrasyonda kullanılmakta, ancak, çevrede, populasyon aynı anda birçoğuna maruz kalmaktadır ve böyle çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İnsanlar aynı anda bir tür kimyasaldan çok, düşük doz kimyasal kombinasyonlarına maruz kalmaktadır, çoklu metal maruziyetlerine ait çalışmalara ait veriler bu kapsamda oldukça sınırlıdır (Yuan ve diğerleri, 2014).

Kurşun ve cıva, yer kabuğunda doğal olarak bulunan ve yaygın olarak karşılaşılan çevresel kirleticilerdir (Brodkin ve diğerleri, 2007; Ewald ve Calabrese, 2001). Düşük maruziyet seviyelerinde bile toksisite oluşturabilen bu metalik elementler (cıva, arsenik ve kurşun) sistemik toksik maddeler olarak kabul edilir (Jan ve diğerleri, 2015).

Kurşun ve cıva gibi ağır metaller, insan sağlığına zararlı etkiler gösterirler, çünkü çevreye girdiklerinde ayrışmazlar (Meadows-Oliver, 2012). Kurşun ve cıva gibi ağır metaller, besin zincirinde birikme eğilimindedir (Garcia-Nino ve Pedraza-Chaverri, 2014). Bu metaller, çevre ve organizmalarda birikme kabiliyetleri nedeniyle düşük maruz kalma seviyelerinde bile birçok olumsuz sağlık etkisi yaratabilirler (Castan˜o ve diğerleri, 2012). Bu metallere

akut ve uzun süreli maruz kalma, insanlarda ve hayvanlarda, beyin, kan, karaciğer, kemik, üreme sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere birçok temel organı etkileyerek sağlığa ciddi zararlar verir (Stacchiotti ve diğerleri, 2009).

Kurşun ve cıva gibi ağır metallerin çevresel etkilerinin insan aktivitesinin bir sonucu olarak arttığı bildirilmektedir (Castan˜o ve diğerleri, 2012). Her iki metal de, herhangi bir fizyolojik fonksiyon olmaksızın, çeşitli organlarda ve dokularda ciddi yan etkilere neden olabilir (Matovic', Buha, Dukic'-C'osic', Bulat, 2015).

Cıva klorid ve kurşun nitrat kolayca beyin kan bariyerini ve plasentayı geçebilir (WHO, 1991). Birçok araştırmacı, cıva ve kurşunun oksidatif strese neden olduğunu ve ROT üretimini uyardığını bildirmiştir (Kalender, Uzun, Demir, Uzunhisarcıklı, Aslanturk, 2013; Kalender, Apaydın, Baş, Kalender, 2015). Yapılan çalışmalar, Hg (II) ve Pb (II)'nin oksidan/antioksidan hücre dengesi üzerinde farklı bir etkiye sahip olduğunu açıkça göstermektedir (Stacchiotti ve diğerleri, 2009).

Pb ve Hg'nin hücre canlılığı üzerindeki oksidatif stres ile birlikte kombine etkileri, farklı hücre dizilerinde sitotoksitede bir artışa yol açmıştır (Saıdi ve diğerleri, 2013).

Cıva uygulamasının çeşitli organlardaki diğer ağır metallerin dağılımını ve tutulmasını değiştirdiği bildirilmiştir (Amara ve diğerleri, 2014). Dört farklı düşük doz metal (kurşun, cıva, kadmiyum ve arsenik) ile yapılan bir çalışmada, düşük dozlarda bile toksik metallerin, esansiyel metallerin homeostazını bozduğu tespit edilmiştir (Cobbina ve diğerleri, 2015).

Wistar ratların beyin dokularında kurşun nitrat ve cıva kloridin etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada 28 gün boyunca kurşun nitrat (45 mg /kg v.a /gün 1/100 LD₅₀) ve cıva klorid (0,02 mg/kg v.a./gün) ve bunların kombinasyonları oral yoldan uygulanmıştır. Cıva klorid ve kurşun nitratla muamele edilmiş gruplarda SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde ve MDA seviyesinde artış gözlenmiştir. Cıva kloridin, kurşun nitrattan daha fazla zararlı etki yarattığı, ancak kombinasyonlarının ise tek uygulamalarından daha fazla etkiye sebep olduğu belirtilmiştir (Baş, Kalender, Karaboduk, Apaydın, 2015).

Yapılan bir çalışmada, ratlara kurşun nitrat (45 mg /kg v.a /gün 1/100 LD₅₀) ve cıva klorid (0,02 mg/kg v.a./gün) ve bunların kombinasyonları 28 gün boyunca oral yoldan

uygulanmıştır ve sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulaması SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde ve MDA seviyesinde artışa yol açmıştır. Işık mikroskobu incelemelerinde uygulama gruplarında kalp dokularında ciddi histopatolojik değişimler gözlenmiştir. Kurşun nitrat ve cıva kloridin birlikte uygulanmasının tek başlarına uygulanmalarına göre daha toksik etkili olduğu tespit edilmiştir (Kalender, 2016).

Çok sayıda ksenobiyotik, biyolojik sistemde serbest radikal üretme potansiyeline sahiptir ve bu serbest radikal üretimi, çeşitli hastalık durumlarının altında yatan patolojiyi ve çok sayıda ksenobiyotiklerin toksisitesini açıklamaktadır (Kehrer ve Klotz, 2015; Mansour ve Mossa, 2009). Serbest radikallerin üretim yolları arasında mitokondrinin yanı sıra birçok endojen ve eksojen kaynak da vardır. Üretilen bu serbest radikaller, zararlı etkileri yanında yararlı etkilere de sahiptir. Düşük yoğunluktaki serbest radikaller, enfeksiyonlara karşı vücudun korunması, kanser hücrelerinin yok edilmesi ve toksik maddelerin detoksifikasyonu gibi çeşitli savunma fonksiyonlarında rol oynamaktadırlar (Karabulut ve Gülay, 2016a). Ancak, yüksek yoğunluktaki serbest radikaller dokularda hasar ve hücrelerde ölüme neden olabilmektedirler (Ozbek, 2012).

Serbest radikaller dış yörüngesinde eşleşmemiş bir elektrona sahip kimyasal ürünlerdir. Radikal olmayan bir atom veya molekülün bir elektron vermesiyle ya da atom veya molekülün bir elektron almasıyla oluşurlar. Oluşan radikallerin reaksiyona girme eğilimleri oldukça yüksektir ve stabil değildirler (Çaylak, 2011). Başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine girip onların yapısını bozan bu moleküllere reaktif oksijen türleri de (ROT) denmektedir (Aydın, Sayal, Işimer, 2001; Durmuş ve Ünsaldı, 2005). Reaktif oksijen türleri, patolojik ve fizyolojik durumlar altında patojenik mekanizmalara karışan, canlı organizmada üretilerek kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açan ana serbest radikal tipini oluştururlar (Karabulut ve Gülay, 2016a; Pham-Huy, He, Pham-Huy, 2008).

Reaktif oksijen türleri, birçok dokudaki çeşitli dejeneratif reaksiyonun yan ürünüdür, bu da hücresel bileşenlere zarar vererek düzenli metabolizmayı etkileyecektir (Afify ve El-Beltagi, 2011). ROT, lipitler ve membranlar, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere hücre yapılarına verilen hasarın önemli etkenleridir (Valko, Rhodes, Moncol, Izakovic, Mazur, 2006). Bu oksidantların miktarı arttığında, membranda bulunan lipitlerin peroksidasyonuna yol açarak permeabilitede bozulmaya sebep olurlar, bu da hücre içinde iyon dengesizliğine

neden olur. Bunun haricinde oksidanlar, birçok hastalığın oluşumuna, proteinlerin, DNA ve RNA gibi moleküllerin yapısını bozarak etki ederler (Sezer ve Keskin, 2014). Hücre ölümünün başlıca sebeplerinden olan DNA mutasyonu, serbest radikaller ile nükleik asitlerin reaksiyona girmeleriyle meydana gelir. Bu etkileşimin ayrıca, bazı genetik hastalıklara ve kansere sebep olduğu görüşleri de vardır (Süleyman, Gül, Erhan, 2018).

Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar, canlı dokularda kontrollü bir şekilde sürekli olarak üretilir. Antioksidan savunma sistemleri, doku bütünlüğünün ve fonksiyonlarının normal düzeylerde sürdürülmesi için, aşırı üretilen serbest radikalleri nötralize ederler. Oksidanların nötralizasyonunda antioksidanların yetersiz kalması durumunda, oksidan/antioksidan arasındaki denge oksidanlar lehine bozulur. Oksidan/antioksidan arasındaki denge, fizyolojik şartlarda antioksidanların üstünlüğüyle sürdürülür (Süleyman ve diğerleri, 2018). Bu dengenin oksidanların lehine bozulması literatürde oksidatif stres olarak ifade edilen doku hasarına yol açmaktadır (Agarwal ve diğerleri, 2010).

Oksidatif stres, tüm aerobik hücrelerde görülebilen ve hücrel metabolizma ile meydana gelen ROT ile oluşan bir patolojidir (Özcan, Erdal, Çakırca, Yönden, 2015). Hücre membranı ve diğer hücre bileşenlerinde değişikliğe yol açan oksidatif stres, lipitler ve diğer makromoleküllerde tahribat oluşturarak, hücrenin nekroz ve ölümüne sebep olur. Dolayısıyla doku hasarı ve kronik hastalıklar meydana gelir (Sezer ve Keskin, 2014). Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinden sorumludur (Gupta ve diğerleri, 2014).

Ağır metallerin neden olduğu oksidatif stresin asıl hedeflerinden birisi hücre membranının lipitleridir (Mesquita, Silva, Soares, 2016). Membrana bağlı reseptörleri ve enzimleri inaktive edebilen ve doku geçirgenliğini arttırabilen reaktif oksijen türleri, biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde (PUFA) oksidasyona yol açarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar (Ozougwu, 2016). Lipit peroksidasyonu (LPO), birçok ksenobiyotiğin toksisitesinde kritik bir rol oynayan oksidatif hasarın ana süreçlerinden birisidir (Ognjanovic ve diğerleri, 2010). LPO'nun biyolojik membranlardaki oluşumu, zayıf membran fonksiyonuna, yapısal bütünlüğe, membran akışkanlığında azalmaya ve birkaç membrana bağlı enzimin inaktivasyonuna neden olur (Boujbiha ve diğerleri, 2009).

LPO sonucunda ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri malondialdehid (MDA). MDA, lipid peroksidasyonunun en önemli ürünlerinden biridir. Membran bileşenlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olan MDA, böylece membranlarda reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri etkisiz hale getirir bu da membran proteinlerinde ciddi hasarlara sebep olur (Eken, 2017; Süleyman ve diğerleri, 2018). Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu, sonunda zar bütünlüğünün kaybına ve son olarak hücre ölümüne yol açar (Gürer, Özgüneş, Öztezcan, Ercal, 1999). MDA içeriği lipid peroksidasyon seviyesini gösterir ve dolaylı olarak hücre ve dokunun hasar seviyesini gösterir (Aslantürk ve diğerleri, 2014). MDA'nın bu etkilerinden dolayı karsinogenik, mutajenik ve genotoksik olduğu bilinmektedir (Mercan, 2004).

Ağır metaller ROT üretiminin artışı ile oksidatif hasara ve MDA miktarında artışa neden olmaktadır (Karaboduk, Uzunhisarcıklı, Kalender, 2015). Cıva ve kurşunun da çeşitli dokularda lipid peroksidasyonuna ve MDA miktarında artışa neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Sharma, Patni, Kumar, Kumar, 2005; Haleagrahara, Jackie, Chakravarthi, Rao, Pasupathi, 2010).

Lipid peroksidasyonunu içeren çeşitli mekanizmalar, cıva kloridin ($HgCl_2$) biyolojik toksisitesi için önerilmiştir ve lipid peroksidasyonunun, $HgCl_2$ 'nin parenteral uygulamasını takiben sıçanların ve farelerin karaciğer, böbrek, akciğer ve beyin dokularında MDA seviyesindeki anlamlı artış ile meydana geldiği gösterilmiştir (Şener ve diğerleri, 2007). Ratlarda yapılan bir çalışmada 2 gün süreyle cıva klorid uygulamasından sonra renal dokuda SOD ve GPx aktivitesinin azaldığı, MDA ve ROT miktarının arttığı saptanmıştır (HaiBo, ZhaoFa, Wei, Yu, Bin, 2011).

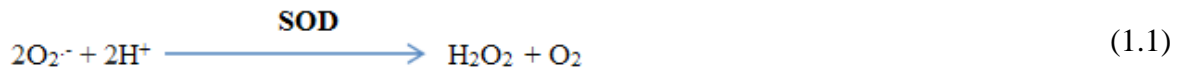
Penugonda ve Ercal, kurşun toksisitesi üzerine yaptıkları çalışmada, farelerde kurşun muamelesinin karaciğer, beyin ve böbrek dokularında MDA miktarını artırdığını göstermişlerdir (Penugonda ve Ercal, 2011).

Serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için canlı organizmalar, çok sayıda korunma mekanizmasını hem hücre içerisinde hem de hücre membranında geliştirirler (Süleyman ve diğerleri, 2018). "Antioksidan savunma sistemleri" ya da "antioksidanlar", reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önleyerek, bu maddelerin sebep olduğu hasarların önüne geçmede ve detoksifikasyonu sağlamada görev yapan savunma sistemleri olarak tanımlanır (Karabulut

ve Gülay, 2016b). Bu sistemler, hem radikal üretimini engelleyerek hem de açığa çıkan radikallerin olumsuz etkilerini yok ederek etki göstermektedirler (Süleyman ve diğerleri, 2018). Antioksidanlar, hücrelere hücum etmeden önce serbest radikalleri stabilize edebilir veya deaktive edebilirler, bu da onları en iyi hücresel işlevlerin gerçekleştirilmesi ve sistemik sağlığın sürdürülebilmesi için oldukça önemli kılar (Ozougwu, 2016).

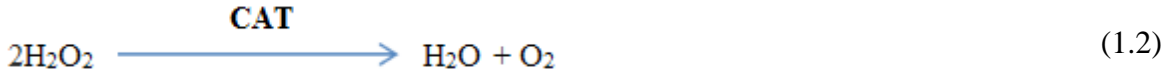
Biyolojik sistemler, enzimatik ve enzimatik olmayan olarak ikiye ayrılan antioksidan savunma sistemlerine sahiptir (Priya, Gayathri, Gunassekaran, Sakthisekaran, 2011; Uzun ve Kalender, 2013). SOD, CAT, GPx ve GR gibi endojen antioksidan enzimler serbest radikal hasarına karşı ilk savunma hattını oluştururlar (Othman, Safwat, Aboulkhair, Moneim, 2014; Priscilla ve Price, 2009). Bu enzimler, aktif oksijen türlerini ortadan kaldırmak için birlikte çalışır ve fizyolojik konsantrasyonlardaki küçük sapmalar, hücresel lipitlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasara karşı direncinde dramatik bir etkiye sahip olabilir (Mansour ve Mossa, 2009).

Süperoksit dismutaz (SOD), hücre içindeki ilk detoksifikasyon enzimidir ve en güçlü antioksidandır. Reaktif oksijen türlerine karşı birinci sıra savunma sisteminin bir bileşeni olarak işlev gören önemli bir endojen antioksidan enzimdir. İki süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) molekülünün hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) değişimini katalize eder ve sonuç olarak potansiyel olarak zararlı süperoksit anyonunu daha az tehlikeli hale getirir (Eş. 1.1).



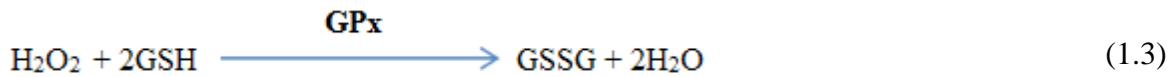
SOD bir metaloenzimdir ve dolayısıyla aktivitesi için bir metal kofaktör gerektirir. Bu nedenle enzim, hücresel sağlık için oldukça önemlidir, vücut hücrelerini aşırı oksijen radikallerinden, serbest radikallerden ve yaşlanmayı veya hücre ölümünü destekleyen diğer zararlı maddelerden korur (Ighodaro ve Akinloye, In Press). SOD'un beş formu bulunur. Hücrelerde en bol bulunan ve bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD) sitozolde, manganez (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) mitokondride ve ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD) hücre dışı sıvılarda bulunur (Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum, Kalayci, 2012; Karabulut ve Gülay, 2016b). Fe-SOD, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Propionibacterium shermanii* adlı türlerde; Ni-SOD ise *Streptomyces griseus* adlı bakteride tanımlanmış olan izoenzimlerdir (Çaylak, 2011).

Hücreleri strese karşı korumada görevli olan katalaz (CAT); bu koşullar altında meydana gelen zararlı H_2O_2 'in H_2O ve O_2 'ye direkt olarak dönüşümünü sağlayan en önemli enzimatik antioksidanlardan biridir (Büyük, Soydam-Aydın, Aras, 2012) (Eş. 1.2).



İndirgenme tepkimesi için enzim bir kofaktör olarak demir veya manganezi kullanır bu sayede bir saniyede milyonlarca hidrojen peroksiti parçalar ve SOD tarafından gerçekleştirilen detoksifikasyon işlemini tamamlar. CAT, oksijeni kullanan tüm canlı dokularda neredeyse mevcut olan yaygın bir antioksidan enzimdir (Ighodaro ve Akinloye, In Press). Bu enzim, hayvan hücrelerinde, özellikle peroksizom organellerinde, eritrositlerde ve karaciğerde de yoğun olarak bulunur. Bunun haricinde CAT, düşük miktarlarda da olsa iskelet kaslarında, kalp ve beyinde de bulunmaktadır (Çimen, Öter, Demir, Savran, 2005; Kasnak ve Palamutoğlu, 2015).

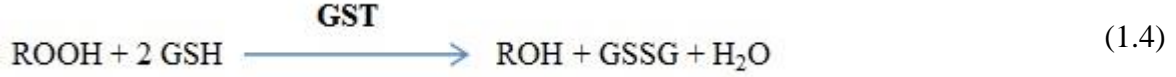
Glutasyon peroksidazlar (GPx), hücrelerin sitoplazmasında bulunan antioksidan selenoenzimlerdir. Bir substrat olarak glutasyon (GSH) kullanan bu enzimlerin temel işlevi, çözümlü hidrojen peroksit ve alkil peroksidazları azaltmaktır (Bebe ve Panemangalore, 2003; Demir, Uzun, Durak, Kalender, 2011). GPx, oksidatif glutasyon varlığında hidrojen peroksidi suya dönüştürür (Aly, Domènech, Banjar, 2012; Kanbur ve diğerleri, 2009) (Eş. 1.3).



Enzim, lipid peroksidasyon sürecini inhibe etmede daha önemli bir rol oynar ve hücreleri oksidatif strese karşı korur (Ighodaro ve Akinloye, In Press; Mate'S, Perez-Gomez, De Castro, 1999).

Glutasyon S-transferaz (GST), glutasyon ile elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin konjugasyonundan sorumlu, kolay atılabilen ve daha az toksik formlara dönüşümünü katalizleyen antioksidan bir enzimdir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015; Mansour ve Mossa, 2010). Çok sayıda katalitik ve katalitik olmayan fonksiyona sahiptir. Detoksifikasyonu hücre içi taşıyıcı ve bağlayıcı özelliği ile sağlar. Karaciğerde reaktif ara ürünlere dönüştürülen

toksik maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizler (Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014) (Eş. 1.4).



Ağır metal toksisitesinin, antioksidan enzim aktivitelerini değiştirebileceği gösterilmiştir (Liu ve diğerleri, 2012). Kurşun, kadmiyum, cıva gibi ağır metaller, tiyol içeren antioksidanlar ve enzimler olmak üzere başlıca antioksidanları tüketirler (Ercal ve diğerleri, 2001). Spesifik olarak antioksidanlar, hücre homeostazını muhafaza etmede çok önemli bir rol oynarlar ve bu savunmalar bozulduğunda veya aşıldığında oksidatif stres ürünleri, yani reaktif oksijen türleri, enzimatik inaktivasyonu ve hücre bileşenlerinin peroksidasyonunu indükleyebilir (Boujbiha ve diğerleri, 2009).

Bazı çalışmalarda, cıva kloridin ROT üretimini artırdığı ve sıçanların farklı dokularında antioksidan enzim aktivitelerini değiştirdiği öne sürülmüştür (Bando ve diğerleri, 2005; Rao ve Chhunchha, 2010). Zhang ve diğerleri, tek doz uyguladıkları cıva kloridin (5 mg/kg v.a.) ratların kalp dokusunda SOD, CAT gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya ve MDA miktarında artışa neden olarak oksidatif hasarı içeren toksisiteyi indükleyebileceğini rapor etmişlerdir (Zhang ve diğerleri, 2013b).

Alam ve diğerleri, erkek Wistar ratlara 4 mg/kg HgCl₂ uygulaması sonucunda böbrekte ödem ve nekroz gibi patolojik değişiklikler ile renal dokularda CAT, SOD, GPx ve GR gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalma ve lipit peroksidasyonunda önemli artış meydana geldiğini belirtmişlerdir (Alam, Kaur, Jabbar, Javed, Athar, 2007).

Cıva klorid ile yapılan bir çalışmada, böbrek MDCK hücrelerinde GPx ve CAT aktivitelerinde azalma olduğu, cıvanın, hücre canlılığında ve üremesinde de azalmaya neden olduğu saptanmıştır (Aleo ve diğerleri, 2002). Augusti ve diğerleri, cıva klorid uygulanan ratlarda, böbrek dokusunda kontrol ile karşılaştırıldığında GPx ve CAT aktivitesi artarken, SOD aktivitesinin azaldığını, ayrıca lipit ve protein oksidasyonunun arttığını belirtmişlerdir (Augusti ve diğerleri, 2008).

Kalender ve diğerleri, 28 gün boyunca ratlara cıva klorid (1 mg/kg) uygulamışlar ve sonucunda testislerde SOD, CAT, GPx, gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalma

ve lipit peroksidasyonunda önemli artış ile birlikte ödem ve nekroz gibi patolojik değişikliklerin meydana geldiğini belirtmişlerdir (Kalender ve diğerleri, 2013).

Çevrede yaygın olarak bulunan cıva formuna maruz kalan ratların karaciğer dokusunda SOD aktivitesinde azalma ile beraber GSH-Px aktivitesinde ve MDA miktarında önemli artış olduğu belirtilmiştir (Ji ve diğerleri, 2006).

Kurşunun, nörolojik, davranışsal, immünolojik, renal, hepatik ve hematolojik bozukluklar gibi pek çok istenmeyen etkileri vardır. Kurşun uygulamasından sonra hidroksil, süperoksit, hidrojen peroksit gibi oldukça reaktif oksijen türlerinin ve lipit peroksidlerinin üretimi rapor edilmiştir (Berrahal, Nehdi, Hajjaji, Gharbi, El-Fazâa, 2007).

Ratlarda kurşun alımının antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, CAT, SOD, GPx ve GST aktivitelerinin azaldığı, lipit peroksidasyonunun ise arttığı belirtilmiştir (Sivaprasad, Nagaraj, Varalakshmi, 2004). Yapılan bir çalışmada kurşun asetat uygulanan sıçanların testis dokusunda SOD, GPx aktivitelerinde azalma; MDA miktarında ise artış gözlenmiştir. Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sperm sayısı ve canlılığında azalma ile birlikte histopatolojik değişiklikler (seminifer tübüllerde nekroz, spermatid kaybı, testislerde dejenerasyon) gözlenmiştir (Sudjarwo, Sudjarwo, Koerniasari, 2017).

Apaydın ve diğerleri, 28 gün boyunca diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara kurşun nitrat (22,5 mg/kg v.a. 1/100 LD₅₀) uygulamışlar ve sonucunda kurşun testis dokusunda MDA miktarında ve SOD, CAT, GPx, GST gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde artışa neden olmuştur (Apaydın, Kalender, Bas, Demir, Kalender, 2015).

Kalender ve diğerleri, 28 gün boyunca diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara, kurşun nitrat (22,5 mg/kg v.a. 1/100 LD₅₀) uygulamışlardır. Deney sonucunda kurşunun beyin dokusunda MDA miktarında artışına, SOD, CAT, GPx, GST gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve bu hasarı diyabetin daha artırdığını tespit etmişlerdir (Kalender, Apaydın, Demir, Bas, 2014).

Xu ve diğerleri (2008) yaptıkları çalışmada, kurşunun farelerde ROT ve MDA miktarını artırdığı ve DNA hasarına neden olduğu tespit edilmiştir. Baş ve diğerleri, 28 gün boyunca

diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara kurşun nitrat (22,5 mg/kg v.a. 1/100 LD₅₀) uygulamışlar ve sonucunda, eritrosit ve lökositlerde MDA miktarında artış, SOD, CAT, GPx, GST gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalma ile birlikte DNA hasarı meydana geldiğini belirtmişlerdir. Diyabetin ise kurşun hasarını daha artırdığı bildirilmiştir (Baş, Kalender, Pandir, Kalender, 2015b).

Apaydın ve diğerleri, 28 gün boyunca diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara kurşun nitrat (22,5 mg/kg v.a. 1/100 LD₅₀) uygulamışlar ve sonucunda, kurşunun akciğer dokusunda MDA miktarında artışa, SOD, CAT, GPx, GST gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (Apaydın, Kalender, Demir, Bas, 2014).

Karaciğer, bağışıklık, sindirim, metabolizma ve gerekli besinlerin depolanması ile ilgili hayati işlevleri yerine getiren, vücuttaki önemli bir organdır (Cobbina ve diğerleri, 2015). Birçok biyokimyasal sentezde ve dönüşümde rol oynayan karaciğer, metabolik olayların düzenlenmesinde etkilidir. Vitamin ve minerallerin depolanması, besinler ile alınan karbonhidratlar, aminoasitler, yağlar ve vitaminlerin işlenmesi, ilaç metabolizması, proteinler, safra asitleri ve koagülasyon faktörlerinin sentezi burada olur. Aynı zamanda, safra içinde artık maddelerin atılımı, toksinlerin detoksifikasyonu ve bazı maddelerin kandan fagosite edilmesi gibi görevleri vardır (Serdaroğlu ve Akçam, 2015).

Karaciğer, kirleticilerin etkileri araştırıldığında dikkate alınması gereken önemli bir organdır, çünkü bu organ, metabolizma ve biyolojik maddelerin detoksifikasyonunda merkezi bir rol oynar. Bağırsak tarafından emilen maddelerin çoğu, toksinlerin ve ağır metallerin birikebileceği karaciğerden geçmektedir (Garcia-Nino ve Pedraza-Chaverri, 2014). Ayrıca, karaciğerde bu maddeleri metabolize eden enzimlerin (sitokrom P-450 monooksijenaz sistemi) konsantrasyonları yüksektir. Böylece, toksik maddelerin aktivasyonu sonucu oluşan birçok aktif metabolit burada hepatotoksik maddelere dönüşür (Vural, 2005).

Karaciğer, en büyük glandüler organdır ve vücudun homeostazının sürdürülmesinde ve düzenlenmesinde hayati bir rol oynar (Shivashankara ve diğerleri, 2013). Bu temel organ, toksik maddeleri detoksifiye ederek ve metabolize ederek vücuttaki diğer fizyolojik sistemleri korumada birincil bir rol oynar. Bununla birlikte, bağırsak emilimini takiben portal ven yoluyla taşınan konsantre ilaçların ve ksenobiyotiklerin ilk karşılaştıkları organ

olan karaciğer, bu maddelerin toksik etkilerinden dolayı oksidatif hasara da duyarlıdır (McKelvey, Horgan, Murphy, 2015). Karaciğerde bulunan sitokrom P-450 enzimleri (CYP'ler), farklı ksenobiyotiklerin ve karsinojenlerin oksidatif metabolizmasını katalizleyerek, daha polar şekle metabolize ederler (Boots, Haenen, Bast, 2008). Sadece bu toksik metallerin küçük bir kısmı “karaciğer bariyerini kırar” ve vücut dolaşımına girer (Lodia ve Kansala, 2012).

Aspartat aminotransferaz (AST, eski deyimle SGOT) ve Alanin aminotransferaz (ALT, eski deyimle SGPT) birçok doku ve organda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir. AST daha çok karaciğer, kalp kası ve iskelet kaslarında mevcut iken, ALT öncelikle karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet kasında daha az miktarda bulunur (Sonsuz, 2007). Bu enzimler, karaciğer hasarının belirteçleri olarak kabul edilir (Sivaprasad ve diğerleri, 2004). Hepatosit hücre zarları hasar gördüğünde, hepatositlerde bulunan AST ve ALT gibi çeşitli enzimler kan içine salınır (Apaydın, Bas, Kalender, Kalender, 2017). ALT, karaciğer için daha spesifik sitosolik enzim iken, AST, hasarın erken evresinde, karaciğer hasarına daha az spesifik olan dolaşımda salınır. Yüksek seviyelerde plazmatik enzimler, hücresel sızıntının ve karaciğerdeki hücre zarının fonksiyonel bütünlüğünün kaybının göstergesidir (Victoria, Anversa, Savegnago, Lenarda~o, 2013; Zhu, Jia, Cao, Meng, Liu, 2014).

Serumda tayinleri çok önemli olan bir takım enzimler vardır. Özellikle, kanda doku içi enzimlerin seviyesindeki yükselme, o dokuların fonksiyonları ve harabiyeti hakkında önemli bilgi verir (Mehmetoğlu, Çağlayan, Gürbilek, Koçyiğit, 2004). Aminotransferazlar, amino ve ketoasitlerin interkonversiyonu katalizlerler (Ersoy, 2012). Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), karbonhidrat ve amino asit metabolizması ile ilişkili enzimlerin önemli bir sınıfıdır (Joshi ve diğerleri, 2014). ALT, primer olarak karaciğere daha özgü olan sitozolik bir enzimdir. AST ise karaciğerin yanı sıra çizgili kaslar, pankreas, beyin dahil olmak üzere birçok dokuda bulunan hem sitozolik hem de mitokondriyal kaynaklı bir enzimdir (Dilek, 2003; Serdaroğlu ve Akçam, 2015). Normal koşullar altında karaciğer enzimleri olan ALT, AST ve ALP serumda düşük konsantrasyonda bulunmaktadır (Yuan ve diğerleri, 2014). Bu enzimler genellikle akut hepatotoksisite veya hafif hepato-hücrel hasarda artar, ancak karaciğer hasarına bağlı uzun süreli zehirlenme ile azalmaya meyillidir (Lakshmi ve diğerleri, 2013; Sharma ve diğerleri, 2010a).

Hepatositlerin hücre zarı hasar gördüğü zaman, alkalın fosfataz (ALP), aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT) gibi çeşitli enzimler, sitozolden kan akışına salınır (Jagadeesan ve Bharathi, 2014). Bu enzimler, hepatoselüler hasarın en hassas belirteçleri olarak bilinmektedir ve kullanılmaktadır (Franciscato ve diğerleri, 2011). Ksenobiyotiklerin LDH, AST, ALT, ALP, lipit profili ve organ histolojisi dahil olmak üzere karaciğer marker enzimlerindeki değişikliklerle karaciğer toksisitesini indüklediği belirtilmiştir (El-Neweshy ve El-Sayed, 2011; Apaydın ve diğerleri, 2017). Serum aminotransferazların seviyelerindeki artış, hücre hasarı sonrası membran geçirgenliğinin artması ya da hepatoselüler nekroz nedeniyle enzimin hücre içinden seruma geçmesinden kaynaklanabilir (Ersoy, 2012; Günşar, 2003).

Alkalın fosfataz (ALP) enzimi, hücre membranına bağlı olarak görev yapan bir glikoproteindir ve fosfat monoesterlerinin hidrolizini katalizlemekle görevlidir (Çelik, Demir, Demir, 2017). Alkalın fosfataz karaciğer, böbrek, bağırsak, kemik ve plasentada bulunan bir enzimdir. ALP, hücre membranından metabolitlerin transportunu gerçekleştirir (Dilek, 2003). ALP'nin düzeyinin artması safra yolları tıkanıklığını gösterir (Serdaroğlu ve Akçam, 2015).

Laktat dehidrogenaz enzimi sitozolik glikolitik bir enzim olup laktatın piruvata oksidasyonunu tersinir olarak katalizler (Dilek, 2003; Jagadeesan ve Bharathi, 2014). LDH, hayvan vücudunun yanı sıra mayalar ve bakterilerdeki tüm hücrelerin ve dokuların sitoplazmasında bulunan bir enzimdir (Larsen, 2005). Özellikle karaciğer, akciğer, böbrek, eritrositler, kalp kası ve iskelet kasında yaygın olarak bulunmakla beraber, genellikle vücut hücrelerinin ve sıvılarının hepsinde bulunurlar (Mehmetoğlu ve diğerleri, 2004). Kandaki LDH salınımı, hücre ölümünün ve hücre zarının parçalanmasının bir göstergesidir. Hücre nekrozu, dokuda ve serumda LDH miktarında artışa neden olur. LDH enzimi, etkilenen organın doku hasarını değerlendirmek için kullanılır ve karaciğer doku lezyonlarının bir biyo-belirteçidir (Kumari, Madhusudhanachary, Patlolla, Tchounwou, 2016).

Ağır metallerin aspartat amino transferaz ve alanin amino transferaz seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2010b). Ayrıca, AST ve ALT'nin yanı sıra ALP ve LDH seviyelerinde artışa neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Farag ve diğerleri, 2010; Osfor ve diğerleri, 2010; Tekeli, Toker, Tekeli, 2002).

Deepmala ve diğerlerinin dimetil cıva ile yaptıkları bir çalışmada, AST, ALT, ALP ve LDH seviyelerindeki artışın hepatoselüler nekroz veya hücre zarının geçirgenliğindeki değişikliğin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Biyokimyasal değişikliklerin yanı sıra, karaciğer dokusunda hepatositlerde şişme ve sinuzoidal konjesyon gibi histopatolojik bulgular gözlemlenmiştir (Deepmala ve diğerleri, 2013).

Farelere cıva klorid enjeksiyonunun yapıldığı bir çalışmada, 24 saat sonrasında karaciğer dokusunda ALT aktivitesinin azaldığı ancak AST aktivitesinin değişmediği saptanmıştır (Fiuza ve diğerleri, 2015). Cıva klorid uygulamasından sonra yetişkin farelerin karaciğer enzimleri ALT ve AST aktivitelerinde anlamlı bir azalma olduğu yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (Franciscato ve diğerleri, 2011).

Cıva düzeyleri ve hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya göre elde edilen bulgular, karaciğer fonksiyon alanlarının sublinik değişikliklerinin kandaki cıva düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, artmış ALT, AST gibi biyokimyasal parametreler içeren hepatoselüler etkiler kaydedilmiştir (Lee ve diğerleri, 2014).

Erkek farelere uygulanan kurşun nitratın (40 mg/kg) bu gruptaki hayvanların testislerinde AST, ALT, ALP ve kolesterol seviyesinde artış; SOD, CAT aktivitelerinde, protein miktarı, testosteron ve sperm miktarında azalmaya neden olduğu; ayrıca seminifer tübüllerinde daralma, membranda incelmeye, spermatogonialarda dejenerasyon, büyük spermatositlerde karyoliz, sertoli hücrelerinde ayrılma, debris ile dolmuş lümen, leydig hücrelerinde azalma, damarlarda daralma gibi histopatolojik bulgulara yol açtığı Sharma ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada belirtilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2010b).

Bazı ağır metaller, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde değişikliklere neden olur (Kalender ve diğerleri, 2015). Lipit ve protein metabolizmalarındaki değişiklikler, hepatosit yapısının ve karaciğer fonksiyonunun önemli belirteçleri olabilir (Uzunhisarcıklı, Aslantürk, Kalender, Apaydın, Baş, 2016). Serum kolesterolündeki artışın ise karaciğer hücre membranının permeabilitesindeki değişiklikten kaynaklanabileceği (Kalender ve diğerleri, 2015) ve ince bağırsağın duodenum bölümüne kolesterol salgılanmasını durduran veya azaltan hepatic safra kanalları tıkanmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Apaydın ve diğerleri, 2017).

Lipitler, hücre zarının temel bileşeni, enerji kaynağı, bazı hormonlar ve safra asitlerinin ön maddesi olarak önemli bir rol oynarlar. Trigliseritler, fosfolipitler ve kolesterol kompleks lipitler olup üç grupta toplanırlar. Suda çözünmezler ve bu nedenle bazı proteinlerle kanda taşınmaları sağlanır. Bu proteinlerin bir araya gelmesiyle lipoproteinler oluşur (Sevinçok ve Büyüköztürk, 1999). Dansitelerine göre plazma lipoproteinleri; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) şeklinde beş gruba ayrılabilir. Eksojen lipitlerin bağırsaklardan karaciğere taşınmasında şilomikronlar fonksiyon görürken, dokuların lipit ihtiyaçlarının karşılanmasında LDL ve VLDL; kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasında ise HDL görevlidir (Yalçın ve Çetin, 2001).

Karaciğer, trigliserit ve fosfolipit sentezi için plazmadan aldığı serbest yağ asitlerini kullanır. Genel olarak fosfolipitler mitokondri, çekirdek ve mikrozomlarda, trigliseritler ise sitoplazmada yer alır. Bu organda, steroid yapıdaki en önemli bileşik kolesteroldür. Karaciğerin görevleri arasında, kolesterol sentezi ve plazma kolesterol düzeyinin denetimi de bulunmaktadır. Organizmada başta karaciğer ve deri olmak üzere ince bağırsaklar, adrenal korteks, testisler ve diğer bazı organlar kolesterolün sentez yeridir (Ası, 1999:180).

Hepatositler tarafından üretilen albümin, önemli bir plazma proteini (Dilek, 2003). Albümin karaciğerde sentezlenir ve ilaç ve kimyasalların taşınmasında ya da bağlanmasında görevlidir (Uzun ve Kalender, 2013). Karaciğer fonksiyonları açısından oldukça önemlidir (Mehmetoğlu ve diğerleri, 2004). Albümin, bir dizi endojen ve eksojen maddeyi bağlayarak, maddelerin eylem, metabolizma veya atılım alanlarına taşınmasında önemli bir rol oynar. Albüminin bağlama yeteneği, zararlı maddeleri zararsız hale getirebilir. Karaciğer metabolizmasının yaklaşık % 50'sini işgal eden albümin sentezi ile karaciğer albümin sentezinin birincil bölgesidir (Throop, Kerl, Cohn, 2004). 20 gün kadar bir yarı ömrü vardır. Kronik karaciğer hastalıklarında albümin seviyesindeki azalma, önemli bir bulgudur (Sonsuz, 2007).

Ağır metal olan arseniğin karaciğer hasarı üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmada, ratlarda karaciğer dokusunda AST, ALT, ALP, kolesterol, trigliserit değerlerinde ve ROT ile TBARS miktarında artış; patolojik olarak ise vakuolizasyon, piknotik çekirdekler, inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi değişiklikler olduğu saptanmıştır (Muthumani ve Miltonprabu, 2015).

Ratlara 7 gün süreyle uygulanan cıva kloridin (1,23 mg/kg v.a.), karaciğer dokusunda ALT, AST, ALP, LDH ve kolesterol değerlerinde artışa, albümin miktarında ise azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (Jagadeesan ve Bharathi, 2014).

Joshi ve diğerlerinin (2014) yaptığı çalışmada, cıva klorid intraperitoneal enjeksiyonunun ardından karaciğerde SOD, CAT aktivitelerinde ve AST, ALT, ALP, LDH, albümin değerlerinde azalmaya, kolesterol, trigliserit ve total protein değerlerinde ve LPO'nda artışa neden olduğu belirtilmiştir. Elde edilen bu bulguların yanında hepatositlerde dejenerasyon, merkezi vende sinizoidal konjesyon ile birlikte dilatasyon gibi histopatolojik değişikliklere de rastlanmıştır.

El-Nekeety ve diğerleri yaptıkları çalışmada, uygulanan kurşun asetatın karaciğer MDA miktarında, ALT, AST seviyesinde artışa, total protein, albümin, trigliserit değerlerinde ve GPx aktivitesindeyse azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan histopatolojik incelemelerde ise mononükleer inflamasyon, hepatositlerde fokal nekrozis, çekirdekte inklüzyonlar, piknotik çekirdek meydana geldiğini gözlemlemişlerdir (El-Nekeety ve diğerleri, 2009).

Kurşun maruziyetinin lipit metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, sıçanlar 12 hafta boyunca içme suyunda 200, 300 ve 400 ppm kurşun asetata maruz bırakılmıştır. Kurşun maruziyeti ile artmış hepatik kolesterojenez ve azalmış trigliserit ve fosfolipit içeriği eşlik etmiştir. Karaciğer doku kurşun birikimi ile kolesterol seviyesi arasında pozitif ilişki tespit edilirken; trigliserit seviyesi arasında negatif ilişki gözlenmiştir (Ademuyiwa ve diğerleri, 2009).

Kalender ve diğerleri (2015) tarafından yapılan çalışmada, ratlara kurşun nitrat (22,5 mg/kg v.a. 1/100 LD₅₀) muamelesinin ardından karaciğer dokusunda MDA miktarında ve SOD, CAT antioksidan enzimlerinin aktivitesinde artış ancak GPx, GST aktivitesinde azalma, AST, ALT, ALP, LDH ve total kolesterol değerlerinde anlamlı bir artış; total protein ve trigliserit seviyelerinde ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Patolojik olarak ise, merkezi vende konjesyon, sinüzoidal konjesyon, dilatasyon ve nekroz gibi değişiklikler olduğu belirtilmiştir.

Hematopoetik sistem tüm kan üreten dokulardan ve dolaşımdaki kan hücrelerinden oluşur ve vücuttaki en büyük organlardan biridir (Ramaiah, Bounous, Elmore, 2013:1863). İnsanlarda ve hayvanlarda hematopoetik sistem ksenobiyotik toksisitesinin değeri için en önemli hassas parametrelerdir (Yuan ve diğerleri, 2014). Hematolojik parametrelerdeki değişiklikler dokular üzerindeki toksik etkilerin en erken göstergeleri olarak hizmet eder (Dewanjee ve diğerleri, 2013).

Birçok ağır metal hematopoetik fonksiyonda değişikliklere neden olabilir. Örneğin, kurşun, eritrositlerin (RBC) oluşumunu ve işlevini etkileyebilir ve çocukluk çağında aplastik anemiye neden olabilir (Zhu ve diğerleri, 2014).

Cıva klorid ile yapılan bir çalışmada, 35-40 yaşlarında 60 sağlıklı kişiden alınan kanların eritrositleri cıva klorid ile muamele edilmiş ve sonucunda eritrositlerin hemoliz olduğunu, hemoglobin (Hb) ve hematokritin (Hct) azaldığını tespit etmişlerdir (Harisa, Alanazi, El-Bassat, Malik, Abdallah, 2012).

Masso'-Gonza'lez ve Antonio-Garci'a, 42 gün boyunca kurşun asetat (300 mg/L) muamelesinin rat yavrularında eritrosit sayısında artış, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalma ile birlikte karaciğerde CAT aktivitesi ve MDA miktarında artış, SOD aktivitesinde azalma meydana geldiğini belirtmişlerdir (Masso'-Gonza'lez ve Antonio-Garci'a, 2009).

Oral yoldan 40 gün boyunca kurşun asetat (5 mg/kg v.a.) uygulanarak karaciğer, böbrek, beyin, kalp ve kan dokusu üzerine yapılan çalışmada, total eritrosit, lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil değerlerinde azalma gözlenmiştir (Dewanjee ve diğerleri, 2013).

Kurşun nitratla ilgili yapılan bir çalışmada, ratlarda beyin dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde ve hemoglobin ve eritrosit gibi kan parametrelerinde azalmaya, bunun yanında TBARS ve ROT miktarında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Flora, Saxena, Gautam, Kaur, Gill, 2007).

Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 4 hafta boyunca ratlara cıva klorid (1 mg/kg v.a.) uygulamasının sonucunda cıvanın lökosit ve trombosit sayılarında artışa neden olduğunu belirtmişlerdir.

Lökosit artışının, cıvanın neden olduğu doku hasarına yanıt olarak bağışıklık sisteminin uyarılmasına atfedilmiştir (Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2016).

Ağır metallerin çeşitli dokularda histopatolojik değişikliklere neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Çolakoğlu ve diğerleri, 2011; Fahmy, Hassan, Farghaly, Hassan, 2008; Gökalp ve diğerleri, 2005; Waadan, 2009).

Yapılan bir çalışmada, kadmiyum maruziyetinin böbrek dokusunda proksimal tübüler hücrelerde şişme ve hipertrofiye yol açtığı gösterilmiştir (Kim ve diğerleri, 2018). Kurşunun böbrekte histopatolojik etkiye neden olduğu başka bir çalışma ile ortaya konulmuştur (El Shafai ve diğerleri, 2011). Arsenik ile yapılan bir çalışmada, arseniğin farelerde karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda histopatolojik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Noman ve diğerleri, 2015).

Ratlarda yapılan bir çalışmada 7 gün cıva klorid uygulaması, SOD, CAT, GPx aktivitelerinde azalmaya, lipit peroksidasyonunda artışa ve renal tübüllerde ayrılma, daralma, hasar, vakuolizasyon, az nekroz, glomeruler hyperemia, atrofi ve Bowmann kapsülünde hemoraji gibi patolojik bulgulara neden olmuştur (Bharathi ve Jagadeesan, 2014).

Vijayaprakash ve diğerleri, 45 gün boyunca ratlara cıva klorid (1 mg/kg) uygulamışlar ve sonucunda, renal dokularda glomeruler mezenşimal hiperselüler ve proksimal tübüler nekroz gibi patolojik değişikliklerin yanısıra SOD, CAT, GPx gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalma ve lipit peroksidasyonunda önemli artış meydana geldiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, kan üre ve kreatinin değerlerinin arttığını, protein ve ürik asit değerlerinin azaldığını gözlemişlerdir (Vijayaprakash, Langeswaran, Kumar, Revathy, Balasubramanian, 2013).

Agarwal ve diğerleri, ratlara tek doz intraperitoneal enjeksiyon yoluyla 12 µmol/kg vücut ağırlığı (v.a.) cıva klorid ile muamelenin sonucunda böbrek ve karaciğer dokularında SOD, CAT aktivitesinde azalma, GPx aktivitesinde artış, MDA seviyesinde artış olduğunu gözlemişlerdir. Ayrıca, ALP aktivitesinde azalma ile birlikte LDH, kreatininin ve kan üre azot (BUN) seviyesinin arttığını belirlemişlerdir. Elde edilen bu bulguların yanında karaciğer sitoplazmasında dejenerasyon, nukleus kaybı, vakuolizasyon, sinüzoidlerde

dilatasyon; böbrek glomeruluslarında atrofi, Bowman kapsülünde dilatasyon, tübüler hücrelerinde dejenerasyon ve piknoz gibi histopatolojik değişiklikleri belirtmişlerdir (Agarwal ve diğerleri, 2010).

Moneim ve diğerleri (2011), ratlarda kurşun asetat uygulamasının ardından böbrek dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sitoplazmik vakuolizasyon, tübüllerde dilatasyon, apoptotik hücreler gibi patolojik bulgular ile birlikte SOD, CAT, GPx, GST ve GR enzim aktivitelerinde azalma, ayrıca LPO'nda anlamlı bir artış meydana geldiğini saptamışlardır (Moneim, Dkhil, Al-Quraishy, 2011).

Oral yoldan 40 gün boyunca kurşun asetat (5 mg/kg v.a.) uygulanarak karaciğer, böbrek, beyin ve kalp dokusu üzerine yapılan çalışmada, karaciğer dokusunda lökosit infiltrasyonu, portal vende dilatasyon, sinizoidlerde genişleme, hepatik hücrelerde nekroz; böbrekte glomeruluslarda dejenerasyon ve tübüler nekrozis; beyinde ödem, vakuolizasyon ve dejenerasyon; kalpte ise dejenerasyon ve interstitial fibrozis gözlenmiştir (Dewanjee ve diğerleri, 2013).

Ratlara 20 gün süreyle kurşun asetat muamelesinin sonucu olarak karaciğer dokusunda mononükleer hücrelerin agregasyonu, fokal nekrozis, inter nükleer inklüzyonlar, çekirdek parçalanması; böbrek dokusunda ise tübüler dilatasyon, vakuolizasyon, hemoraji, hücresel debris gözlenmiştir (Xia ve diğerleri, 2010).

Çelikoğlu ve diğerleri, ratlara 4 hafta süreyle oral gavaj yoluyla 1 mg/kg v.a. cıva klorid vermişler ve sonucunda, akciğer dokusunda SOD, CAT, GPx, GST aktivitelerinde azalma, MDA miktarında artış ile birlikte patolojik olarak ise ödem, hemoraji, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis gibi bulgular da gözlemlenmişlerdir (Çelikoğlu ve diğerleri, 2015).

Karaboduk ve diğerleri, ratlara 4 hafta süreyle oral gavaj yoluyla 1 mg/kg v.a. cıva klorid muamelesinin sonucunda karaciğer dokusunda SOD, CAT, GPx, GST aktivitelerinde azalma ve MDA miktarında artış ile birlikte histolojik incelemeler sonucunda, kalp dokusunda bağ dokuda ödem, miyositlerde dejenerasyon ve nekroz, fibrillerde dejenerasyon ve disorganizasyon, kalp kası hücrelerinde vakuolar dejenerasyon ve infiltrasyon gibi patolojik değişiklikler tespit etmişlerdir (Karaboduk ve diğerleri, 2015).

Baş ve Kalender, 28 gün boyunca diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara kurşun nitrat (22,5 mg/kg v.a. 1/100 LD₅₀) uygulamışlar ve sonucunda böbrek dokusunda SOD, CAT, GPx, GST gibi antioksidan enzimlerinin aktivitesinde azalma, MDA miktarında ve üre, ürik asit, kreatinin seviyelerinde artış, ayrıca mononükleer hücre infiltrasyonu, tübüler dejenerasyon, fibrozis, Bowmann's boşluğunda dilatasyon, hemoraji, glomerüler lobulasyon ve glomerüler atrofi gibi histopatolojik değişiklikler saptamışlardır (Baş ve Kalender, 2016).

Kurşunun plasentayı geçtiği ve gebelik döneminde fetal dokularda biriktiği iyi bilinmektedir (Corpas ve diğerleri, 2002). Fuentes ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, kurşun muamelesinin plasentada patolojik değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir (Fuentes ve diğerleri, 1996).

Kurşun nitrat ve cıva klorid en yaygın ağır metal kirleticileridir. Apaydın, Baş, Kalender, Kalender (2016) tarafından yapılan çalışmada, ratlara kurşun nitrat (45 mg /kg v.a./gün 1/100 LD₅₀) ve cıva klorid (0,02 mg /kg v.a./gün) ve bunların kombinasyonları 28 gün boyunca oral yoldan uygulanmıştır ve sonucunda tüm gruplar böbrek dokusunda MDA miktarında artışa ve SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde azalmaya, üre, ürik asit, kreatinin seviyelerinde artışa, ayrıca tübüler dilatasyon, glomerular lobulasyon ve tübüler dejenerasyon gibi patolojik değişiklikler göstermiştir. Bazı parametrelerde cıvanın kurşundan daha etkili olduğu ancak cıva ve kurşunun birlikte uygulandıklarında daha fazla hasara neden olduğu belirtilmiştir.

Ağır metallere cıva ve kurşunun karaciğer dokusu üzerinde de patolojik etkilere neden olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Haouem, Chargui, Najjar, Sriha, El Hani, 2013; Pagliara ve diğerleri, 2003; Waadan, 2009).

Cıva kloridin karaciğer üzerindeki etkileri Sharma ve diğerleri tarafından araştırılmış ve antioksidan enzimlerde (SOD, CAT, GST ve GSH) azalma ile beraber lipid peroksidasyonunda artışa, ayrıca karaciğerde sentrilobüler nekroz, degranülasyon, sitoplazmik vakuolizasyon, karyoliz ve karyoreksis gibi patolojik bulgulara neden olduğu belirlenmiştir (Sharma, Sharma, Kumar, Kumar, 2007).

Ratlara 7 gün süreyle uygulanan cıva kloridin (1,23 mg/kg v.a.) karaciğer dokusunda hepatositlerde disorganizasyon, binükleat hücreler, vakuolizasyon, piknotik çekirdek,

hipertrofi gibi patolojik değişikliklerin yanısıra, SOD, CAT, GPx aktivitelerinde azalma ile beraber LPO miktarında artış meydana getirdiği belirtilmiştir (Bharathi, Jagadeesan, Vijayakumar, 2014).

Othman ve diğerleri, 7 gün süreyle uygulanan cıva kloridin (0,4 mg/kg v.a.) ratların karaciğer dokusunda hepatositlerde nekroz, hepatik lobül yapılarında düzensizlik ve kaybolma, yaygın granuler ve vesiküler dejenerasyon, vakuolizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi patolojik değişiklikler saptanmıştır (Othman ve diğerleri, 2014).

Kurşun ile yapılan bir deneyde, kurşunun karaciğer dokusunda hepatik alanda disorganizasyon, sitoplazmik vakuolizasyon, infiltratif inflamatuvar hücreler gibi dejeneratif değişiklikler, karyoreksis ve karyoliz gibi nekrotik değişiklikler gözlenmiştir (El-Sokkary, Abdel-Rahman, Kamel, 2005).

Oral yoldan 75 gün boyunca kurşun asetat uygulanan gruptaki ratların karaciğer dokularında, kontrol grubuna kıyasla, ROT, MDA, ALT ve AST seviyelerinde artış, SOD, CAT, GPx aktivitelerinde azalma, patolojik olarak ise kurşunun hepatositlerin yapısını bozarak hepatoselüler nekroz, lökosit infiltrasyona ve sinüzoidlerde genişlemeye neden olduğu Liu ve diğerlerinin yaptıkları çalışma ile ortaya konulmuştur (Liu ve diğerleri, 2012).

Shalan ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada, sıçanlara diyet yoluyla kurşun asetat (500 mg/kg diyet) uygulamasının sonucu olarak karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyon, mononkleer hücre infiltrasyonu, steatozis, fibrozis, nekrotik ve apoptotik hücreler gibi patolojik bulgular olduğu gözlemlenmiştir (Shalan, Mostafa, Hassouna, Hassab El-Nabi, El-Refaie, 2005).

Abdel-Gawad ve Awwad (2011) tarafından yapılan çalışmada, tek doz intravenöz olarak erkek ratlara kurşun nitrat (93 mg/kg v.a.) muamelesinin ardından karaciğerde portal vende konjesyon, sinüzoidlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hücrelerde düzen kaybı, vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler saptanmıştır.

Ağır metal toksisitesi üzerine yapılan bir çalışmada, farelere ağır metal karışımı (Pb, Hg, Cd, Cu) uygulanmış ve karaciğer dokusunda AST, ALT, ALP değerlerinin arttığı ve

hepatositlerde parçalanma, dilatasyon, hemoraji, konjesyon, hepatoselüler nekroz içeren patolojik bulgular belirlenmiştir (Al-Attar, 2011b).

Bu doktora tezinin amacı, ağır metallere kurşun nitrat ve cıva kloridin, tek başına ve birlikte uygulandıklarında ratların karaciğer dokusunda oluşturduğu toksisiteyi araştırmaktır. Bu nedenle kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitratla birlikte cıva klorid verilen gruplardan alınan karaciğer dokusunda antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeylerini belirlemek, kanda biyokimyasal (AST, ALT, ALP, LDH, total protein, albümin, trigliserit ve total protein) ve hematolojik (RBC, hemaoglobin, hematokrit, WBC, MCH, MCV, MCHC ve trombosit) verileri ölçerek ve histopatolojik olarak ışık mikroskopunda inceleyerek grupları karşılaştırmalı olarak araştırmaktır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Bu tez çalışması için, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (GÜDAM) ortalama 300-320 gr ağırlığında yirmidört adet erkek Wistar albino rat temin edilmiştir. Uygulama başlamadan on gün önce, ratlar laboratuvar koşullarına alışmaları için karantinaya alınmıştır. Ratlar özel kafesler içerisine alınarak, her kafeste 6 hayvan bulunacak şekilde yerleştirilmiştir. Standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenen ratlara 18-22°C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık /12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul No: G.Ü. ET-13.011).

2.2. Kimyasallar

Ratlara uygulanan kurşun nitrat ($Pb(NO_3)_2$), cıva klorid ($HgCl_2$) Sigma Aldrich'den temin edilmiştir. Kurşun nitrat ve cıva klorid distile suda çözüldükten sonra hayvanlara uygulanmıştır (Sharma ve diğerleri, 2010; Yole ve diğerleri, 2007).

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=18) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu da kendi içerisinde üç gruba ayrılmıştır. Tüm deney grupları ve gruplardaki hayvanlara uygulanan madde miktarları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Tüm deney grupları ve uygulanan madde miktarları

Grup No	Gruplar	Hayvan sayısı	Uygulanacak madde miktarı	Uygulama süresi
1	Kontrol Grubu	6	1 ml/kg vücut ağırlığı (v.a) distile su	4 Hafta (28 gün boyunca günde bir kez)
2	Kurşun nitrat uygulanacak grup	6	45 mg/kg v. a. (1/50 LD ₅₀)	
3	Cıva klorid uygulanacak grup	6	0,02 mg/kg v. a. (1/50 LD ₅₀)	
4	Kurşun nitrat+Cıva klorid uygulanacak grup	6	45 mg/kg v.a kurşun nitrat+0,02 mg/kg v.a cıva klorid	

Bu çalışmada toplam 24 rat kullanılmıştır ve her bir grupta 6 rat bulunmaktadır. Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Maddelerin uygulandığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir. Deney 4 hafta (28 gün) sürmüştür ve maddeler ratlara her gün bir defa oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.1. Grup: Kontrol grubu

Kontrol grubunda her bir rata günlük olarak 1 ml/kg vücut ağırlığı (v.a.) distile su oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.2. Grup: Kurşun nitrat uygulanan grup

Her bir rata günlük 45 mg/kg v.a. (1/50 LD₅₀) dozunda kurşun nitrat distile su içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Grup: Cıva klorid uygulanan grup

Her bir rata günlük 0,02 mg/kg v.a. (1/50 LD₅₀) dozunda cıva klorid distile su içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Grup: Kurşun nitrat +cıva klorid uygulanan grup

Her bir rata günlük 45 mg/kg v.a (1/50 LD₅₀) dozunda kurşun nitrat ve günlük 0,02 mg/kg v.a (1/50 LD₅₀) dozunda cıva klorid distile su içerisinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

4 hafta süren deneyin sonunda ratlar, ketamin (45 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m) olarak bayıltılarak her gruptan 6 rat disekte edilmiştir. Disekte edilen ratların karaciğer dokuları antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx ve GST) aktiviteleri ve MDA seviyeleri ile histopatolojik incelemelerin gerçekleştirilmesi için çevre dokulardan temizlenerek alınmıştır. Ayrıca biyokimyasal ve hematolojik incelemeler için de ratlardan kan örnekleri alınmıştır.

Disekte edilen ratlardan alınan karaciğer dokuları tamponda yıkanarak ışık mikroskobu incelemeleri için Bouin Fiksatifinin içerisine alınmıştır. MDA seviyesi ve antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için ayrılan karaciğer dokuları da daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de muhafaza edilmiştir. Çalışılmak üzere -80°C'den çıkarılan dokular, Teflon homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılarak homojenizasyon tamponu (pH=7,4) içinde homojenize edilmiştir. MDA miktarının ve enzim aktivitelerinin tayini için, elde edilen homojenatlar 4°C'de santrifüj edilerek hazırlanmıştır. Shimadzu UV-1700 marka spektrofotometre ile örneklerin absorbansı ölçülerek MDA miktarı ve enzim aktiviteleri tespit edilmiştir. Protein konsantrasyonu, standart olarak bovin serum albümin kullanılarak Lowry ve diğerlerinin (1951) geliştirdiği metoda göre belirlenmiştir.

2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi

Ohkawa ve diğerlerinin (1979) metodu temel alınarak tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren LPO'nun son ürünü olan MDA miktarı tayin edilmiştir. TBA ilave edilmiş olan karışımın spektrofotometrede 532 nm'de absorbansı okunmuştur. Malondialdehit miktarı nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.5.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

SOD enzim aktivitesi tayini için, Marklund ve Marklund'un (1974) metodu kullanılarak pyrogallol'un 440 nm'de otooksidasyonu ile absorbans ölçülmüştür. Bu enzim aktivitesinin ölçülmesinde küvetlere Tris-EDTA tamponu ve değişen hacimlerde süpernatant konularak enzim kaynağı ilave edilmiştir. Daha sonra bu karışımların üzerlerine pyrogallol ilave edilerek pyrogallol'un otooksidasyonu başlatılmıştır ve spektrofotometrede absorbans ölçümü yapılmıştır. Hesaplamalar yapıldıktan sonra SOD aktivitesi U/mg protein olarak verilmiştir.

2.5.2. Katalaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

CAT aktivite tayini Aebi (1984) tarafından belirtilen metot ile yapılmıştır. Spektrofotometrede absorbans okumadan önce elde edilen süpernatanta peroksizomlardaki CAT'ı açığa çıkarmak için Triton X-100 eklenmiştir, ardından üzerine H₂O₂ ilave edilmiş ve reaksiyon başlatılmıştır. H₂O₂'in parçalanmasını gösteren absorbans 240 nm'de ölçülmüştür. Hesaplamalar yapıldıktan sonra enzim aktivitesi mmol/mg protein birimiyle verilmiştir.

2.5.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

GPx tayini Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen metoda göre yapılmıştır. Bu metot okside glutasyon (GSSG) ve nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de NADPH'ı okside etmesi ile meydana gelen absorbansın ölçülmesi esasına dayanmaktadır. GPx aktivitesi 1 dakikada 1 mg protein tarafından harcanan NADPH miktarı olarak hesaplanmış ve enzimin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.5.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Habig ve diğerleri (1974) tarafından geliştirilen metoda göre GST tayini yapılmıştır. GST'nin bütün izozimleri için 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak

kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutatyon (GSH) ile konjuge edilerek GSH'nin oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de enzim aktivitesi tayini yapılmıştır. Enzim aktivitesi hesaplandıktan sonra spesifik aktivite nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.6. Serum Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi

Deneyin sonunda disekte edilen ratların kalplerinden steril kan tüplerine alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 20 dk santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH), total protein, albümin, trigliserit ve total kolesterol gibi biyokimyasal parametreler ticari kitler kullanılarak Roche Cobas c501 cihazında ölçülmüştür.

2.7. Hematolojik İncelemeler

EDTA'lı kan tüplerine alınan taze kan örneklerinden hematolojik parametreler olan, eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), lökositler (WBC), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve trombosit (PLT) konsantrasyonları Sysmex XT 2000i hemogram analizöründe ölçülmüştür.

2.8. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Işık mikroskobu için ayrılan rat karaciğer dokuları Bouin fiksatifi içinde tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 5-6 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir. Her bir hayvandan alınan karaciğer dokusu örneklerinden 10 preparat incelenmiştir. Her preparat histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmiştir. Tüm gruplardaki preparatlar patolojik bulguların derecesine göre (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) çok şekilde gösterilmiştir (Bkz: Çizelge 3.2).

2.9. Verilerin Değerlendirilmesi

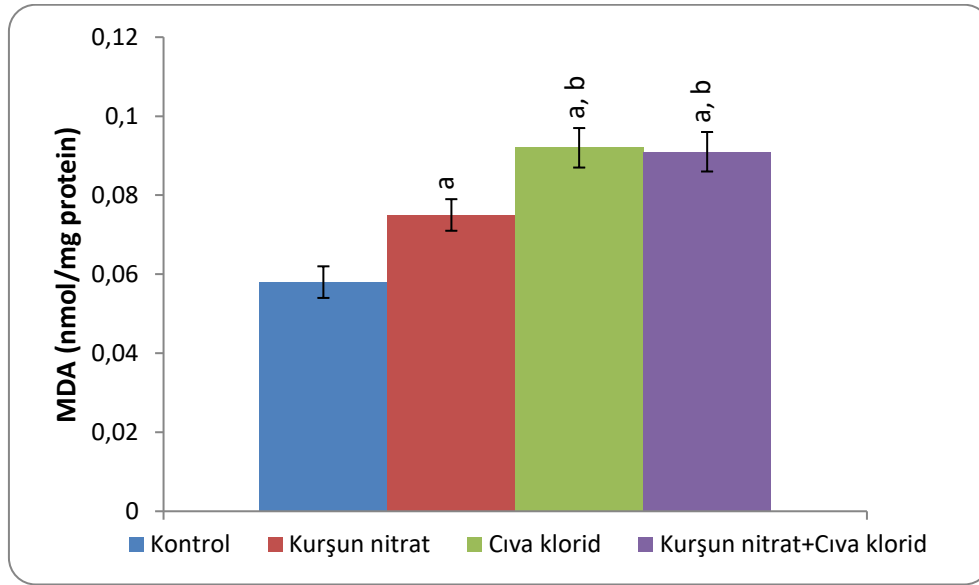
Çalışmada kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 11.5 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Malondialdehit (MDA) seviyesi bakımından, kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.1).



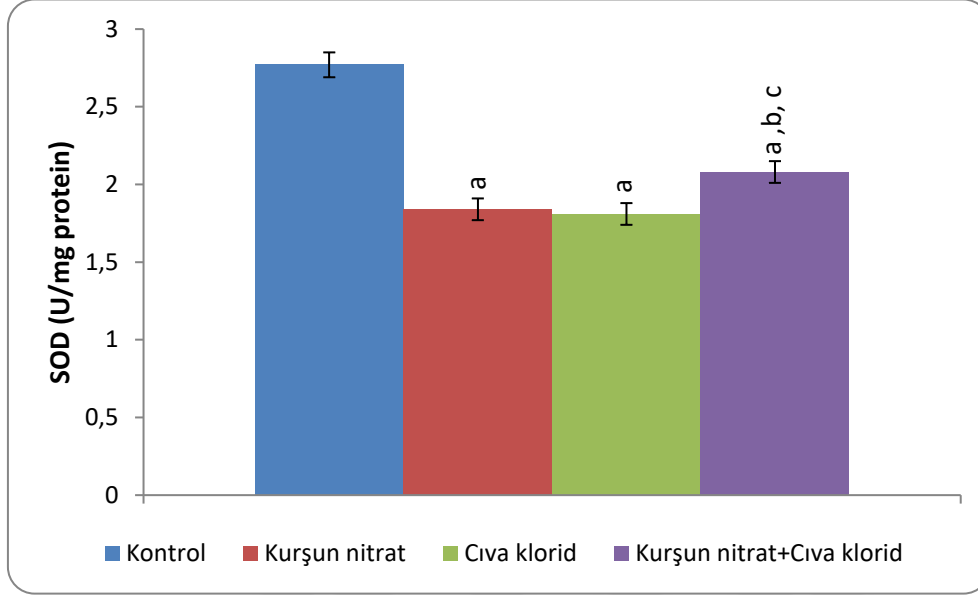
Şekil 3.1. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının MDA seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

Dördüncü haftanın sonunda elde edilen karaciğer dokularında süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri ölçüldü. Karaciğer dokularında SOD enzim aktivitesi bakımından kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak cıva klorid uygulanan grupta

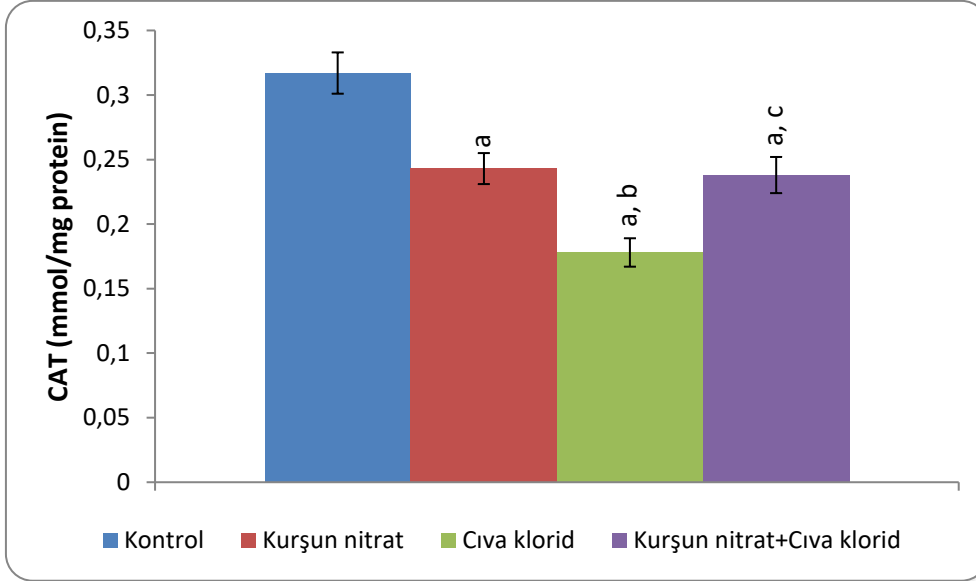
diğer uygulamalı gruplara oranla daha fazla bir etkinin olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının SOD aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. $n=6$, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi

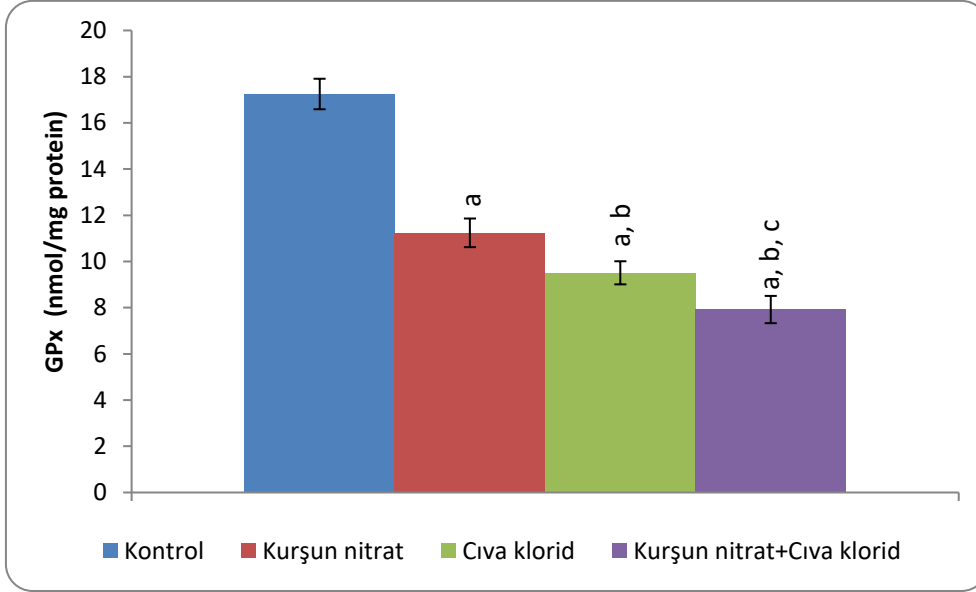
Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların karaciğer dokularında katalaz (CAT) enzim aktiviteleri ölçüldü. Karaciğer dokuları CAT enzim aktivitesi bakımından karşılaştırılmış ve kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak cıva klorid uygulanan grupta diğer uygulamalı gruplara oranla daha fazla bir etkinin olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının CAT aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi

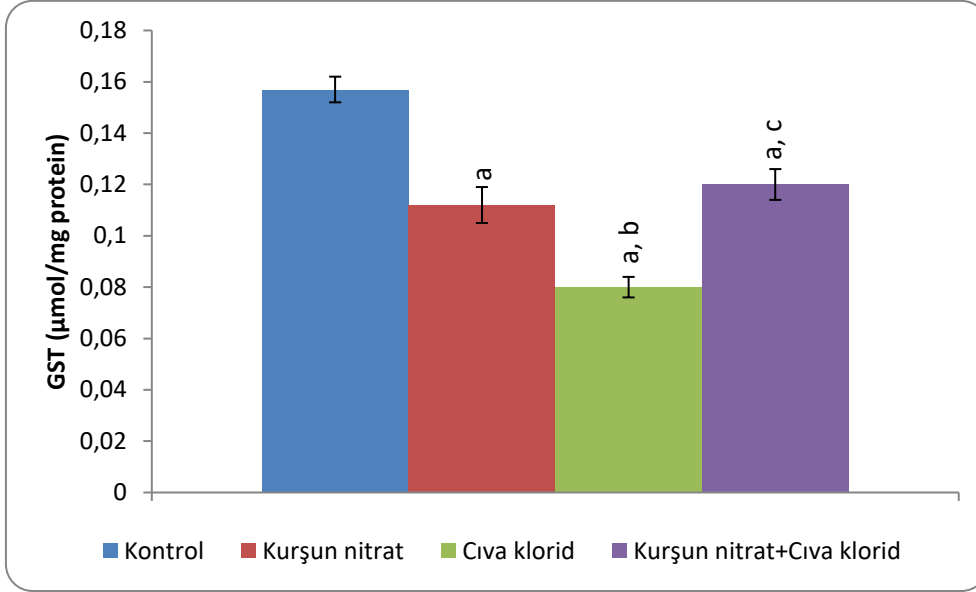
Deney süresinin sonunda tüm grupların karaciğer dokularında glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri ölçüldü. Karaciğer dokuları GPx enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak cıva klorid uygulanan grupta diğer uygulamalı gruplara oranla daha fazla bir etkinin olduğu gözlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının GPx aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.2.4. Glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesi

Dördüncü haftanın sonunda bütün grupların karaciğer dokularında Glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktivitesi ölçüldü. GST enzim aktivitesi bakımından, kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak cıva klorid uygulanan grupta diğer uygulamalı gruplara oranla daha fazla bir etkinin olduğu gözlemlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının GST aktiviteleri. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

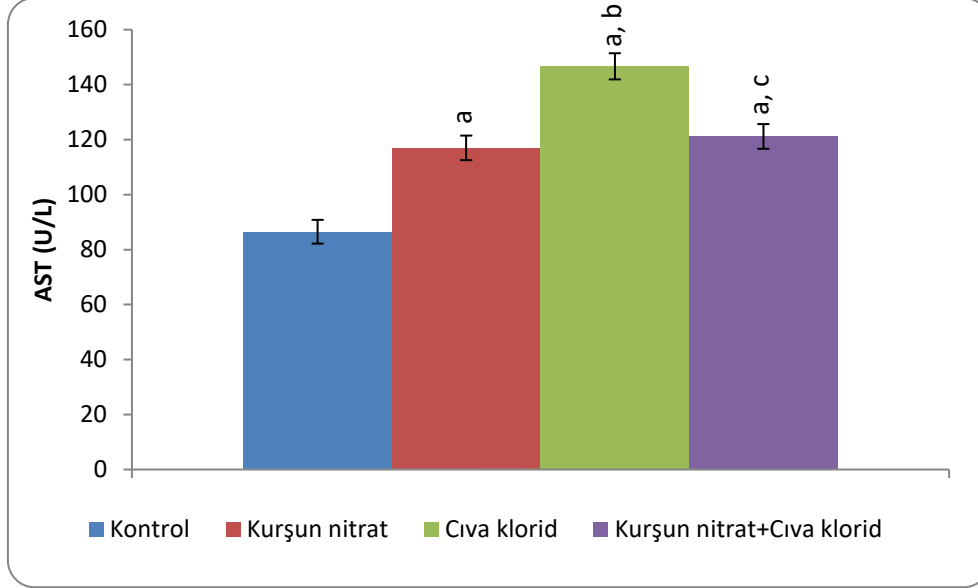
3.3. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Ratlara kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid verildikten 4 hafta sonra elde edilen biyokimyasal veriler kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Buna ilaveten kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı gruplar kendi aralarında kıyaslandı. Her bir biyokimyasal parametre grafik halinde verildi (Şekil 3.6–3.13). Fonksiyon testleri, hepatik fonksiyon değişiklikleri ve lipid profillerindeki değişiklikler olarak iki alt başlık altında incelendi.

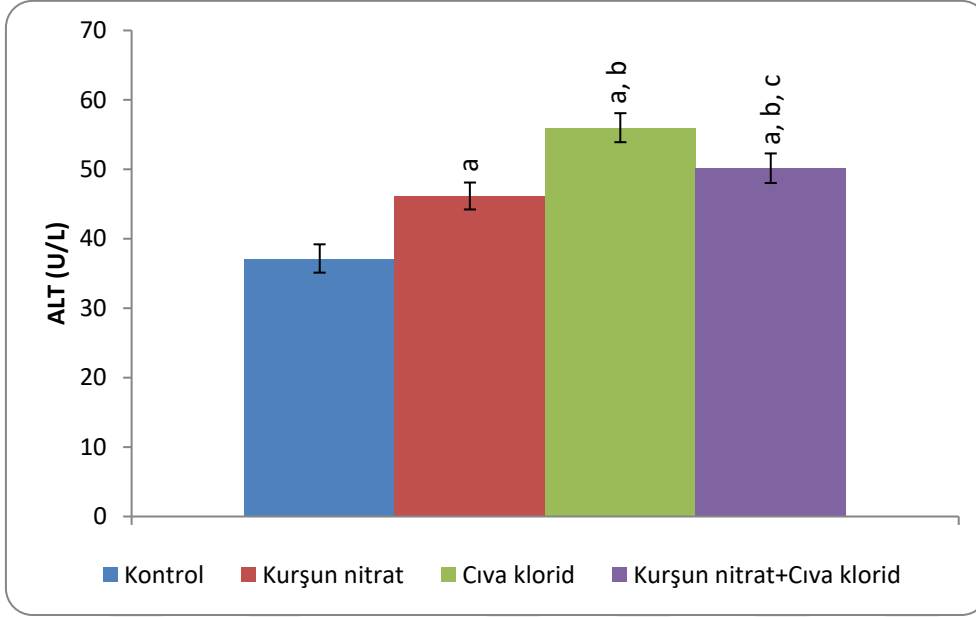
3.3.1. Hepatik fonksiyon değişiklikleri

Hepatik fonksiyondaki değişiklikler, hepatik fonksiyonun bazı göstergeleri olan total protein, albümin, AST, ALT, ALP ve LDH gibi biyokimyasal parametreler incelenerek değerlendirildi. Dört hafta süren deneyin sonunda karaciğer dokusunda yapılan biyokimyasal incelemelerde AST, ALT, ALP ve LDH seviyeleri bakımından kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.6-3.9). Albümin (Şekil

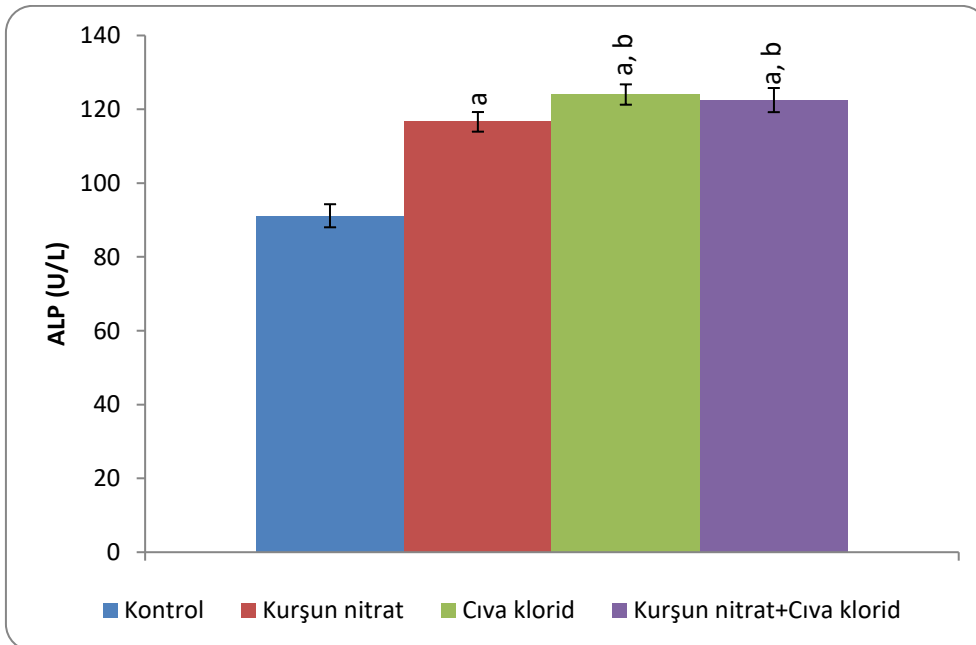
3.10) ve total protein (Şekil 3.11) seviyeleri bakımından ise kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalış gözlenmiştir. Ancak cıva klorid uygulanan grupta diğer uygulamalı gruplara oranla daha fazla bir etkinin olduğu gözlenmiştir ($P<0,05$).



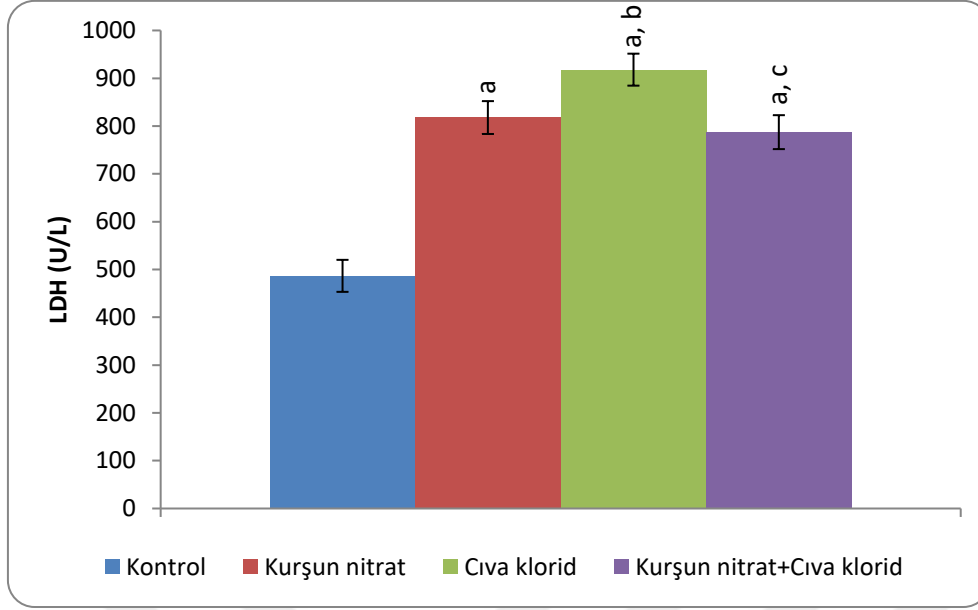
Şekil 3.6. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum AST profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. $n=6$, Ortalama±Standart Sapma ($P<0,05$)



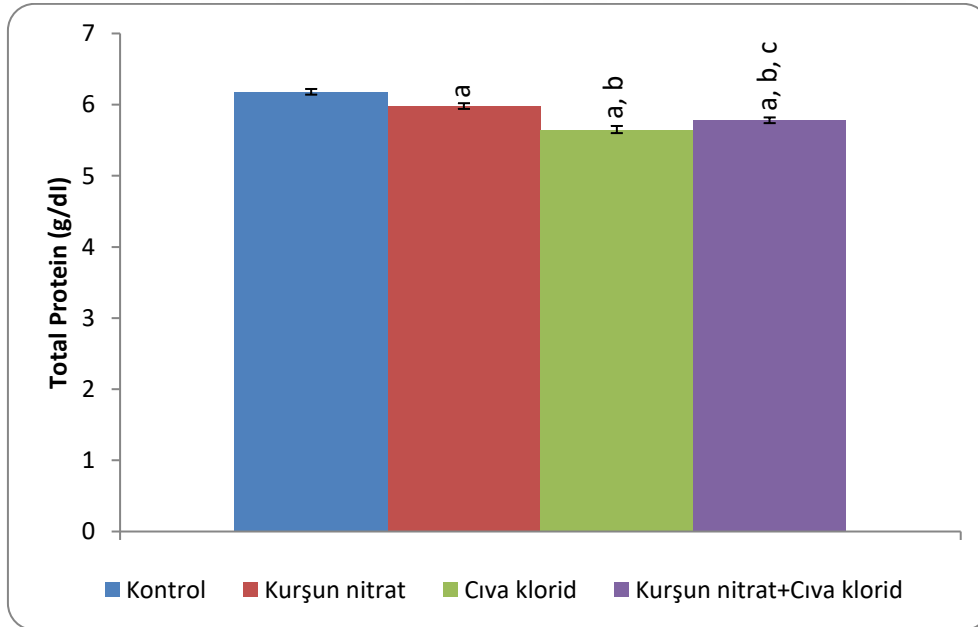
Şekil 3.7. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum ALT profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)



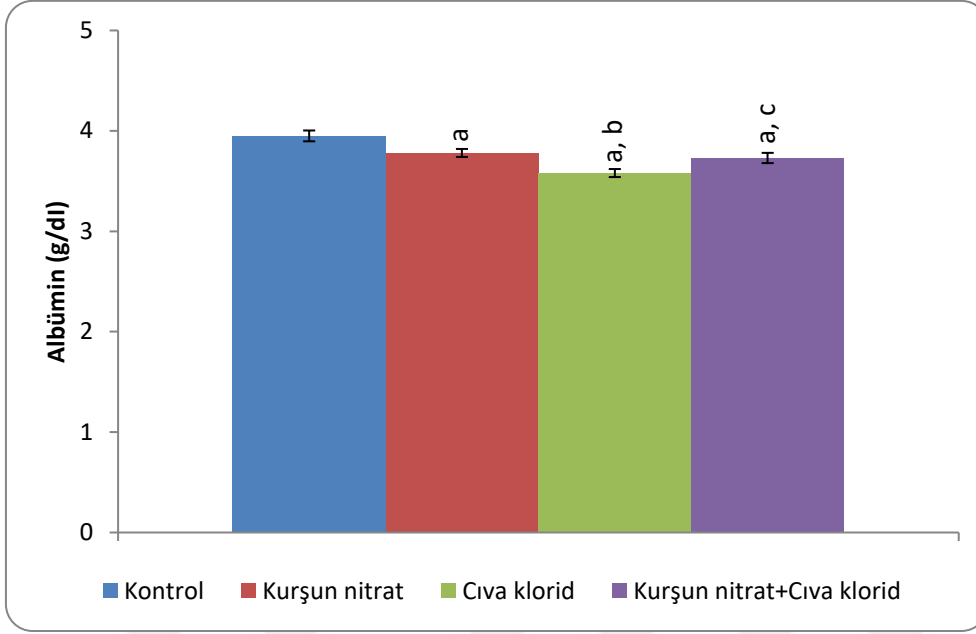
Şekil 3.8. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum ALP profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)



Şekil 3.9. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum LDH profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)



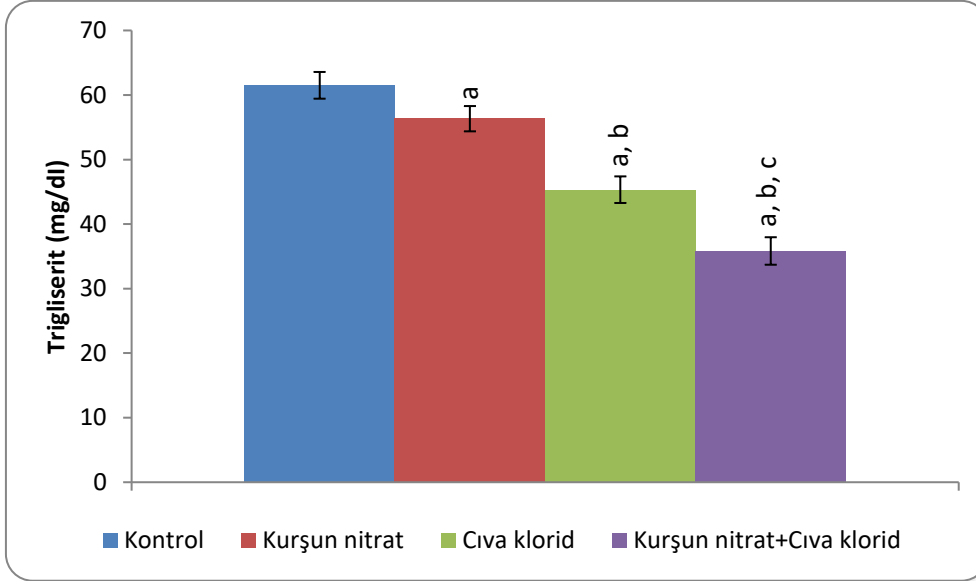
Şekil 3.10. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum total protein profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)



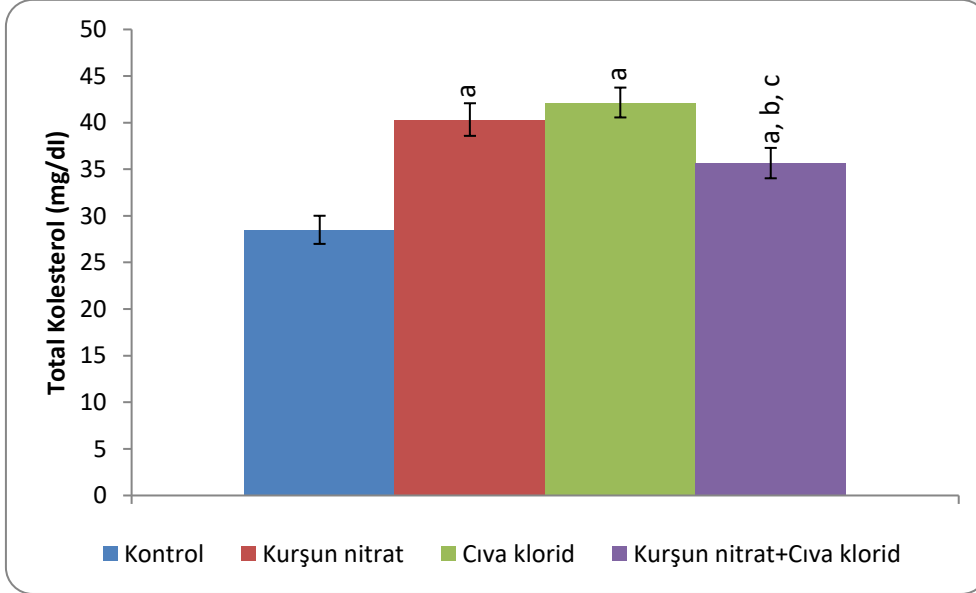
Şekil 3.11. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum albümin profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.3.2. Lipit profillerindeki değişiklikler

Deney tamamlandığında karaciğer dokusunda yapılan biyokimyasal incelemelerde kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre trigliserit seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalış gözlenirken (P<0,05) (Şekil 3.12), total kolesterol seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir (P<0,05) (Şekil 3.13).



Şekil 3.12. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum trigliserit profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)



Şekil 3.13. Deneyin sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının serum total kolesterol profili. ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

3.4. Hematolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Ratlara kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulaması yapıldıktan 4 hafta sonra elde edilen hematolojik veriler kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Buna ilaveten, kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Deneyin dördüncü haftasının sonunda karaciğer dokusunda yapılan hematolojik incelemelerde ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) parametreleri incelendiğinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Deneyin dördüncü haftasının sonunda karaciğer dokusunda yapılan hematolojik incelemelerde kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre lökosit (WBC) sayısında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalış gözlenirken ($P<0,05$), trombositlerde (PLT) istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir ($P<0,05$). Buna ilaveten, cıva klorid ve cıva klorid+kurşun nitrat uygulamasının olduğu gruplar kontrol grubuyla kıyaslandığında eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerlerinde bir azalma tespit edilmiştir ($P<0,05$). Hematolojik parametreler tablo halinde verilmiştir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kurşun nitrat, cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid maruziyetinin hematolojik parametreler üzerine etkisi

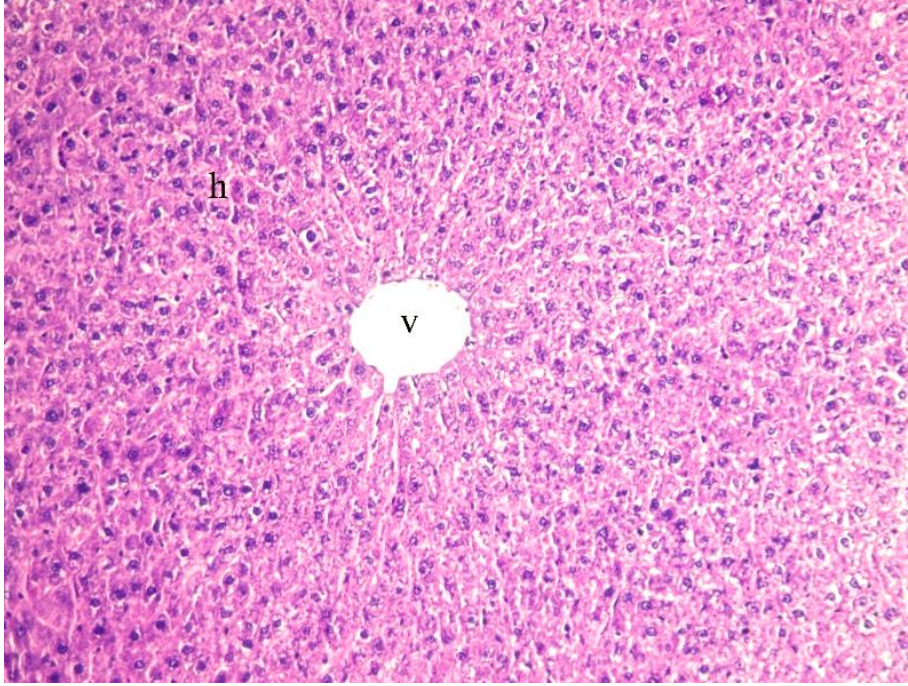
Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	Kurşun nitrat	Cıva klorid	Kurşun nitrat + Cıva klorid
RBC (M/Ül)	8,35±0,23	8,35±0,21	5,75±0,21 ^{ab}	7,94±0,22 ^{abc}
Hemoglobin (g/dL)	14,66±0,36	14,43±0,40	9,85±0,33 ^{ab}	14,13±0,41 ^c
Hematokrit (%)	41,31±1,37	41,03±1,39	27,38±1,41 ^{ab}	39,73±1,41 ^c
WBC (K/Ül)	7,26±0,20	5,06±0,21 ^a	2,93±0,21 ^{ab}	5,17±0,20 ^{ac}
MCH (Pg)	17,58±0,19	17,40±0,26	17,21±0,19	17,38±0,27
MCV (fL)	50,16±1,26	48,58±1,66	48,35±1,31	48,91±1,06
MCHC (g/dL)	35,51±0,71	35,53±0,54	34,98±0,63	35,46±0,34
Trombosit (K/uL)	586,5±23,14	694,83±23,34 ^a	736,5±21,51 ^{ab}	733,0±24,09 ^{ab}

Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların Ortalaması±Standart sapmadır (SD) (P<0,05). ^aKontrol grubu ile diğer uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^bKurşun nitrat uygulamalı grup ile cıva klorid ve kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. ^cCıva klorid uygulamalı grup ile kurşun nitrat+cıva klorid uygulamalı grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama±Standart Sapma (P<0,05)

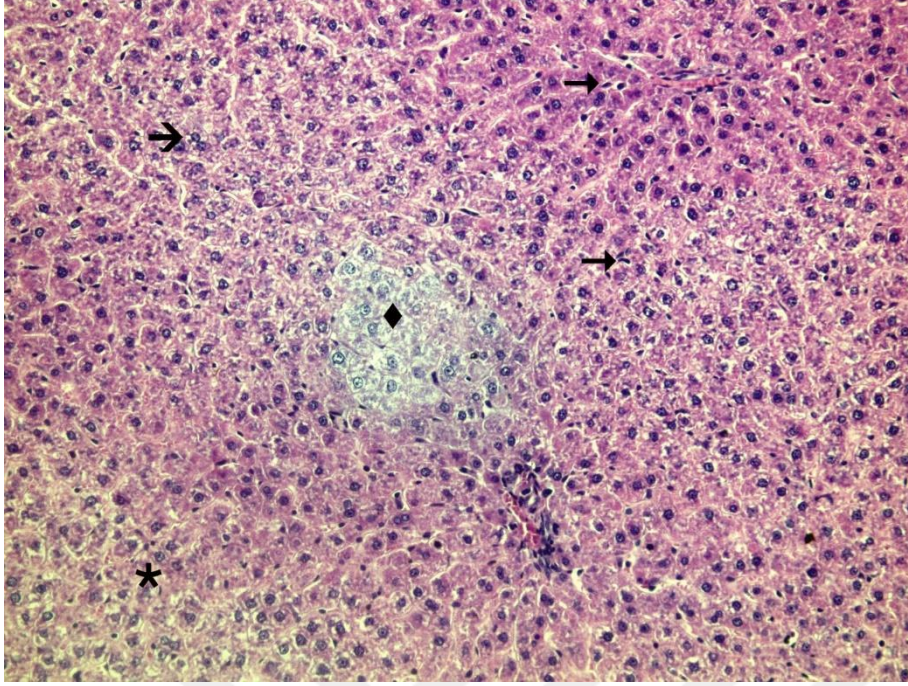
3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Işık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kontrol grubuna ait ratların karaciğer dokuları normal histolojik yapıda görülmektedir (Resim 3.1). Karaciğerin yapısal birimleri karaciğer lobülleridir. Her bir lobül merkez ven çevresine radyal olarak yerleşmiş hücre kordonlarından oluşmaktadır ve hücre kordonları arasında sinüzoidler bulunmaktadır.

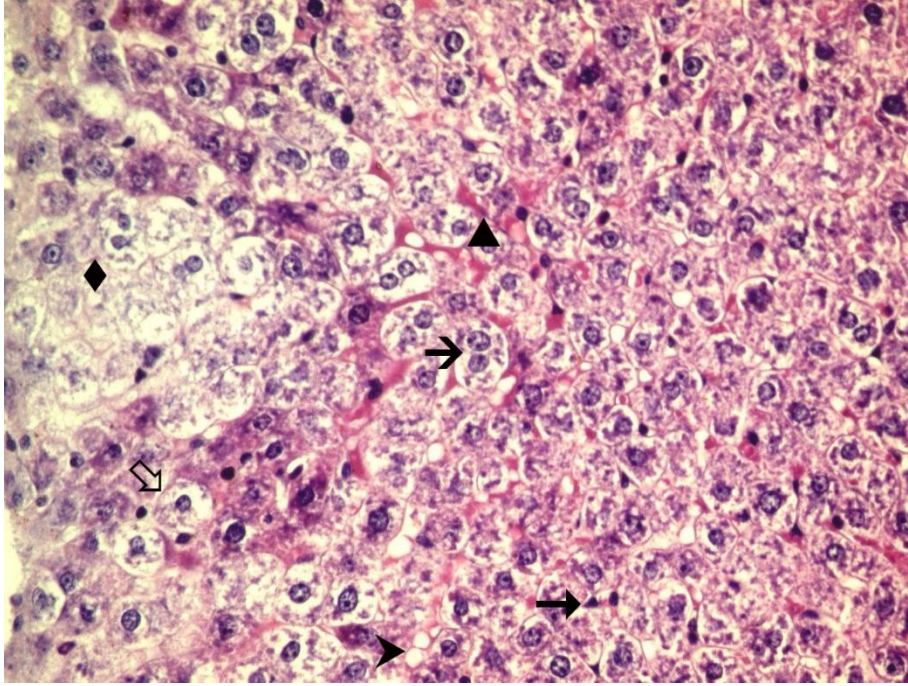
Kurşun nitrat ile muamele edildikten 4 hafta sonra ratların karaciğer dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu, hepatositlerde dejenerasyon, Kupffer hücre sayılarında artış, binükleat hücreler, nekroz, konjesyon, steatozis ve hipertrofi tespit edilmiştir (Resim 3.2-3.4). Cıva klorid uygulamasından 4 hafta sonra ratların karaciğer dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu, konjesyon, hemoraji, sinuzoidlerde genişleme, hepatositlerde dejenerasyon, Kupffer hücre sayılarında artış ve steatozis tespit edilmiştir (Resim 3.5-3.7). Kurşun nitrat+cıva klorid uygulamasından 4 hafta sonra ise ratların karaciğer dokularında konjesyon, binükleat hücreler, steatozis ve nekroz tespit edilmiştir (Resim 3.8-3.10). Karaciğer dokusundaki histopatolojik bulguların değerlendirilmesi Çizelge 3.2’de verilmiştir.



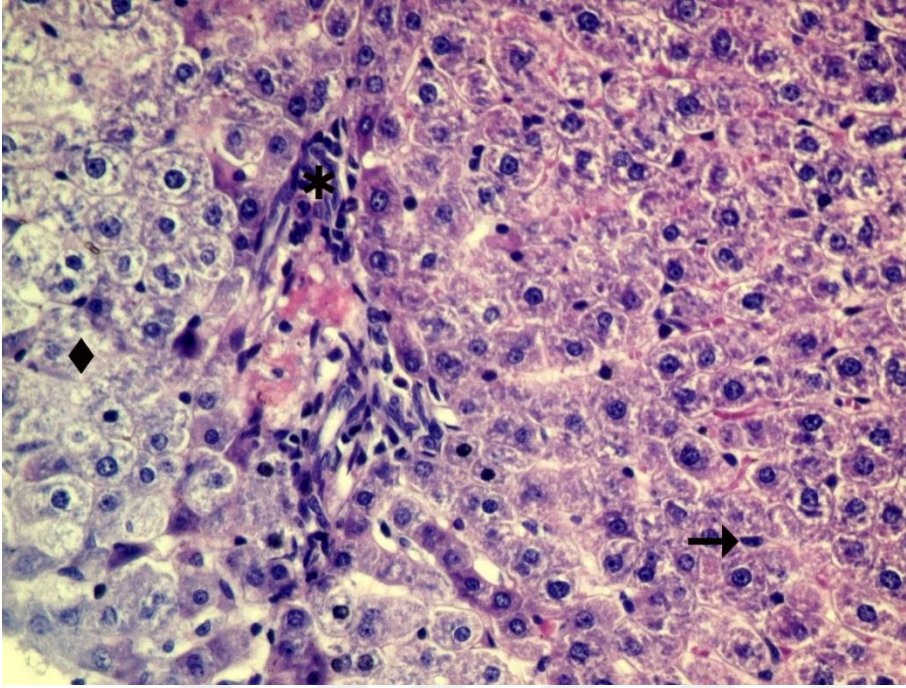
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X200, H&E. V: Vena sentralis, h: hepatosit.



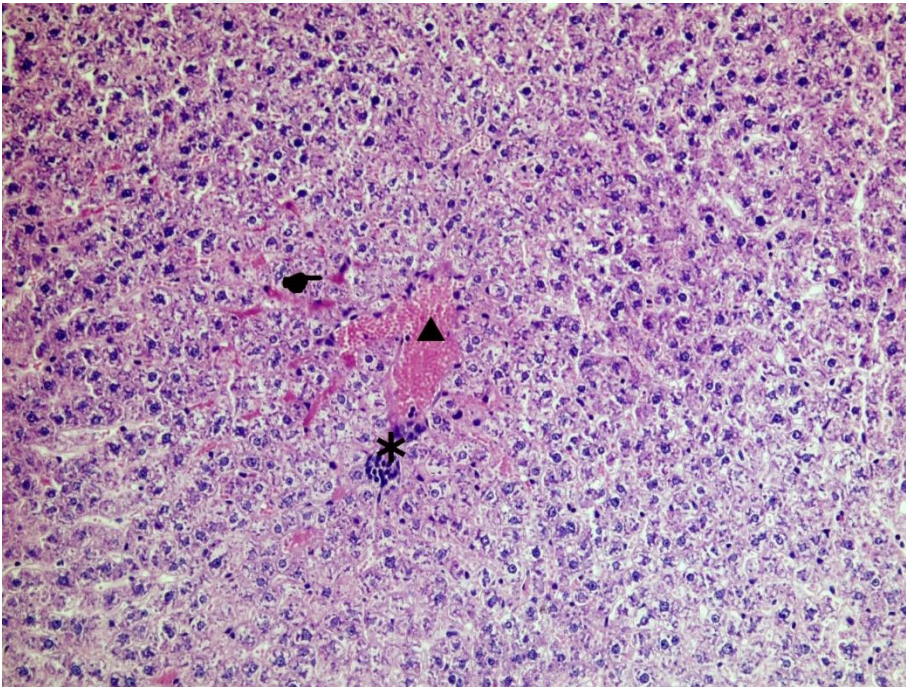
Resim 3.2. Kurşun nitrat grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X200, H&E. Kupffer hücre sayısında artış (→), binükleat çekirdek (→), nekroz (◆), dejenerasyon (★).



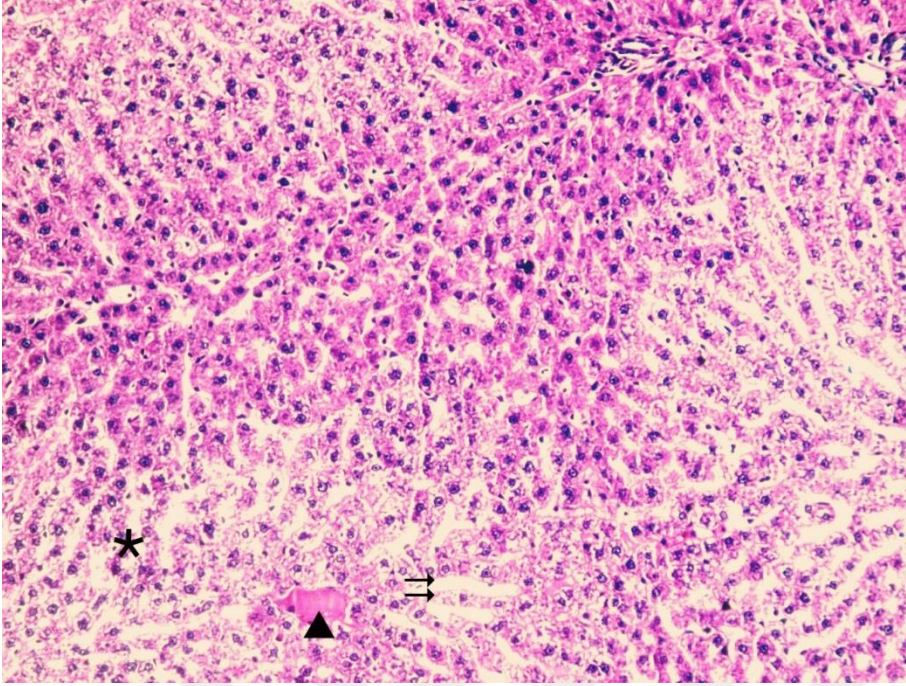
Resim 3.3. Kurşun nitrat grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X400, H&E. Konjesyon (▲), Kupffer hücre sayısında artış (→), steatozis (▶), binükleat çekirdek (→), hipertrofi (◻), nekroz (◆).



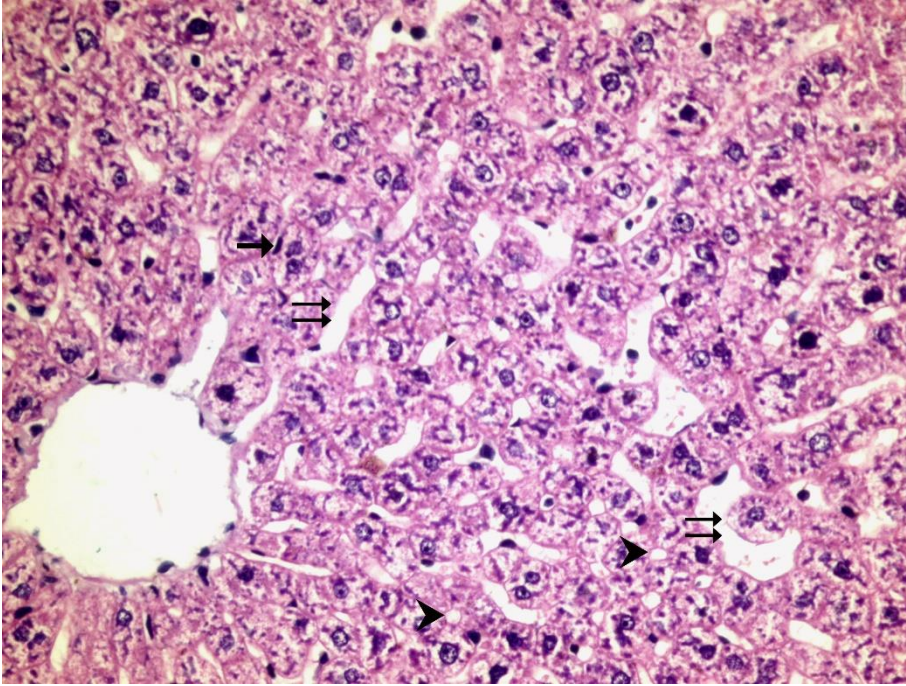
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X400, H&E. Mononükleer hücre infiltrasyonu (*), Kupffer hücre sayısında artış (→), nekroz (◆).



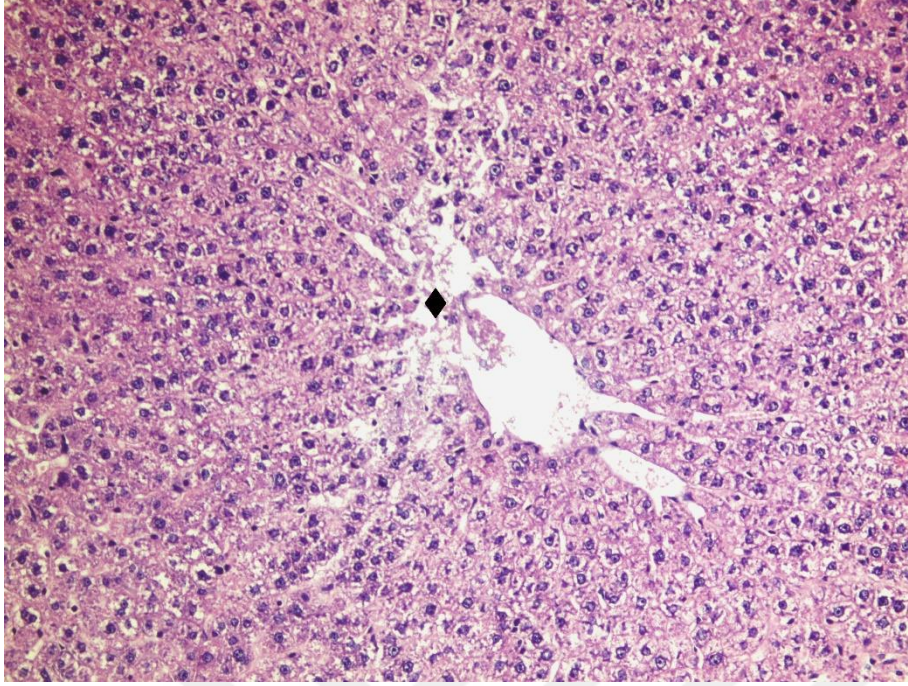
Resim 3.5. Cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X200, H&E. Mononükleer hücre infiltrasyonu (*), konjesyon (▲), hemoraji (→).



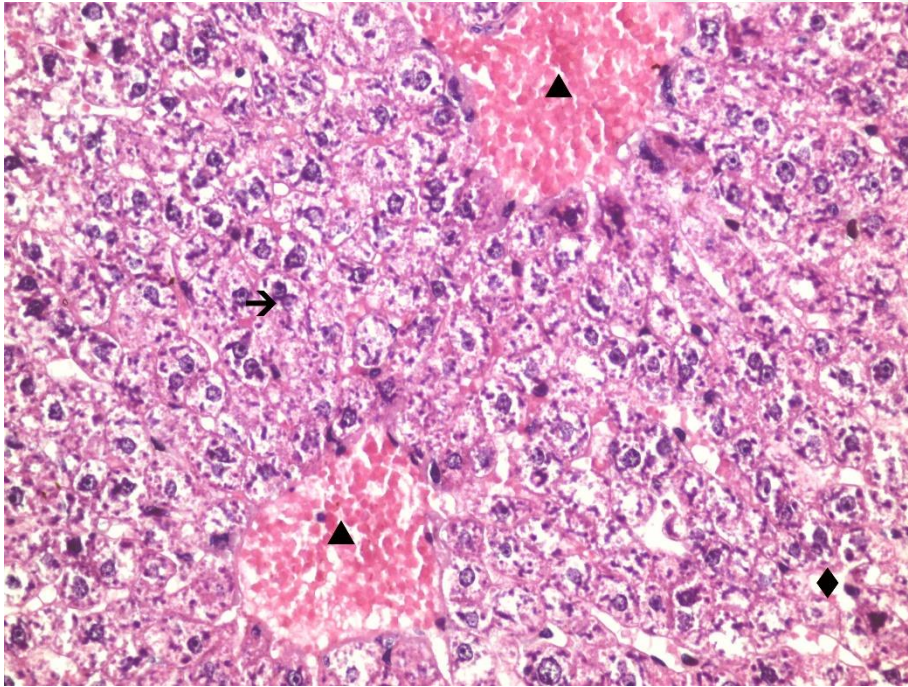
Resim 3.6. Cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X200, H&E. Sinüzoidlerde genişleme (⇔), konjesyon (▲), dejenerasyon (*).



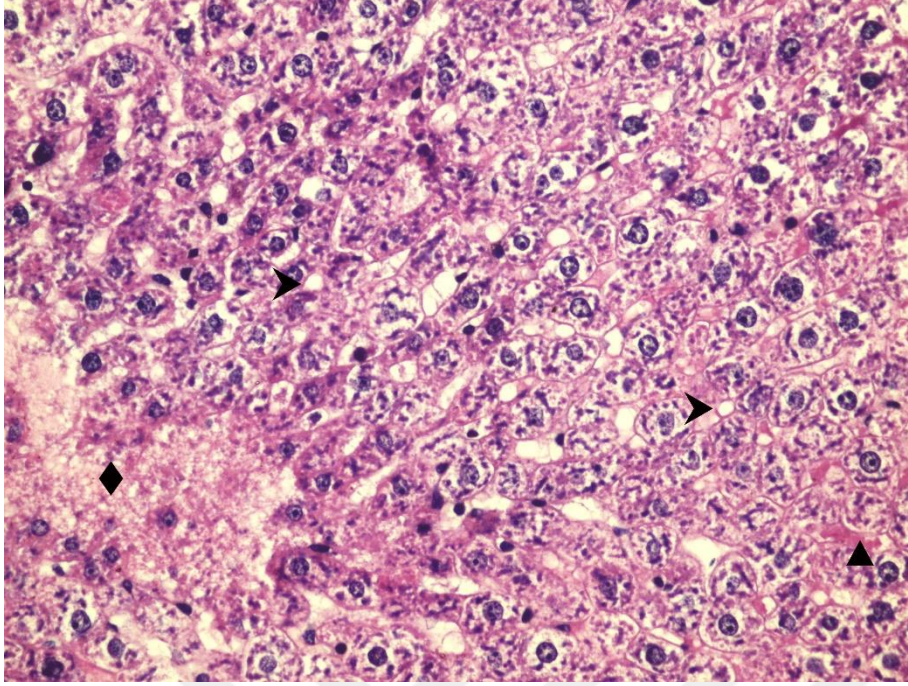
Resim 3.7. Cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X400, H&E. Sinüzoidlerde genişleme (⇔), Kupffer hücre sayısında artış (→), steatozis (►).



Resim 3.8. Kurşun nitrat+cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X200, H&E., Nekroz (◆).



Resim 3.9. Kurşun nitrat+cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X400, H&E., Nekroz (◆), konjesyon (▲), binükleat çekirdek (→).



Resim 3.10. Kurşun nitrat+cıva klorid grubundaki ratların karaciğerinin histolojik yapısı, X400, H&E., Nekroz (◆), konjesyon (▲), steatozis (▶).

Çizelge 3.2. Karaciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji	Gruplar			
	Kontrol	Kurşun nitrat	Cıva klorid	Kurşun nitrat + Cıva klorid
Hepatositlerde dejenerasyon	---	+++	+++	+++
Hemoraji	---	++	++	++
Sinüzoidlerde genişleme	---	+++	+++	+++
Konjesyon	---	+	+	+
Mononükleer hücre infiltrasyonu	---	+	+	+
Kupffer hücre sayısı	---	+	+	+
Binükleat hücre	---	++	++	++
Nekroz	---	+	+	+

Skorlama dereceleri: (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) çok.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hızlı sanayileşme, nüfus artışı ve göz ardı edilen çevre sağlığı, global çevre kirliliğine neden olmuştur (Das ve diğerleri, 2014:23). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan yeni endüstri alanları ve gelişmişliğin göstergesi olarak kabul edilen endüstriyel faaliyetler, çevre kirliliği problemlerini de beraberinde getirmiştir. Çevre kirliliğine neden olan unsurlardan birisinin de ağır metaller olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur (Doğan, 2002). Ağır metallerin neden olduğu çevre kirliliği dünya çapında özellikle de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun haline gelmiştir (Gargouri ve diğerleri, 2013).

Günümüzde nüfusun, kentleşmenin ve endüstrileşmenin artması, tüm canlıların ağır metallerle olan temasını artırmıştır (Örün ve Yalçın, 2011). Birçok tehlikeli ağır metal her gün insanlar ve hayvanlar tarafından solunmakta ve absorbe edilmektedir (Al-Attar, 2011a). Mevcut bilgiler ışığında, çevredeki ağır metal konsantrasyonları eser miktarlarda bile tüm organizmalar için ciddi sorunlara neden olabilecekleri düşünülmektedir (Korashy ve El-Kadi, 2004).

Çevre kirliliği ve mesleki maruziyet sonucu cıva, kurşun ve kadmiyum gibi ağır metaller, tüm dokularda görülen etkileri ile önemli kronik ve habis hastalıklara neden olmaktadır (Nwokocha ve diğerleri, 2012). Ağır metaller oldukça reaktifirler ve reaktif oksijen türlerinin üretimiyle hücrel redoks durumunda dengesizliğe yol açarak birçok organizma için toksik etki gösterirler (Pinto ve diğerleri, 2003). Cıva ve kurşun gibi ağır metaller, vücuttaki tüm dokular için oldukça toksiktir (Kalender ve diğerleri, 2014). Kurşun ve cıvaya maruz kalmanın nörolojik, renal, solunumsal, immün, hepatik disfonksiyonları içeren birçok istenmeyen etkisi vardır (Freitas, Silva, Roman, Brandão, 2012; WHO, 2010).

Cıva ve kurşun gibi ağır metallerin birçok dokuda histopatolojik değişikliklere neden olabileceği mevcut çalışmalarda bildirilmiştir (Dai ve diğerleri, 2013; Trebucobich ve diğerleri, 2014). Karaciğer, kurşun ve cıva gibi ağır metal maruziyetinden etkilenen en hassas organdır (Garcia-Nino ve Pedraza-Chaverri, 2014). Bu tez çalışmasında da, kurşun nitrat ve cıva kloridin hepatotoksik etkisi, karaciğer dokusunda antioksidan enzim aktiviteleri, lipit peroksidasyonu ve histopatolojik değişimler ile biyokimyasal ve hematolojik değişimler dikkate alınarak araştırılmıştır.

Cıva klorid ($HgCl_2$), en zehirli cıva türlerinden biridir (El-Shenawy ve Hassan, 2008) ve oksidatif strese yol açabilir (Haibo ve diğerleri, 2011). Cıva kloridin oral LD_{50} dozu 1 mg/kg vücut ağırlığıdır (Yole ve diğerleri, 2007). Bu tez çalışmasında, cıva kloridin LD_{50} dozunun 1/50'si 28 gün boyunca erkek ratlara oral olarak gavaj yoluyla verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir. Ancak cıva klorid uygulanan ratların bazılarında aksırma, kaşınma gibi alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bunun yanısıra, cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde, MDA seviyelerinde, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde farklılıklar ve çeşitli patolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Uzun yıllar boyunca kurşun, hem insanlar hem de hayvanlar için oldukça zehirli bir metal olarak kabul edilmiştir (Rainio, Eeva, Lilley, Stauffer, Ruuskanen, 2015). Kurşun nitrat'ın oral LD_{50} dozu 2250 mg/kg vücut ağırlığıdır (Plastunov ve Zub, 2008; Sharma ve diğerleri, 2010c). Bu tez çalışmasında, kurşun nitratın LD_{50} dozunun 1/50'si 28 gün boyunca erkek ratlara oral olarak gavaj yoluyla verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir. Bunun yanısıra, kurşun nitrat uygulanan ratların karaciğer dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde, MDA seviyelerinde, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde farklılıklar ve çeşitli patolojik değişiklikler gözlenmiştir.

Kurşun nitrat, çevrede bulunan ve biyolojik sistemlerde toksik etkili olan ağır metaldir (Guimaraes ve diğerleri, 2012). Kurşunun reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (Liu ve diğerleri, 2012).

Cıva kloridin potansiyel sağlık etkileri, yaygın kullanımından dolayı endişe verici bir konu olmuştur. Bu nedenle, cıva toksisitesi ve metabolizması incelenmiş ve gözden geçirilmiştir (Grover ve diğerleri, 2001). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, cıva gibi ağır metallerin reaktif radikaller ürettiğini, bunun sonucunda da önemli enzim aktivitelerini tüketerek ve lipit çift katmanlarına ve nükleik asitlere zarar vererek hücrel hasara neden olduklarını göstermiştir (Karapehlivan ve diğerleri, 2014).

Karaciğer patofizyolojisinin oksidatif stresle ilişkili olduğu bilinmektedir (Ashok, Wankhar, Sheeladevi, Wankhar, 2014). Ağır metallerin genel toksik etkisinin, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile oksidatif hasara bağlı olduğu düşünülmektedir (Durak, Kalender, Uzun, Demir, Kalender, 2010; Kalender ve diğerleri, 2013). Ağır metal toksisitesinin ardındaki en önemli

mekanizma olarak kabul edilen oksidatif hasar, enzim aktivitesini etkileyen değişmiş bir fizyolojik ve biyokimyasal durumdur (Nwokocha ve diğerleri, 2012).

Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksosite ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi patolojik olay ortaya çıkar (Öğüt ve Atay, 2012). Oksidatif hasar başladıktan sonra telafi edilmezse, zamanla artar ve aterosklerosis, diyabet, hipertansiyon, kalp krizi, kanser gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (Limón-Pacheco ve Gonsebatt, 2009; Motoyama ve diğerleri, 2009). Oksidatif stres ayrıca karaciğer, beyin, böbrek, akciğer ve diğer organlarda doku hasarına katkıda bulunabilir (Hsu ve diğerleri, 1998).

ROT'un artmış jenerasyonu, hücrelere özgü antioksidan savunmasını bastırabilir ve “oksidatif stres” olarak bilinen bir duruma neden olabilir. Oksidatif stres altındaki hücreler, ROT'un lipitlere, proteinlere ve DNA'ya neden olduğu lezyonlara bağlı olarak çeşitli disfonksiyonlar gösterir. Sonuç olarak, hücrelerdeki metal kaynaklı oksidatif stresin, ağır metallerin toksik etkilerinden kısmen sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Ercal ve diğerleri, 2001).

Ağır metaller arasında cıva ve kurşun, aşırı ROT üretimiyle ve lipit peroksidasyonunu teşvik ederek dokularda oksidatif hasara neden olurlar (Brandão ve diğerleri, 2008; Kasperczyk, Dobrakowski, Kasperczyk, Machnik, Birkner, 2014). Reaktif radikaller hücre zarına saldırarak lipit peroksidasyonunun bir sonucu olarak hücre zarının destabilizasyonuna ve parçalanmasına yol açar (Stajin ve diğerleri, 1997). Cıvanın ve kurşunun karaciğer, böbrek, beyin, testis gibi organlarda oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir (De, Dash, Mangwani, Dash, Das, 2014:138; Hamadouche, Slimani, Merad-Boudia, Zaoui, 2009). Elde edilen deneysel veriler, kurşun ve cıva ile indüklenen karaciğer hasarının çoğunlukla lipit peroksidasyonundan ve aşırı reaktif oksijen türlerinin neden olduğu redoks durumunun dengesizliğinden kaynaklandığını göstermektedir (Hwang ve diğerleri, 2013; Sharma ve diğerleri, 2007).

Lipit peroksidasyonu, biyolojik membranların yapısını ve işlevini bozabilecek kimyasal bir mekanizmadır (Vijayaprakash ve diğerleri, 2013). Serbest radikal aracılı bir mekanizma olan lipit peroksidasyonu, hücresel membranlarını oluşturan çoklu doymamış yağ asitlerinin

oksidatif tahribatına yol açar (Farina ve diğerleri, 2003). Lipit peroksidasyonu, membran yapısının ve bütünlüğünün bozulmasına ve enzimlerin inaktivasyonuna neden olarak hücre ölümüne yol açar (Ambali, Ayo, Ojo, Esievo, 2010). Lipit membranların artan peroksidasyonuna bağlı malonildialdehit (MDA) konsantrasyonunun yükselmesi, oksidatif stresin sıklıkla kullanılan göstergelerinden biridir (Patkova ve diğerleri, 2012).

Cıva ve kurşun gibi ağır metaller, lipit peroksidasyonuna yol açarak MDA miktarında artışa neden olmaktadır (Ahn ve diğerleri, 2002; Bucio ve diğerleri, 1999; Moniuszko-Jakoniuk, Jurczuk, Brzóska, 2007; Wang, Wu, Zhang, 2006). Bu çalışmada, cıva klorid, kurşun nitrat ve kombinasyonlarına maruziyet sonucunda lipit peroksidasyonunun belirteci olan MDA miktarında artış gözlenmiştir. Artmış LPO seviyesi, serbest radikallerin aşırı üretimi ve doku hasarına neden olan azalmış antioksidan enzim aktivitelerine bağlı olabilir (Joshi, Mittal, Shukla, Srivastav, Dixit, 2017). MDA seviyelerindeki bu artış, muhtemelen ROT'un hücre zarlarına zarar vermesine bağlı olarak artmaktadır. Ağır metallerin hücre zarında yapısal ve fonksiyonel bozukluklar meydana getirebileceğini söylemek mümkündür. Bu tez çalışmasında ratlara subakut (28 günlük) bir uygulama yapılmıştır. Eğer kronik (3 aydan fazla) bir uygulama yapılsaydı muhtemelen hücre zarlarındaki zedelenmeler ya da bozulmalar daha belirgin hale gelebilirdi. Hücre zarlarında meydana gelen hasarlar hücreyi nekroza götürecektir yapıda olabilir.

Matovic' ve diğerleri, karaciğerde kurşun kaynaklı oksidatif stresin en önemli sonucunun, membran bütünlüğü ve yağ asidi bileşiminin değişmesine neden olan lipit peroksidasyonu ve karaciğerde MDA düzeyindeki artışla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Matovic' ve diğerleri, 2015). Yapılan bir çalışmada da, HgCl₂ (17µmol/kg) ile muamele ettikleri ratların hepatik doku preparasyonunda lipit peroksidasyonunun indikatörü olan TBARS seviyesinde artış meydana geldiği belirlenmiştir (Perotoni, Lobato, Silveira, Rocha, Emanuelli, 2004). Bu çalışmalar da, elde ettiğimiz bu sonuçları desteklemektedir.

Serbest radikaller, sürekli olarak metabolizmanın yan ürünleri olarak veya mitokondriyal solunumdan sızıntı şeklinde üretilir (Astiz, Alaniz, Marra, 2009). Ayrıca, serbest radikal üretimine ksenobiyotikler ve radyasyon gibi ekzojen kaynaklar da neden olabilmektedir (López-Revuelta, Sánchez-Gallego, Hernández-Hernández, Sánchez-Yagüe, Llanillo, 2006). Çeşitli kaynaklardan serbest radikallere maruz kalmak, organizmaları bir dizi savunma mekanizması geliştirmeye yöneltmiştir. Serbest radikal kaynaklı oksidatif strese

karşı savunma mekanizmaları şunları içerir: (i) önleyici mekanizmalar, (ii) onarım mekanizmaları, (iii) fiziksel savunmalar ve (iv) antioksidan savunmalar (Valko ve diğerleri, 2007).

Hücreler, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından sunulan oksidatif stresi hafifletmek için farklı mekanizmalara sahiptir. Antioksidanların, reaktif oksijen türlerini temizlediği görülmüştür (El-Gendy, Aly, Mahmoud, Kenawy, El-Sebae, 2010; Eraslan ve diğerleri, 2007). GPx, GST, SOD ve CAT gibi antioksidan enzimlerin, hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında önemli bir görev oynadığı düşünülmektedir (Messarah ve diğerleri, 2012; Sarkar, Mukherjee, Chattopadhyay, Bhattacharya, 2014).

Süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşmesini katalize edebilen SOD, hücrelerin serbest radikal hasarından korunmasında kritik bir rol oynar (Kumagai ve diğerleri, 1997). Hücrelerde süperoksit radikalinin seviyesini düşük tutmak ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmek, enzimin fizyolojik fonksiyonudur (Kasapçopur Özel ve Birdane, 2014). Oksidatif stres altında hücreler SOD'u baskılayarak hareket eder, ancak stres uzun bir süre devam ederse ve ROT üretimi artarsa, enzim tükenir ve konsantrasyonu azalır (Berrahal ve diğerleri, 2007). Bununla birlikte, GPx, CAT ve SOD, uygun moleküler yapı ve aktivite için çeşitli temel eser elementlere bağlıdır, bu nedenle bu antioksidan enzimler, kurşun ve cıva toksisitesi için potansiyel hedeflerdir (Liu ve diğerleri, 2010). Çünkü cıva ve kurşun, çinko, bakır gibi eser elementlerin yerini alarak antioksidan enzimlerin aktivitesinde azalmaya sebep olmaktadır (Amara ve diğerleri, 2014; Johnson, 1998). Bu tez çalışmasında, yapılan incelemeler sonucunda cıva klorid, kurşun nitrat ve cıva klorid+kurşun nitrat uygulanan gruplarda SOD aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. Bu azalmanın, cıva ve kurşunun SOD'un yapısındaki iyonlarla yer değiştirmesi ve bu ağır metallerin sülfidril gruplarına olan yüksek afinitesi dolayısıyla olduğu ifade edilmektedir (Janicka ve diğerleri, 2015; Rainio ve diğerleri, 2015).

CAT, hidrojen peroksit hücrelerde biriktiğinde, hidrojen peroksinin H_2O ve O_2 'ye ayrışmasını katalizleyen bir enzim katalizörü ve LPO'nun etkin bir inhibitörüdür (Vijayaprakash ve diğerleri, 2013). CAT, hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerinin oluşumunun dengelenmesinden sorumludur (Aslantürk ve diğerleri, 2014). Cıva ve kurşunun çeşitli dokularda CAT aktivitesinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir

(Aslantürk ve diğerleri, 2014; Sharma, Sharma, Pracheta, Sharma, 2011). 28 gün boyunca ratlara cıva klorid (1 mg/kg) uygulamasının böbrek dokusunda CAT aktivitesinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (Aslantürk ve diğerleri, 2014). Yapılan diğer bir çalışmada, 42 gün boyunca ratlara kurşun nitrat (20 mg/kg) uygulamasının karaciğer dokusunda CAT aktivitesinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2011). Bu tez çalışmasında, yapılan incelemeler sonucunda cıva klorid, kurşun nitrat ve cıva klorid+kurşun nitrat uygulanan gruplarda CAT aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. CAT aktivitesinde meydana gelen azalmanın ağır metallerin neden olduğu LPO'nun artışıyla olduğu düşünülmektedir.

SOD ve CAT, reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur ve aktivitelerindeki azalma dokudaki oksidatif strese katkıda bulunur (Xia ve diğerleri, 2010). SOD ve CAT, hepatik dokularda ksenobiyotiklerin biyoaktivasyonu sırasında oluşan ROT'un giderilmesinde başlıca enzimlerdir (Saïdi ve diğerleri, 2013). CAT aktivitesi çoğu zaman SOD aktivitesi ile ilişkilidir (Apaydın ve diğerleri, 2016).

Hücrelerde meydana gelen hidroperoksitleri uzaklaştırmakla görevli olan ve lipitleri peroksidasyondan koruyan en önemli bir diğer antioksidan enzim GPx'dir (Süleyman ve diğerleri, 2018). Hidroperoksitlerin detoksifikasyonu için, GPx en önemli peroksidazdır (Kalender ve diğerleri, 2014). GSH kullanılarak çeşitli hidroperoksitlerin indirgenmesini katalize ederek memeli hücrelerini oksidatif hasara karşı korur (Berrahal ve diğerleri, 2007). GPx, glutasyonu substrat olarak kullanarak H_2O_2 'yu H_2O 'ya indirgemektedir (Çaylak, 2011). Ağır metallerin neden olduğu oksidatif stres ile GPx aktivitesinde azalma meydana geldiği mevcut çalışmalarda bildirilmiştir (Aleo ve diğerleri, 2002; Jihen, Imed, Fatima, Abdelhamid, 2009). 28 gün boyunca 0,4 mg/kg/gün cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokusunda GPx enzim aktivitesinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (Goudarzi, Kalantar, Kalantar, 2017). Yapılan bir diğer çalışmada, erkek ratlara kurşun nitrat (93 mg/kg v.a.) muamelesinin ardından karaciğerde GPx aktivitesinde azalma meydana geldiği belirtilmiştir (Abdel-Gawad ve Awwad, 2011). Bu tez çalışmasında, yapılan incelemeler sonucunda cıva klorid, kurşun nitrat ve cıva klorid+kurşun nitrat uygulanan gruplarda GPx aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. GPx aktivitesindeki azalmanın, cıva ve kurşunun enzim aktif bölgesindeki prostetik grup olan selenyum ile yer değiştirerek meydana geldiği düşünülmektedir (Haleagrahara ve diğerleri, 2010; Harisa ve diğerleri, 2012).

GST, bir dizi ksenobiyotik bileşiğin, normal fizyolojik süreçlerin sürdürülmesinde esas teşkil eden GSH'ye konjugasyon yoluyla detoksifikasyonunda rol oynayan bir sitozolik enzimdir (Ashok ve diğerleri, 2014; Mehana, Meki, Fazili, 2012). GST'ler, glutasyonu çeşitli elektrofillere aktaran ve toksik maddeleri glutatyondaki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak nötralize ederler ve daha fazla suda çözünebilir hale gelmesini sağlarlar. Ayrıca, LPO'ya karşı selenyum bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek savunma mekanizması sağlarlar (Süleyman ve diğerleri, 2018). Mehana ve diğerleri, 8 hafta süreyle % 0,4 v.a. kurşun asetat ile muamele edilen ratların karaciğer dokusunda GST aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir (Mehana ve diğerleri, 2012). Aynı şekilde, 3 hafta süyele 0,25 mg/kg v.a. cıva klorid ile muamele edilen ratların karaciğer dokusunda GST aktivitesinde azalma bildirilmiştir (Necib, Bahi, Zerizer, 2013). Bu tez çalışmasında, yapılan incelemeler sonucunda cıva klorid, kurşun nitrat ve cıva klorid+kurşun nitrat uygulanan gruplarda GST aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. GST aktivitesindeki bu azalmanın, bu metallerin sülfidril gruplarına olan yüksek afinitesi dolayısıyla olduğu düşünülmektedir.

Hücreler ağır metal hasarlarına karşı antioksidan ve detoksifikasyon tepkilerini uyarabilir (Sarkar ve diğerleri, 2014). Ağır metallerin, çeşitli dokularda SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerinde değişikliğe neden olduğu mevcut çalışmalarla bildirilmiştir (Renugadevi ve Prabu, 2009; Su ve diğerleri, 2008). Karaciğer hasarı sırasında karaciğerde antioksidan savunmalarda gözlenen azalmanın olduğu bildirilmiştir (Mansour ve Mossa, 2010; Uzun ve Kalender, 2013). Bu tez çalışmasında da antioksidan enzim aktivitelerinde azalma tespit edilmiştir. Kurşun ve cıvanın karaciğer dokusunda antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğu ve bu çalışmadaki verileri destekleyen başka literatürler de mevcuttur (Agarwal ve Behari, 2007; Upasani ve Balaraman, 2003). Birçok araştırma, kurşun ve cıvanın ROT oluşumunu arttırdığını ve bu enzimlerdeki -SH grupları için yüksek afinitesi nedeniyle fonksiyonel sülfhidril (SH) gruplarını inhibe ederek antioksidan savunma sistemlerini bozduğunu ileri sürmektedir (Apaydın ve diğerleri, 2016).

Karaciğer fonksiyonu, toksik maddelere akut veya kronik maruziyet sonucu meydana gelen hasarlar tarafından zararlı bir şekilde değiştirilebilir. Ağır metaller, hücre zarlarına zarar vererek sitotoksik etkilerini gösterebilir (Anuradha ve Krishnamoorthy, 2012). Hepatosit plazma zarı hasar gördüğünde, normalde sitosol içinde bulunan çeşitli enzimler kan dolaşımına salınır. Bu nedenle, ALP, ALT, AST ve LDH gibi serum enzimleri temel olarak

hepatik disfonksiyon ve hasarın değerlendirilmesi için izlenir (Uzunhisarcıklı ve Kalender, 2011).

ALT, AST, ALP, LDH, total protein, kolesterol ağırlıklı olarak hepatik disfonksiyon ve hepatotoksik hasarı belirlemek için kullanılır (Uzun ve Kalender, 2013). Ağır metallerin, albümin, total protein, trigliserit ve kolesterol değerleri ile histopatolojik değişikliklere yol açarak ALT, ALP, AST ve LDH gibi karaciğer marker enzimlerinin profilini değiştirerek hepatotoksositeye neden olduğu gösterilmiştir (Liu, Ma, Sun, 2011; Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2016). Yapılan bir çalışmada, ratlara 60 gün boyunca haftada 3 kez 5 mg/kg cıva klorid uygulamasının sonucunda karaciğer dokusunda AST, ALT, ALP değerlerinde artış gözlemlenmiştir ve bu artışın hücresel komponentlerin sızmasına neden olan biyomembranların lipit peroksidasyonundan kaynaklandığını belirtmişlerdir (Bashandy, Alhazza, El-Desoky, Al-Othman, 2011). Bu tez çalışmasında da, cıva klorid, kurşun nitrat ve cıva klorid+kurşun nitrat uygulamasının olduğu deney hayvanlarında kan serum albümin, total protein ve trigliserit seviyelerinde azalma; AST, ALT, ALP, LDH ve total kolesterol seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla artış tespit edilmiştir. Serum transaminaz seviyelerindeki artışın, karaciğer dokusunda meydana gelen lipit peroksidasyonuyla hücre harabiyeti sonrasında kana salınması sonucunda kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Bu enzimlerdeki artış, karaciğer hücre membran geçirgenliğinde meydana gelen değişiklik ile bu enzimlerin biyosentezindeki bozulmaya ve karaciğer disfonksiyonuna bağlı olabilir (Celik ve Suzek, 2008; Uzun ve Kalender, 2013). Ayrıca, serum LDH aktivitesindeki artış, enzimin kan akışına sızmasına neden olan hepatoselüler nekrozdan kaynaklanabilir (Mansour ve Mossa, 2010). Bu enzimler genellikle akut hepatotoksosite veya hafif hepatoselüler hasarda artar, ancak karaciğer hasarına bağlı uzun süreli zehirlenme ile azalmaya meyillidir (Lakshmi ve diğerleri, 2013).

Cıva kloridin, rat karaciğerinde AST, ALT değerlerinde artışa, ALP değerlerinde azalmaya ve lipit peroksidasyonunda artışa neden olduğu çalışmalar mevcuttur (Ekambaram, Ramalingam, Balasubramanian, 2012; El-Shenawy ve Hassan, 2008).

Necib ve diğerleri, ratlara 3 hafta süreyle intraperitoneal enjeksiyon yoluyla 0,25 mg/kg v.a. cıva klorid ile muamelenin sonucunda karaciğer dokularında CAT, GPx, GST aktivitelerinin ve total protein, albümin seviyelerinin azaldığını, AST, ALT, ALP ve MDA seviyelerini ise

artırdığını gözlemlemişlerdir. Elde edilen bu bulguların yanında karaciğerde sentrilobüler nekroz, degranülasyon, membran hücrelerinde yıkım, sitoplazmik vakuolizasyon gibi patolojik değişiklikleri belirtmişlerdir (Necib ve diğerleri, 2013).

Kurşunun ratlarda karaciğer enzim aktivitelerinde ve biyokimyasal parametrelerde değişikliklere neden olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (Corpas ve diğerleri, 2002). 40 gün süreyle oral gavaj ile 50 mg/kg v.a. kurşun nitrat uygulaması yapılan bir çalışmada, ratların karaciğer dokusunda AST, ALT, ALP ve kolesterol seviyelerinde artış olduğu ve bu artışın karaciğerin hasarlı yapısal bütünlüğünden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2010a). 30 gün boyunca intraperitoneal enjeksiyon ile 5 mg/kg v.a. kurşun nitratın uygulandığı bir diğer çalışmada, ratların karaciğer dokusunda AST, ALT, ALP seviyelerinde artış tespit edildiği ve bu artışın kurşunun yol açtığı hücre parçalanmasından kaynaklı olduğu belirtilmiştir (Lakshmi ve diğerleri, 2013).

Yapılan bir çalışmada, kurşun nitratın (40 mg/kg v.a. 1/56 LD₅₀) farelerin karaciğer dokusunda SOD, CAT aktivitelerinde azalma, LPO'nda artış, AST, ALT, ALP ve kolesterol değerlerinde artış ve protein miktarında azalma tespit edilmiştir. Ayrıca, karaciğerde fibrosis, konjesyon, inflamatuvar infiltrasyon, şişmiş hepatositler, vakuolizasyon, yağsı değişim, hemoraji, piknotik çekirdek, sinüzoidlerde dilatasyon, kuppfer hücrelerinde artış ile karakterize patolojik bulgular saptanmıştır (Kansal, Sharma, Sharma, Lodi, Sharma, 2011).

Lipit ve protein metabolizmalarındaki değişiklikler, hepatosit yapısının ve karaciğer fonksiyonunun önemli belirteçleri olabilir (Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2016). Ağır metallerin protein ve lipit metabolizmasında bozukluklara neden olabileceği yapılan benzer çalışmalarda belirtilmiştir (Kalender ve diğerleri, 2015; Merzoug ve diğerleri, 2009). Kolesterol, memeli hücre membranlarının esasını teşkil eden bir bileşendir ve hücre fonksiyonları için gereklidir (Mergen, Mergen, Öngel, Tavlı, Tavlı, 2010). Kolesterolün fosfolipitlerle olan etkileşimi membranda moleküllerin yakınlığını artırarak küçük moleküllerin pasif geçişini sağlar. Bu nedenle, membrandaki kolesterol konsantrasyonunun değişikliği, antioksidanların lipit tabakadaki düzeni ve yerleşimini etkileyebilmektedir (López-Revuelta ve diğerleri, 2006). Karaciğerdeki kolesterol biyosentezi ve kolesterol katabolizması arasındaki denge, serum kolesterol konsantrasyonunun kritik bir belirleyicisidir. Bazı araştırmacılar, ağır metallerin karaciğerdeki lipit metabolizması

enzimlerinin aktivasyonunu değiştirdiğini, bunun da kolesterolün vücuttan atılması için tek önemli yol olan safra asitlerinin biyosentezini sınırlayabildiğini belirtmişlerdir (Liu ve diğerleri, 2011). Bu tez çalışmasında da, total kolesterol içeriğinde artış meydana gelmiştir. Artan kolesterol seviyesi, karaciğer hasarının bir belirteci olabilir (Apaydın ve diğerleri, 2017; Zaahkouk, Helal, Abd-Rabo, Rashed, 2000). Bu çalışmada trigliserit düzeyinde bir azalma meydana gelmiştir. Karaciğer hastalıklarının trigliserit düzeylerinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2016).

Albümin karaciğerde sentezlenen anahtar bir bileşendir ve karaciğer fonksiyonunun izlenmesinde hayati bir rol oynar (Palanisamy ve Dass, 2013). Ağır metaller protein metabolizmasında azalmaya neden olmaktadır (El-Demerdash ve diğerleri, 2004). Bu çalışmada da total protein ve albümin değerlerinde bir azalma meydana gelmiştir ve mevcut çalışmalarda bu azalmanın, hepatik hücrelerde aminoasit ve protein metabolizmasında ve sentezinde bir değişiklikten olabileceği belirtilmiştir (Ncibi, Othman, Akacha, Krifi, Zourgi, 2008).

Ağır metaller hematolojik parametrelerde değişikliklere neden olur (Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2016). Brandão ve diğerleri, 2 hafta süreyle subkutan enjeksiyon ile 1 mg/kg cıva klorid uygulamışlar ve farelerin kontrol grubuna kıyasla eritrosit, hematokrit, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayımında azalma ve retikülosit yüzdesinde artış meydana geldiğini gözlemişlerdir (Brandão ve diğerleri, 2008). 40 gün süreyle 40 mg/kg v.a. kurşun nitrat uygulamasının yapıldığı bir çalışmada, farelerin eritrosit, lökosit, hemoglobin değerlerinde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (Lodia ve Kansala, 2012). Bu tez çalışmasında, ağır metal uygulaması yapılan bütün gruplarda hematolojik parametreler olan lökosit (WBC) sayısında azalma ve trombositlerde (PLT) artış gözlenmiştir. Ayrıca, cıva klorid ve cıva klorid+kurşun nitrat uygulanan gruplarda eritrosit (RBC), hemoglobin ve hematokrit değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Bu değerlerdeki azalmanın, dolaşımdaki eritrositlerin ömrünün kısılması ve hemoglobin sentezinin inhibisyonunun kombine etkisinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Lakshmi ve diğerleri, 2013). Ayrıca, hücrel savunmanın işareti olan kan dolaşımındaki lökosit seviyelerindeki azalmanın, hasarlı bölgeye hücrel göç veya kan hücrelerindeki azalmadan kaynaklandığı açıklanabilir (Brandão ve diğerleri, 2008). Trombosit sayısındaki artışın, karaciğerde meydana gelen yıkımdan ve nefrotik sendromdan kaynaklanabileceği yapılan bazı çalışmalarda belirtilmiştir (Celik ve Temur, 2009; Uzun ve Kalender, 2013; Uzunhisarcıklı ve diğerleri,

2016). Bu değişikliklerin, kurşun ve cıva kaynaklı karaciğer hücre harabiyeti ile ilgili olabileceği düşünölmektedir.

Organlar arasında karaciğer, çeşitli detoksifikasyon reaksiyonlarıyla ilişkisi ve fizyolojik metabolizmadaki merkezi rolünden dolayı metal toksisitesinin hedef bölgesidir (Vergilio, Carvalho, Melo, 2015). Ayrıca, kurşun ve cıva toksisitesi için hedef organ olarak bilinmektedir (El-Shenawy ve Hassan, 2008; Narayana ve Raghupathy, 2012). Bu nedenle, bu tez çalışmasında kurşun nitrat ve cıva klorid'in karaciğer dokusunda meydana getirdiği patolojik etkiler araştırılmıştır.

Cıva bileşiklerinin detoksifikasyonu esas olarak karaciğerde oluşur (Branco ve diğerleri, 2014). $HgCl_2$ karaciğerde birikerek ciddi hasara yol açmaktadır (Trebucobich ve diğerleri, 2014). Bharathi ve diğerleri, yaptıkları çalışma sonucunda, cıva klorid tarafından reaktif oksijen türlerinin oluşumundaki bir artışın, sadece membranda meydana gelen fonksiyonel ve biyokimyasal değişimleri teşvik etmekle kalmayıp, aynı zamanda da karaciğer hücresi hasarına neden olduğunu belirtmişlerdir (Bharathi ve diğerleri, 2014). Bu tez çalışmasında da, cıva kloridin bu özelliği sebebiyle hepatositlerde patolojik değişimlere yol açtığı düşünölmektedir.

Bu tez çalışması dahilinde yapılan ışık mikroskobu incelemelerinde, kontrol grubuna kıyasla cıva klorid uygulanan ratların karaciğer dokularında mononökleer hücre infiltrasyonu, konjesyon, hemoraji, sinuzoidlerde dilatasyon, hepatositlerde dejenerasyon, Kupffer hücre sayılarında artış ve steatozis şeklinde histopatolojik değişimler görölmüştür. Hepatositler ve Kupffer hücreleri arasındaki etkileşim, hepatotoksik kimyasallara karşı bireysel duyarlılık bağlamında önemlidir (Milosevic ve Maier, 2000). Kupffer hücrelerinin sayılarındaki artış, hepatik makrofaj olmaları ve fagositik özelliğe sahip olmaları dolayısıyla nekrotik dokudaki yapıları ortadan kaldırmaları nedeniyle açıklanabilir (Uzun ve Kalender, 2013). Cıvanın reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olarak hücresel fonksiyonların değişikliğine, hücre ölümüne ve patofizyolojik hasara yol açabileceği belirtilmiştir (Huang, Liu, Hsu, Lin-Shiau, 2011). ROT, hücre zarına saldırarak lipit peroksidasyonuna ve sonucunda hücre zarının dengesizleşmesine ve parçalanmasına yol açar (Stajn ve diğerleri, 1997). Karaciğer dokusundaki histopatolojik değişiklikler, oksidatif stresi tetikleyen ROT üretimi ve lipit peroksidasyonunun artışından kaynaklanabilir. Cıva klorid uygulamasının karaciğer dokusunda hepatositlerde dejenerasyon ve konjesyon gibi patolojik bulgulara neden olduğu

bu çalışmada olduğu gibi pek çok çalışmada da gösterilmiştir (Joshi ve diğerleri, 2014; Uzunhisarcıklı ve diğerleri, 2016). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, histopatolojik bulgular biyokimyasal analizlerin sonucunu desteklemektedir.

Karaciğer, kurşun toksisitesi için başlıca hedef organ olarak kabul edilmektedir (Narayana ve Raghupathy, 2012). Kurşun, karaciğerde birikmesi nedeniyle hepatositlerde olumsuz etkilere yol açmaktadır (Herman ve Geraldine, 2009). Kurşunun karaciğer üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, serbest radikaller tarafından gerçekleştirilen zararlı bir işlem olan membran lipitlerinin peroksidasyonunu artırarak karaciğer dokularında oksidatif hasar meydana getirdiği açıklanmıştır (Sivaprasad ve diğerleri, 2004). Bu tez çalışmasında da, kurşun nitratın bu özelliği sebebiyle hepatositlerde patolojik değişimlere yol açtığı düşünülmektedir.

Bu tez çalışması dahilinde yapılan ışık mikroskobu incelemelerinde, kontrol grubuna kıyasla kurşun nitrat uygulanan ratların karaciğer dokularında mononükleer hücre infiltrasyonu, hepatositlerde dejenerasyon, Kupffer hücre sayılarında artış, binükleat hücreler, nekroz, konjesyon, steatozis ve hipertrofi şeklinde histopatolojik değişimler görülmüştür. Yumuşak dokular arasında karaciğer oldukça yoğun yüksek kurşun konsantrasyonu gösterir (Guimaraes ve diğerleri, 2012; Kalender ve diğerleri, 2015). Kupffer hücreleri, yerleşik karaciğer makrofajlarıdır ve karaciğer fonksiyonlarının korunmasında kritik rol oynarlar. Kimyasalların neden olduğu, tümör prosesi ya da nekroz gibi patolojik koşullar altında, hepatositler bu hücreleri aktive ederler (Nguyen-Lefebvre ve Horuzsko, 2015). Kurşun maruziyeti oksidatif stresi ve lipit peroksidasyonunu arttırdığı için DNA hasarı kaçınılmazdır ve bu da kurşun kaynaklı doku hasarının temelini oluşturabilir (Narayana-Al Bader, 2011). Yapılan benzer bir çalışmada, 42 gün süreyle uygulanan 20 mg/kg v.a. kurşun nitratın, bu çalışmada da olduğu gibi karaciğerde inflamatuvar hücre infiltrasyonuna ve hepatositlerde dejenerasyona neden olduğu belirtilmiştir. Hepatik dokudaki hücresel infiltrasyonun, herhangi bir zararlı etkiye karşı dokunun lökositler özellikle lenfositler ile verdiği bir tepki olabileceğini rapor etmişlerdir (Sharma ve diğerleri, 2011).

Kurşun ve cıvanın toksisitesinin, reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, lipit peroksidasyonunun uyarılması, sülfidril gruplarının kaybı ve antioksidan rezervlerinin tükenmesi ile sonuçlanan oksidatif strese bağlı olduğu düşünülmektedir (Dewanjee ve diğerleri, 2013; Kumagai ve diğerleri, 1997). Birçok araştırma, kurşun ve cıva maruziyetinin

hem insanlarda hem de deney hayvanlarında çok çeşitli fizyolojik, biyokimyasal ve davranışsal bozukluklara neden olabileceğini ve hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebileceğini göstermiştir (Gurer ve Ercal, 2000; Othman ve diğerleri, 2014).

Bu deneyde yapılan ışık mikroskobu incelemelerinde, kontrol grubuna kıyasla kurşun nitrat ve cıva klorid kombinasyonunun ratların karaciğer dokularında konjesyon, binükleat hücreler, steatozis ve nekroz şeklinde histopatolojik değişimler gözlenmiştir. Toksik metallere maruziyetin, farklı hücre tiplerinde apoptoz ve nekrozu indüklediği bilinmektedir (Vergilio ve diğerleri, 2015). Birçok araştırma cıva ve kurşunun oksidatif strese neden olduğunu ve ROT'u uyardığını bildirmişlerdir (Apaydın ve diğerleri, 2016). Meydana gelen bu patolojik değişikliklerin, aşırı ROT üretimi ve lipid peroksidasyonunun neden olduğu oksidatif stresten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, ışık mikroskobu bulguları biyokimyasal analizlerin sonucunu desteklemektedir.

Narayana ve Al-Bader (2011) tarafından yapılan çalışmada, 60 gün süreyle oral yoldan kurşun nitrat (50 mg/kg) uygulamasının ardından karaciğerde sinüzodlerde dilatasyon, hepatositlerde vakuolizasyon, binükleat hepatosit sayısında artış, nekroz gibi dejeneratif değişiklikler saptanmıştır. Bu tez çalışmasında da, hem kurşun nitrat hem de cıva klorid+kurşun nitrat grubundaki ratların hepatositlerinde binükleat hücrelerde artış gözlenmiştir. Yapılan araştırmalarda, binükleat hücre sayısındaki artışın hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda gelişebileceği belirtilirken, muhtemelen sitokinezin tamamlanamamasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Kostka, Palut, Kopeć-Szlezak, Ludwicki, 2000; Margall-Ducos, Morizur, Couton, Desdouets, 2007).

Bu tez çalışmasında elde edilen biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile histopatolojik bulgular paralellik göstermekte ve birbirini desteklemektedir. Kurşun nitrat ve cıva klorid ve kombinasyonlarının bu çalışmada hepatotoksositeye yol açtığı görülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışma, düşük dozdaki kurşun nitrat ve cıva klorid maruziyetinin sıçanlarda antioksidan enzim aktiviteleri, biyokimyasal ve hematolojik parametreler üzerine istenmeyen etkilere, ayrıca histopatolojik değişiklikler gibi olumsuz etkilere neden olduğunu göstermiştir. Ancak, cıva kloridin kurşun nitrattan daha fazla hasara neden olduğu ve daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. LD₅₀ değerlerinden de anlaşılacağı gibi cıvanın kurşundan daha fazla toksik etki gösterdiği gözlenmektedir. Ayrıca, cıvanın tek başına uygulandığı

grupta meydana gelen hücresel hasar, kurşun nitratla cıva kloridin birlikte verilen gruba nazaran daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dayanarak cıva ve kurşunun hepatotoksisite bakımından birbirlerine karşı antagonistik etki gösterdiği söylenebilir.

Cıva ve kurşun gibi ağır metaller insan sağlığına büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Bu ağır metallerin maruziyetinin kontrol edilmemesi, yalnızca insan sağlığına değil, aynı zamanda gelecekteki çevreye, bitki sağlığına ve tüm organizmaların refahına bağlı ciddi komplikasyonlarla sonuçlanacaktır. Bu nedenle, bu metallerin zararlı etkilerinden dolayı çevreye kontaminasyonuna karşı önlemler alınmalı, özellikle halk sağlığı, yaban hayatı ve ekosistem açısından bileşiminde cıva ve kurşun bulunan materyallerin kullanımından kaçınılmalı ya da kullanımında dikkatli olunmalı ve etkilerinin asgari seviyeye indirilmesi için etkili yasalar ve stratejiler geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Abdalla, F. H., Belle, K. S., De Bona, K. S., Bitencourt, P. E. R., Pigatto, A. S. ve Moretto, M. B. (2010). Allium sativum L. extract prevents methyl mercury-induced cytotoxicity in peripheral blood leukocytes (LS). *Food and Chemical Toxicology*, 48, 417–421.
- Abdallah, G. M., El-Sayed, E. S. M. ve Abo-Salem, O. M. (2010). Effect of lead toxicity on coenzyme Q levels in rat tissues. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 1753-1756.
- Abdel-Gawad, E. I. ve Awwad, S. A. (2011). In-vivo and in-vitro prediction of the efficiency of nano-synthesized material in removal of lead nitrate toxicity. *Journal of American Science*, 7(1), 105-119.
- Ademuyiwa, O., Agarwal, R., Chandra, R. ve Behari, J. R. (2009). Lead-induced phospholipidosis and cholesterogenesis in rat tissues. *Chemico-Biological Interactions*, 179, 314-320.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105,121–126.
- Afify, A. M. ve El-Beltagi, H. S. (2011). Discharge of lead contamination by natural compounds pectin and chitin: biochemical analysis of DNA, RNA, DNase, RNase and GOT in albino rat as an early bio-marker of lead-toxicity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, S226-S231.
- Agarwal, R. ve Behari, J. R. (2007). Role of selenium in mercury intoxication in mice. *Industrial Health*, 45, 388-395.
- Agarwal, R., Goel, S. K., Chandra, R. ve Behari, J. R. (2010). Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29,70-78.
- Ahn, C. B., Song, C. H., Kim, W. H. ve Kim, Y. K. (2002). Effects of Juglans sinensis Dode extract and antioxidant on mercury chloride-induced acute renal failure in rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 82, 45-49.
- Alam, M. S., Kaur, G., Jabbar, Z., Javed, K. ve Athar, M. (2007). *Eruca sativa* seeds possess antioxidant activity and exert a protective effect on mercuric chloride induced renal toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 4, 910-920.
- Al-Attar, A. M. (2011a). Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18, 63-72.
- Al-Attar, A. M. (2011b). Vitamin E attenuates liver injury induced by exposure to lead, mercury, cadmium and copper in albino mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18, 395-401.
- Aleo, M. F., Morandini, F., Bettoni, F., Tanganelli, S., Vezzola, A., Giuliani, R., Steimberg, N., Apostoli, P. ve Mazzoleni, G. (2002). Antioxidant potential and gap junction-

mediated intercellular communication as early biological markers of mercuric chloride toxicity in the MDCK cell line. *Toxicology in Vitro*, 16, 457–465.

- Altınsaat, Ç., Sulu, N., Uzun, M. ve Öztürkmen, A. (1997). Deneysel intraperitoneal kurşun asetat uygulamasının kobaylarda elektrokardiyogram üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 44, 259-265.
- Aly, H. A. A., Domènech, Ò. ve Banjar, Z. M. (2012). Effect of nonylphenol on male reproduction: Analysis of rat epididymal biochemical markers and antioxidant defense enzymes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261, 134-141.
- Amara, I. E. A., Elshenawy, O. H., Abdelrady, M. ve El-Kadi, A. O. S. (2014). Acute mercury toxicity modulates cytochrome P450, soluble epoxidehydrolase and their associated arachidonic acid metabolites in C57Bl/6 mouse heart. *Toxicology Letters*, 226, 53-62.
- Ambali, S. F., Ayo, J. O., Ojo, S. A. ve Esievo, K. A. N. (2010). Vitamin E protects Wistar rats from chlorpyrifos-induced increase in erythrocyte osmotic fragility. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 3477-3480.
- Ansari, M. A., Maayah, Z. H., Bakheet, S. A., El-Kadi, A. O. ve Korashy, H. M. (2013). The role of aryl hydrocarbon receptor signaling pathway in cardiotoxicity of acute lead intoxication in vivo and in vitro rat model. *Toxicology*, 306,40-49.
- Antonio-García, M. T. ve Masso'-Gonzalez, E. L. (2008). Toxic effects of perinatal lead exposure on the brain of rats: Involvement of oxidative stress and the beneficial role of antioxidants. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 2089-2095.
- Anuradha, R. ve Krishnamoorthy, P. (2012). Impact of Pongamia Pinnata extract on lead acetate mediated toxicity in rat liver. *International Journal of PharmTech Research*, 4, 878-882.
- Apaydın, F. G., Bas, H., Kalender, S. ve Kalender, Y. (2017). Bendiocarb induced histopathological and biochemical alterations in rat liver and preventive role of vitamins C and E. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 49, 148-155.
- Apaydın, F. G., Baş, H., Kalender, S. ve Kalender, Y. (2016). Subacute effects of low dose lead nitrate and mercury chloride exposure on kidney of rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 41, 219-224.
- Apaydın, F. G., Kalender, S., Demir, F. ve Bas, H. (2014). Effects of sodium selenite supplementation on lead nitrate-induced oxidative stress in lung tissue of diabetic and non-diabetic rats. *Gazi University Journal of Science*, 27(2), 847-853.
- Apaydın, F. G., Kalender, S., Bas, H., Demir, F. ve Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced testicular toxicity in diabetic and non-diabetic rats: protective role of sodium selenite. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(1), 68-74.

- Ashok, I., Wankhar, D., Sheeladevi, R. ve Wankhar, W. (2014). Long-term effect of aspartame on the liver antioxidant status and histopathology in Wistar albino rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4, 299-305.
- Ası, T. (1999). *Tablolarla biyokimya* (Cilt II). Ankara: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 175-195.
- Aslantürk, A., Uzunhisarcıklı, M., Kalender, S. ve Demir, F. (2014). Sodium selenite and vitamin E in preventing mercuric chloride induced renal toxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 70, 185-190.
- Assi, M. A., Hezmee, M. N. M., Haron, A. W., Sabri, M. Y. M. ve Rajion, M. A. (2016). The detrimental effects of lead on human and animal health. *Veterinary World*, 9(6), 660-671.
- Astiz, M., Alaniz, M. J. T. ve Marra, C. A. (2009). Antioxidant defense system in rats simultaneously intoxicated with agrochemicals. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28, 465-473.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR]. (2007). Toxicological Profile For Lead. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 1,582.
- Augusti, P. R., Conterato, G. M. M., Somacal, S., Sobieski, R., Spohr, P. R., Torres, J. V., Charao, M. F., Moro, A. M., Rocha, M. P., Garcia, S. C. ve Emanuelli, T. (2008). Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 212-219.
- Aydın, A., Sayal, A. ve İşimer, M. (2001). Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. *GATA*, 20, 38-53.
- Azevedo, B. F., Neto, H. A. F., Stefanon, I. ve Vassallo, D. V. (2011). Acute cardiorespiratory effects of intracisternal injections of mercuric chloride. *NeuroToxicology*, 32, 350-354.
- Bakar, C. ve Baba, A. (2009, 30 Ekim-1 Kasım). Metaller ve insan sağlığı: Yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu. I.Tıbbi Jeoloji Çalıştayında sunuldu, Nevşehir, 163-185.
- Bal, C., Büyükşekerci, M., Ercan, M., Torun Güngör, O., Tutkun, E., ve Yılmaz, F. M. (2016). Kurşun maruziyetinin taranmasında saç ve idrar numunelerinin kullanılabilirliğinin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73(4), 303-310.
- Bando, I., Reus, M. I. S., Andres, D. ve Cascales, M. (2005). Endogenous antioxidant defense system in rat liver following mercury chloride oral intoxication. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 19 (3), 154-161.
- Barcelos, G. R. M., Angeli, J. P. F., Serpeloni, J. M., Grotto, D., Rocha, B. A., Bastos, J. K., Knasmüller, S. ve Júnior, F. B. (2011). Quercetin protects human-derived liver

- cells against mercury-induced DNA-damage and alterations of the redox status. *Mutation Research*, 726, 109-115.
- Bashandy, S. A., Alhazza, I. M., El-Desoky, G. E. ve Al-Othman, Z. A. (2011). Hepatoprotective and hypolipidemic effects of *Spirulina platensis* in rats administered mercuric chloride. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(2), 175-182.
- Baş, H., Kalender, S., Karaboduk, H. ve Apaydın, F. G. (2015a). The effects on antioxidant enzyme systems in rat brain tissues of lead nitrate and mercury chloride. *Gazi University Journal of Science*, 28(2), 169-174.
- Baş, H. ve Kalender, Y. (2016). Nephrotoxic effects of lead nitrate exposure in diabetic and nondiabetic rats: Involvement of oxidative stress and the protective role of sodium selenite. *Environmental Toxicology*, 31 (10), 1229-1240.
- Baş, H., Kalender, Y., Pandir, D. ve Kalender, S. (2015b). Effects of lead nitrate and sodium selenite on DNA damage and oxidative stress in diabetic and non-diabetic rat erythrocytes and leucocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39, 1019-1026.
- Baş, L. ve Demet, Ö. (1992). Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. *Ekoloji Dergisi*, 5, 42-46.
- Bebe, F. N. ve Panemangalore, M. (2003). Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats'. *Journal of Environmental Science and Health B*, 38, 349-363.
- Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics*, 20, 172-177.
- Ben-Ozer, E. Y., Rosenspire, A. J. , McCabe, Jr. M. J. , Worth, R. G., Kindzelskii, A. L., Warra, N. S. ve Petty, H. R. (2000). Mercuric chloride damages cellular DNA by a non-apoptotic mechanism. *Mutation Research*, 470, 19-27.
- Berlin, M., Zalups, R. K. ve Fowler, B. A. (2015). Mercury. In G. Nordberg, B. Fowler, M. Nordberg (Eds.), *Handbook on the toxicology of metals*. Fourth edition. London. Academic Press, pp. 1013-1075.
- Berrahal, A. A., Nehdi, A., Hajjaji, N., Gharbi, N. ve El-Fazâa, S. (2007). Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead. *C. R. Biologies*, 330, 581-588.
- Bharathi, E. ve Jagadeesan, G. (2014). Antioxidant potential of hesperidin and ellagic acid on renal toxicity induced by mercuric chloride in rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4 (2), 131-136.
- Bharathi, E., Jagadeesan, G. ve Vijayakumar, M. (2014). Hepato-ameliorative effect of hesperidin and ellagic acid on mercuric chloride intoxicated rats. *Biomedicine & Aging Pathology*, 4, 17-21.

- Bhargava, P., Gupta, N., Vats, S. ve Goel, R. (2017). Health issues and heavy metals. *Austin Journal of Environmental Toxicology*, 3 (1), 1018-1026.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S. ve Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- Boots, A. W., Haenen, G. R. M. M. ve Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*, 585, 325-337.
- Boujbiha, M. A., Hamden, K., Guermazi, F., Bouslama, A., Omezzine, A., Kammoun, A. ve El Feki, A. (2009). Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: Association with oxidative stress. *Reproductive Toxicology*, 28, 81-89.
- Boujbiha, M. A., Hamden, K., Guermazi, F., Bouslama, A., Omezzine, A. ve El Feki, A. (2011). Impairment of spermatogenesis in rats by mercuric chloride: Involvement of low 17β -estradiol level in induction of acute oxidative stress. *Biological Trace Element Research*, 142, 598-610.
- Bradberry, S. M. (2012). Lead and mercury. *Medicine*, 40 (3), 133-134.
- Branco, V., Godinho-Santos, A., Gonçalves, J., Lu, J. ve Holmgren, A. (2014). Mitochondrial thioredoxin reductase inhibition, selenium status, and Nrf-2 activation are determinant factors modulating the toxicity of mercury compounds. *Free Radical Biology and Medicine*, 73, 95-105.
- Brandão, R., Borges, L. P., Oliveira, R., Rocha, J. B. T. ve Noueira, C. W. (2008). Diphenyl diselenide protects against hematological and immunological alterations induced by mercury in mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 22 (5), 311-319.
- Brodkin, E., Copes, R., Mattman, A., Kennedy, J., Kling, R. ve Yassi, A. (2007). Lead and mercury exposures: Interpretation and action. *CMAJ*, 176 (1), 59-63.
- Bucio, L., Garcia, C., Souza, V., Hernandez, E., Gonzalez, C., Betancourt, M. ve Gutierrez-Ruiz, Ma. C. (1999). Uptake, cellular distribution and DNA damage produced by mercuric chloride in a human fetal hepatic cell line. *Mutation Research*, 423, 65-72.
- Büyük, İ., Soydam-Aydın, S. ve Aras, S. (2012). Bitkilerin stres koşullarına verdiği moleküler cevaplar. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 69(2), 97-110.
- Carmona, E. R., Creusa, A. ve Marcos, R. (2011). Genotoxicity testing of two lead-compounds in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research*, 724, 35-40.
- Carranza-Rosales, P., Salvador, S. F., Sepulveda-Saavedra, J., Cruz-Vega, D. E. ve Gandolfi, A. J. (2005). Morphologic and functional alterations induced by low doses of mercuric chloride in the kidney OK cell line: ultrastructural evidence for an apoptotic mechanism of damage. *Toxicology*, 210, 111-121.
- Castañó, A., Sánchez-Rodríguez, J. E., Cañas, A., Esteban, M., Navarro, C., Rodríguez-García, A. C., Arribas, M., Díaz, G. ve Jiménez-Guerrero, J. A. (2012). Mercury, lead

- and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: A pilot human biomonitoring study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215, 191–195.
- Castro-González, M. I. ve Méndez-Armenta, M. (2008). Heavy metals: Implications associated to fish consumption. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26, 263-271.
- Celik, I. ve Suzek, H. (2008). The hematological effects of methyl parathion in rats. *Journal of Hazardous Materials*, 153, 1117-1121.
- Celik, I. ve Temur, A. (2009). Determination hematotoxic and hepatotoxic effects of trichloroacetic acid at sublethal dosage in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 1324-1326.
- Clarkson, T. W. ve Magos, L. (2006). Overview of the clinical toxicity of mercury. *Annals of Clinical Biochemistry*, 43, 257-268.
- Cobbina, S. J., Chen, Y., Zhou, Z., Wu, X., Feng, W., Wang, W., Li, Q., Zhao, T., Mao, G., Wu, X. ve Yang, L. (2015). Interaction of four low dose toxic metals with essential metals in brain, liver and kidneys of mice on sub-chronic exposure. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39: 280–291.
- Corpas, I., Benito, M. J., Marquina, D., Castillo, M., Lopez, N. ve Antonio, M. T. (2002). Gestational and lactational lead intoxication produces alterations in the hepatic system of rat pups. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 51, 35-43.
- Crespo-López, M. E., Macêdo, G. L., Pereira, S. I. D., Arrifano, G. P. F., Picanço-Diniz, D. L. W., Nascimento, J. L. M. ve Herculano, A. M. (2009). Mercury and human genotoxicity: Critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacological Research*, 60, 212-220.
- Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73-83.
- Çelik, S. Y., Demir, N. ve Demir, Y. 2017. Serum alkalin fosfataz ve asit fosfataz enzimlerinin aktiviteyi üzerine lizinoprilin in vitro etkisi/The in vitro effect of lisonopril on serum alkaline phosphatase and acid phosphatase enzymes activity. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 13(1), 233-237.
- Çelikoğlu, E., Aslantürk, A. ve Kalender, Y., 2015. Vitamin E and sodium selenite against mercuric chloride-induced lung toxicity in the rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(4), 587-594.
- Çimen, Ç., Öter, Ç., Demir, H. ve Savran, A. (2005). Rat eritrositlerinden elde edilen katalaz enziminin karakterizasyonu ve kinetiğinin incelenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(1), 15-20.
- Çolakoğlu, N., Kükner, A., Ozan, E., Kara, H., Koyutürk, L. ve Kuloğlu, T. (2011). Sıçan testis dokusunda kadmiyum klorid'ün oluşturduğu yapısal değişiklikler ve bu

değişiklikler üzerine metallothionein'nin etkileri: Elektron mikroskopik çalışma. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 25 (1), 05-09.

- Dai, S., Yin, Z., Yuan, G., Lu, H., Jia, R., Xu, J., Song, X., Li, L., Shu, Y., Liang, X., He, C., Lv, C. ve Zhang, W. (2013). Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(3), 1207-1216.
- Danadevi, K., Rozati, R., Banu, B.S., P. Rao, H. ve Grover, P. (2003). DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology*, 187, 183-193.
- Das, S., Raj, R., Mangwani, N., Dash, H. R. ve Chakraborty, J. (2014). Heavy metals and hydrocarbons: Adverse effects and mechanism of toxicity. In S. Das (Ed.), *Microbial Biodegradation and Bioremediation*, London and Waltham, Elsevier, pp.23-54.
- De, J., Dash, H. R., Mangwani, N., Dash, H. R. ve Das, S. (2014). Mercury pollution and bioremediation-A case study on biosorption by a mercury-resistant marine bacterium. In S. Das (Ed.), *Microbial Biodegradation and Bioremediation*, London and Waltham, Elsevier, pp.137-166.
- Deepmala, J., Deepak, M., Srivastav, S., Sangeeta, S., Kumar, S. A. ve Kumar, S. S. (2013). Protective effect of combined therapy with dithiothreitol, zinc and selenium protects acute mercury induced oxidative injury in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27, 249-256.
- Dehpour, A. R., Essalat, M., Ala, S., Ghazi-Khansari, M. ve Ghafourifar, P. (1999). Increase by NO synthase inhibitor of lead-induced release of N-acetyl-b-D-glucosaminidase from perfused rat kidney. *Toxicology*, 132, 119-125.
- Demir, F., Uzun, F. G., Durak, D. ve Kalender, Y. (2011). Subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in rat erythrocytes and the protective effects of catechin and quercetin. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 99, 77-81.
- Dewanjee, S., Sahu, R., Karmakar, S. ve Gangopadhyay, M. (2013). Toxic effects of lead exposure in Wistar rats: Involvement of oxidative stress and the beneficial role of edible jute (*Corchorus olitorius*) leaves. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 78-91.
- Dias, D., Bessa, J., Guimaraes, S., Soares, M. E., Bastos, M. L. ve Teixeira, H. M. (2016). Inorganic mercury intoxication: A case report. *Forensic Science International*, 259, e20-e24.
- Dieter, M. P., Luster, M. I., Boorman, G. A., Jameson, C. W., Dean, J. H. ve Cox, J. W. (1983). Immunological and biochemical responses in mice treated with mercuric chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 68, 218-228.
- Dietert, R. R., Lee, J. E., Hussain, I. ve Piepenbrink, M. (2004). Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 198, 86-94.
- Dilek, O. N. (2003). Karaciğer. *Afyon Kocatepe Üniversitesi*, I. Cilt, Afyon.

- Doğan, B. (2002). Kurşun nitratın ($Pb(NO_3)_2$) arpa (*Hordeum vulgare L.*) mitotik kromozomları üzerine etkileri. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-55.
- Durak, D., Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F. ve Kalender, Y. (2010). Mercury chloride induced oxidative stress and the protective effect of vitamins C and E in human erythrocytes *in vitro*. *African Journal of Biotechnology*, 9(4), 488-495.
- Durmuş, A. S. ve Ünsaldı, E. (2005). Serbest oksijen kaynakları, antioksidanlar ve kırık iyileşmesi. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, 3 (3), 20-27.
- Einollahi, N., Abbasi, S., Dashti, N. ve Vaezzadeh, F. (2006). Effect of mercuric chloride on kinetic properties of horseradish peroxidase. *Iranian Journal of Public Health*, 35(2), 49-56.
- Ekambaram, M., Ramalingam, K. A. ve Balasubramanian, A. (2012). Effect of *solanum trilobatum* linn on mercury-induced hepatotoxicity in swiss albino mice. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(6), 68-70.
- Eken, A. (2017). Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 69-73.
- El-Demerdash, F. M., Yousef, M. I., Kedwany, F. S. ve Baghdadi, H. H. (2004). Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: Protective role of vitamin E and β -carotene. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 1563-1571.
- El-Gendy, K. S., Aly, N. M., Mahmoud, F. H., Kenawy, A. ve El-Sebae, A. K. (2010). The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 215-221.
- El-Nekeety, A. A., El-Kady, A. A., Soliman, M. S., Hassan, N. S. ve Abdel-Wahhab, M. A. (2009). Protective effect of *Aquilegia vulgaris* (L.) against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 2209-2215.
- El-Neweshy, M. S. ve El-Sayed, Y. S. (2011). Influence of vitamin C supplementation on lead induced histopathological alterations in male rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63, 221-227.
- El-Shafai, A., Zohdy, N., El-Mulla, K., Hassan, M. ve Morad, N. (2011). Light and electron microscopic study of the toxic effect of prolonged lead exposure on the seminiferous tubules of albino rats and the possible protective effect of ascorbic acid. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 734-743.
- El-Shenawy, S. M. A. ve Hassan, N. S. (2008). Comparative evaluation of the protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by mercury chloride in the rats. *Pharmacological Reports*, 6, 199-208.
- El-Sokkary, G., Abdel-Rahman, G. H. ve Kamel, E. S. (2005). Melatonin protects against lead-induced hepatic and renal toxicity in male rats. *Toxicology*, 213, 25-33.

- Eraslan, G., Saygi, S., Essiz, D., Aksoy, A., Gul, H. ve Macit, E. (2007). Evaluation of aspect of some oxidative stress parameters using vitamin E, proanthocyanidin and N-acetylcysteine against exposure to cyfluthrin in mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88, 43-49.
- Ercal, N., Gurer-Orhan, H. ve Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress. Part 1. Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1, 529–539.
- Ersoy, O., (2012). Karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 12(3):129-135.
- Ewald, K. A. ve Calabrese, E. J. (2001). Lead reduces the nephrotoxicity of mercuric chloride. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 4, 215-218.
- Fahmy, M. A., Hassan, N. H. A., Farghaly, A. A. ve Hassan, E. E. S. (2008). Studies on the genotoxic effect of beryllium chloride and the possible protective role of selenium/vitamins A, C and E. *Mutation Research*, 652, 103-111.
- Farag, A. G. A., Elhalwagy, M. E. A. ve Farid, H. E. A. (2010). Effect of ginger supplementation on developmental toxicity induced by fenitrothion insecticide and /or lead in albino rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97, 267-274.
- Farina, M., Soares, F. A., Feoli, A., Roehring, C., Brusque, A. M., Rotta, L., Perry, M. L., Souza, D. O. ve Rocha, J. B. T. (2003). In vitro effects of selenite and mercuric chloride on liver thiobarbituric acid-reactive substances and non-protein thiols from rats: Influences of dietary cholesterol and polyunsaturated and saturated fatty acids. *Nutrition*, 19, 531-535.
- Fiuza, T. L., Oliveira, C. S., Costa, M., Oliveira, V. A., Zeni, G. ve Pereira, M. E. (2015). Effectiveness of (PhSe)₂ in protect against the HgCl₂ toxicity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 255-262.
- Flora, S. J. S., Saxena, G., Gautam, P., Kaur, P. ve Gill, K. D. (2007). Response of lead-induced oxidative stress and alterations in biogenic amines in different rat brain regions to combined administration of DMSA and MiADMSA. *Chemico-Biological Interactions*, 170, 209-220.
- Franciscato, C., Moraes-Silva, L., Duarte, F. A., Oliveira, C. S., Ineu, R. P., Flores, E. M. M., Dressler, V. L., Peixoto, N. C. ve Pereira, M. E. (2011). Delayed biochemical changes induced by mercury intoxication are prevented by zinc pre-exposure. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, 480-486.
- Franco, J. L., Braga, H. C., Nunes, A. K. C., Ribas, C. M., Stringari, J., Silva, A. P., Pomblum, S. C. G., Moro, A. M., Bohrer, D., Santos, A. R. S., Dafre, A. L. ve Farina, M., 2007. Lactational exposure to inorganic mercury: evidence of neurotoxic effects. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 360-367.
- Freitas, M. L., Silva, A. R. H., Roman, S. S. ve Brandão, R. (2012). Effects of 4,4-dichlorodiphenyl diselenide (ClPhSe)₂ on toxicity induced by mercuric chloride in mice: A

- comparative study with diphenyl diselenide (PhSe)₂. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34, 985-994.
- Fretham, S. J. B., Martinez-Finley, E. J. ve Aschner, M. (2015). Mercury and Neurodegeneration. In R. Watson and V. Preedy (Eds), *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease*, London. Academic Press, 237-244.
- Fuentes, M., Torregrosa, A., Mora, R., Götzens, V., Corbella, J. ve Domingo, J. L. (1996). Placental effects of lead in mice. *Placenta*, 17, 371-376.
- Gao, S., Ou-yang, C., Tang, L., Zhu, J., Xu, Y., Wang, S. ve Chen, F. (2010). Growth and antioxidant responses in *Jatropha curcas* seedling exposed to mercury toxicity. *Journal of Hazardous Materials*, 182, 591-597.
- García-Nino, W. R. ve Pedraza-Chaverri, J. (2014). Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food and Chemical Toxicology*, 69, 182-201.
- García-Sevillano, M. A., Rodríguez-Moro, G., García-Barrera, T., Navarro, F. ve Gómez-Ariza, J. L. (2015). Biological interactions between mercury and selenium in distribution and detoxification processes in mice under controlled exposure. Effects on selenoprotein. *Chemico-Biological Interactions*, 229, 82-90.
- Gargouri, M., Magne, C., Dauvergne, X., Ksouri, R., El Feki, A., Metges, M. A. G. ve Talarmin, H. (2013). Cytoprotective and antioxidant effects of the edible halophyte *Sarcocornia perennis* L. (swampfire) against lead-induced toxicity in renal cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 95, 44-51.
- Gautam, P. K., Gautam, R. K., Banerjee, S., Chattopadhyaya, M. C. ve Pandey, J. D. (2016). Heavy metals in the environment: Fate, transport, toxicity and remediation Technologies. In D. Pathania (Ed.), *Heavy metals: Sources toxicity and remediation techniques*, U.K. Nova Science Publishers, pp.101-130.
- Gordon, J. N., Taylor, A. ve Bennett, P. N. (2002). Lead poisoning: case studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53, 451-458.
- Goudarzi, M., Kalantar, M. ve Kalantar, H. (2017). The hepatoprotective effect of gallic acid on mercuric chloride-induced liver damage in rats. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 12 (4), e12345.
- Gökalp, O., Özer, M. K., Koyu, A., Çiçek, E., Sütçü, R., Koçak, A., Özdem, S. ve Aktürk, O. (2005). Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(3), 27-30.
- Grotto, D., Vicentini, J., Angeli, J. P. F., Latorraca, E. F., Monteiro, P. A. P., Barcelos, G. R. M., Somacal, S., Emanuelli, T. ve Barbosa, F. (2011). Evaluation of protective effects of fish oil against oxidative damage in rats exposed to methylmercury. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, 487-493.

- Grover, P., Banu, B. S., Devi, K. D. ve Begum, S. (2001). In vivo genotoxic effects of mercuric chloride in rat peripheral blood leucocytes using comet assay. *Toxicology*, 167, 191-197.
- Grover, P., Rekhadevi, P. V., Danadevi, K., Vuyyuri, S. B., Mahboob, M. ve Rahman, M. F. (2010). Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 213, 99-106.
- Guimaraes, D., Carvalho, M. L., Geraldos, V., Rocha, I., Alves, L. C. ve Santos, J. P., (2012). Lead in liver and kidney of exposed rats: Aging accumulation study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, 285-290.
- Gupta, R. C., (2012). Mercury. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary toxicology basic and clinical principles*, Second edition. Oxford. Academic, 537-543.
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Chaudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C., Gupta, P. K. ve Pakuwal, U. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 4405-4409.
- Gurer, H., Ozgunes, H., Oztezcan, S. ve Ercal, N. (1999). Antioxidant role of α -lipoic acid in lead toxicity. *Free Radical Biology & Medicine*, 27, 75-81.
- Gurer, H. ve Ercal, N. (2000). Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning?. *Free Radical Biology & Medicine*, 29, 927-945.
- Günşar, F. (2003). Karaciğer enzim profilindeki değişikliklerde yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*, 7(3), 192-203.
- Güven, A., Kahvecioğlu Ö., Kartal G. ve Timur S. (2004). Metallerin çevresel etkileri-III. *Metalurji Dergisi*, 138, 64-71.
- Gwaltney-Brant, S. M., (2013). Heavy Metals. In V. Haschek, C. Rousseaux, M. Walling (Eds.), *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology*, Amsterdam. Academic Press, 1315-1344.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. ve Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.
- HaiBo, Y., ZhaoFa, X., Wei, L. I. U., Yu, D. ve Bin, X. (2011). The protective role of procyanidins and lycopene against mercuric chloride renal damage in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 24(5), 550-559.
- Haleagrahara, N., Jackie, T., Chakravarthi, S., Rao, M. ve Pasupathi, T. (2010). Protective effects of *Etlintera elatior* extract on lead acetate-induced changes in oxidative biomarkers in bone marrow of rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2688-2694.
- Hamadouche, N. A., Slimani, M., Merad-Boudia, B. ve Zaoui, C. (2009). Reproductive toxicity of lead acetate in adult male rats. *American Journal of Scientific Research*, 3, 38-50.

- Haouem, S., Chargui, I., Najjar, M. F., Sriha, B. ve El Hani, A. (2013). Liver function and structure in rats treated simultaneously with cadmium and mercury. *Open Journal of Pathology*, 3(01), 26-31.
- Harisa, G. I., Alanazi, F. K., El-Bassat R. A., Malik, A. ve Abdallah, G. M. (2012). Protective effect of pravastatin against mercury induced vascular cells damage: Erythrocytes as surrogate markers. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34, 428-435.
- Heath, J. C., Abdelmageed, Y., Braden, T. D., Nichols, A. C. ve Steffy, D. A. (2009). The effects of chronic mercuric chloride ingestion in female Sprague–Dawley rats on fertility and reproduction. *Food and Chemical Toxicology*, 47(7), 1600-1605.
- Herman, D. S. ve Geraldine, M. T. V. (2009). Influence of minerals on lead-induced alterations in liver function in rats exposed to long-term lead exposure. *Journal of Hazardous Materials*, 166, 1410-1414.
- Hillam, R. P. ve Ozkan, A. N. (1986). Comparison of local and systemic immunity after intratracheal intraperitoneal, and intravenous immunization of mice exposed to either aerosolized or ingested lead. *Environmental Research*, 39, 265-277.
- Holmes, P., James, K. A. F. ve Levy, L. S. (2009). Is low-level environmental mercury exposure of concern to human health?. *Science of the Total Environment*, 408, 171-182.
- Hong, D., Cho, S. H., Park, S. J., Kim, S. Y. ve Park, S. B. (2013). Hair mercury level in smokers and its influence on blood pressure and lipid metabolism. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36, 103-107.
- Hsu P. C., Liu M. Y., Hsu C. C., Chen L. Y. ve Guo Y. L. (1998). Effects of vitamin E and /or C on reactive oxygen species-related lead toxicity in the rat sperm. *Toxicology*, 128,169-179.
- Huang, C. F., Liu, S. H., Hsu, C. J. ve Lin-Shiau, S. Y. (2011). Neurotoxicological effects of low-dose methylmercury and mercuric chloride in developing offspring mice. *Toxicology Letters*, 201, 196-204.
- Hwang, J. Y., Lin, J. T., Liu, S. C., Hu, C. C., Shyu, Y. S. ve Yang, D. J. (2013). Protective role of litchi (*Litchi chinensis* Sonn.) flower extract against cadmium- and lead-induced cytotoxicity and transforming growth factor β 1-stimulated expression of smooth muscle α -actin estimated with rat liver cell lines. *Journal of Functional Foods*, 5, 698-705.
- Iavicoli, I., Carelli, G., Stanek, E. J., Castellino, N. ve Calabrese, E. J. (2003). Effects of low doses of dietary lead on red blood cell production in male and female mice. *Toxicology Letters*, 137, 193-19.
- Ighodaro, O. M. ve Akinloye, O. A. (In Press). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their

- fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexveria Journal of Medicine*.
- Iino, M., O'Donnell, C. J., ve Burke, M. P. (2009). Post-mortem CT findings following intentional ingestion of mercuric chloride. *Legal Medicine*, 11(3), 136-138.
- Jagadeesan, G. ve Bharathi, E. (2014). In vivo restoration of hepatic and nephro protective potential of hesperidin and ellagic acid against mercuric chloride intoxicated rats. *Biomedicine & Aging Pathology*, 4(3), 219-222.
- Jan, A. T., Azam, M., Siddiqui, K., Ali, A., Choi, I. ve Haq, Q. M.R (2015). Heavy metals and human health: Mechanistic insight into toxicity and counter defense system of antioxidants. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 29592-29630.
- Janicka, M., Binkowski, L. J., Blaszczyk, M., Paluch, J., Wojta's, W., Massanyi, P. ve Stawarz, R. (2015). Cadmium, lead and mercury concentrations and their influence on morphological parameters in blood donors from different age groups from Southern Polve. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 29, 342-346.
- Jarup, L. (2003). Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin*, 68, 167-182.
- Ji, X., Wang, W., Jinping, C., Tao, Y., Zhao, X., Zhuang, H. ve Qu, L. (2006). Free radicals and antioxidant status in rat liver after dietary exposure of environmental mercury. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22, 309-314.
- Jihen, E. H., Imed, M., Fatima, H. ve Abdelhamid, K. (2009). Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver of the rat: Effects on the oxidative stres. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72, 1559-1564.
- Johnson, F. M. (1998). The genetic effects of environmental lead. *Mutation Research*, 410, 123-140.
- Joshi, D., Mittal, D. K., Shukla, S., Srivastav, S. K. ve Dixit, V. A. (2017). Curcuma longa Linn. extract and curcumin protect CYP 2E1 enzymatic activity against mercuric chloride-induced hepatotoxicity and oxidative stress: A protective approach. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(6), 373-382.
- Joshi, D., Mittal, D. K., Shukla, S., Srivastav, A. K. ve Srivastav, S. K. (2014). N-acetyl cysteine and selenium protects mercuric chloride-induced oxidative stress and antioxidant defense system in liver and kidney of rats: A histopathological approach. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28, 218-226.
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A. ve Timur, S. (2003). Metallerin çevresel etkileri-I, *Metalurji Dergisi*, 136, 47-53.
- Kalender, S., Apaydın, F. G., Demir, F. ve Bas, H. (2014). Lead nitrate induced oxidative stress in brain tissues of rats: Protective effect of sodium selenite. *Gazi University Journal of Science*, 27(3), 883-889.

- Kalender, S. (2016). Effects of mercury chloride and lead nitrate induced cardiotoxicity in male rats. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(2), 136-143.
- Kalender, S., Apaydın, F. G., Baş, H. ve Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite on lead nitrate-induced hepatotoxicity in diabetic and non-diabetic rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40, 568-574.
- Kalender, S., Uzun, F. G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M. ve Aslanturk, A. (2013). Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 456-462.
- Kanbur, M., Eraslan, G., Beyaz, L., Silici, S., Liman, B. C., Altınordu, Ş. ve Atasever, A. (2009). The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61, 123-132.
- Kansal, L., Sharma, V., Sharma, A., Lodi, S. ve Sharma, S. H. (2011). Protective role of coriandrum sativum (coriander) extracts against lead nitrate induced oxidative stress and tissue damage in the liver and kidney in male mice. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2(3), 65-83.
- Karaboduk, H., Uzunhisarcıklı, M. ve Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite and vitamin E on mercuric chloride-induced cardiotoxicity in male rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(2), 229-238.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016a). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50-59.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016b). Antioksidanlar. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
- Karapehlivan, M., Ogun, M., Kaya, I., Ozen, H., Deveci, H. A. ve Karaman, M. (2014). Protective effect of omega-3 fatty acid against mercury chloride intoxication in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28, 94-99.
- Kasapçopur Özel, G. S. ve Birdane, Y.O. (2014). Antioksidanlar. *Kocatepe Veterinary Journal*, 7(2), 41-52.
- Kasnak, C. ve Palamutoğlu, R. (2015). Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3(5), 226-234.
- Kasperczyk, A., Machnik, G., Dobrakowski, M., Sypniewski, D., Birkner, E. ve Kasperczyk, S. (2012). Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead. *Toxicology*, 301, 79-84.
- Kasperczyk, S., Dobrakowski, M., Kasperczyk, A., Machnik, G. ve Birkner, E. (2014). Effect of N-acetylcysteine administration on the expression and activities of antioxidant enzymes and the malondialdehyde level in the blood of lead-exposed workers. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37, 638-647.

- Kehrer, J. P. ve Klotz, L. O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: Implications for health. *Critical Reviews in Toxicology*, 45(9), 765-798.
- Khan, A. T., Atkinson, A., Graham, T. C., Thompson, S. J., Ali, S. ve Shireen, K. F. (2004). Effects of inorganic mercury on reproductive performance of mice. *Food and Chemical Toxicology*, 42, 571-577.
- Kim, K. S., Lim, H. J., Lim, J. S., Son, J. Y., Lee, J., Lee, B. M., Chang, S. C. ve Kim, H. S. (2018). Curcumin ameliorates cadmium-induced nephrotoxicity in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 34-40.
- Kim, S. H. ve Sharma, R. P. (2004). Mercury-induced apoptosis and necrosis in murine macrophages: Role of calcium-induced reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase signaling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196, 47-57.
- Korashy, H. M. ve El-Kadi, A. O. S. (2004). Differential effects of mercury, lead and copper on the constitutive and inducible expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR)-regulated genes in cultured hepatoma Hepa 1c1c7 cells. *Toxicology*, 201, 153-172.
- Korashy, H. M. ve El-Kadi, A. O. S. (2008). Modulation of TCDD-mediated induction of cytochrome P450 1A1 by mercury, lead, and copper in human HepG2 cell line. *Toxicology in Vitro*, 22, 154-158.
- Kostka, G., Palut, D., Kopeć-Szlezak, J. ve Ludwicki, J. K. (2000). Early hepatic changes in rats induced by permethrin in comparison with DDT. *Toxicology*, 142, 135-143.
- Krocova, Z., Macela, A., Kroca, M. ve Hernychova, L. (2000). The immunomodulatory effect(s) of lead and cadmium on the cells of immune system in vitro. *Toxicology in Vitro*, 14, 33-40.
- Kumagai, Y., Mizukado, S., Nagafune, J., Shinyashiki, M., Shino, H. T. ve Shimojo, N. (1997). Post-transcriptional elevation of mouse brain Mn-SOD protein by mercuric chloride. *Brain Research*, 769, 178-182.
- Kumari, S. A., Madhusudhanachary, P., Patlolla, A. K. ve Tchounwou, P. B. (2016). Hepatotoxicity and ultra structural changes in wistar rats treated with Al₂O₃ nanomaterials. *Trends in cell & Molecular biology*, 11, 77-88.
- Lakshmi, B. V. S., Sudhakar, M. ve Aparna, M. (2013). Protective potential of black grapes against lead induced oxidative stress in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35, 361-368.
- Larsen, T. (2005). Determination of lactate dehydrogenase (LDH) activity in milk by a fluorometric assay. *Journal of Dairy Research*, 72(2), 209-216.
- Lee, H., Kim, Y., Sim, C. S., Ham, J. O., Kim, N. S. ve Lee, B. K. (2014). Associations between blood mercury levels and subclinical changes in liver enzymes among South

- Korean general adults: Analysis of 2008–2012 Korean national health and nutrition examination survey data. *Environmental Research*, 130, 14-19.
- Limón-Pacheco, J. ve Gonsebatt, M. E. (2009). The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research*, 674, 137-147.
- Lin, Y. S., Ginsberg, G., Caffery, J. L., Xue, J., Vulimiri, S. V., Nath, R. G. ve Sonaeane, B. (2014). Association of body burden of mercury with liver function test status in the U.S. population. *Environment International*, 70, 88-94.
- Liu, C. M., Ma, J. Q. ve Sun, Y. Z. (2010). Quercetin protects the rat kidney against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30, 264-271.
- Liu, C. M., Ma, J. Q. ve Sun, Y. Z. (2011). Protective role of puerarin on lead-induced alterations of the hepatic glutathione antioxidant system and hyperlipidemia in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 3119–3127.
- Liu, C. M., Ma, J. Q. ve Sun, Y. Z. (2012). Puerarin protects the rat liver against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 575-582.
- Lodia, S. ve Kansala, L. (2012). Antioxidant activity of rubia cordifolia against lead toxicity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(7), 2224-2232.
- López-Revuelta, A., Sánchez-Gallego, J.I., Hernández- Hernández, A., Sánchez-Yagüe, J. ve Llanillo, M. (2006). Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, 161, 79-91.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. ve Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-275.
- Mansour, S. A. ve Mossa, A. H. (2010). Adverse effects of lactational exposure to chlorpyrifos in suckling rats. *Human and Experimental Toxicology*, 29, 77-92.
- Mansour, S. A. ve Mossa, A. T. H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, 34-39.
- Margall-Ducos, G., Morizur, S., Couton, D. ve Desdouets, C. (2007). Liver cell binucleation: a physiological process triggered by an absence of cytoskeletal rearrangement during mitosis. *Journal of Hepatology*, 46, S113.
- Marklund, S. ve Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47, 469-474.

- Masso'-Gonza'lez, E. L. ve Antonio-Garci'a, M. T. (2009). Natural antioxidants protect against lead-induced damage during pregnancy and lactation in rat's pups. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72, 2137-2142.
- Mate'S, J. M., Perez-Gomez, C. ve De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32(8), 595-603.
- Matovic', V., Buha, A., Dukic'-C'osic', D. ve Bulat, Z. (2015). Insight into the oxidative stress induced by lead and /or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 130-140.
- McKelvey, S. M., Horgan, K. A. ve Murphy, R. A. (2015). Chemical form of selenium differentially influences DNA repair pathways following exposure to lead nitrate. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 151-169.
- Meadows-Oliver, M. (2012). Environmental toxicants: Lead and mercury. *Journal of Pediatric Health Care*, 26(3), 213-215.
- Mehana, E. E., Meki, A. R. M. A. ve Fazili, K. M. (2012). Ameliorated effects of green tea extract on lead induced liver toxicity in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 291-295.
- Mehmetoğlu, İ., Çağlayan, O., Gurbilek, M. ve Koçyiğit, A. (2004). Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı (Üçüncü Baskı). Konya: Yelken Basım.
- Mercan, U., (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 91-96.
- Mergen, B. E., Mergen, H., Öngel, K., Tavlı, T. ve Tavlı, V. (2010). Lipoprotein metabolizması hastalıkları ve tedavisine yaklaşım. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 14(1), 38-45.
- Merzoug, S., Toumi, M. L., Oumeddour, A., Boukhris, N., Baudin, B., Tahraoui, A. ve Bairi, A. (2009). Effect of inorganic mercury on biochemical parameters in Wistar rat. *Journal of Cell and Animal Biology*, 3(12), 222-230.
- Mesquita, V. A., Silva, C. F. ve Soares, E. V. (2016). Toxicity induced by a metal mixture (Cd, Pb and Zn) in the yeast *Pichia kudriavzevii*: The role of oxidative stress. *Current Microbiology*, 72(5), 545-550.
- Messarah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., Abdennour, C., Bouzerna, N., Boulak-ouda, M.S. ve El Feki, A., 2012. Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 167-174.
- Milosevic, N. ve Maier, P. (2000). Lead stimulates intercellular signalling between hepatocytes and Kupffer cells. *European Journal of Pharmacology*, 401, 317-328.

- Moneim, A. E. A., Dkhil, M. A. ve Al-Quraishy, S. (2011). The protective effect of flaxseed oil on lead acetate-induced renal toxicity in rats. *Journal of Hazardous Materials*, 194, 250-255.
- Moniuszko-Jakoniuk, J., Jurczuk, M. ve Brzóska, M. M. (2007). Evaluation of glutathione related enzyme activities in the liver and kidney of rats exposed to lead and ethanol. *Pharmacological Reports*, 59(1), 217-225.
- Moreira-Rodrigues, M., Henriques-Coelho, T., Moura, C., Vasques-Novoa, F., Sampaio-Maia, B., Pestana M. ve Leite-Moreira A. F. (2010). Cardiac dysfunction in HgCl₂-induced nephrotic syndrome. *Experimental Biology and Medicine*, 235, 392-400.
- Motoyama, K., Koyama, H., Moriwaki, M., Emura, K., Okuyama, S., Sato, E., Inoue, M., Shioi, A. ve Nishizawa, Y. (2009). Atheroprotective and plaque-stabilizing effects of enzymatically modified isoquercitrin in atherogenic apoE-deficient mice. *Nutrition*, 25, 421-427.
- Muthumani, M. ve Miltonprabu, S. (2015). Ameliorative efficacy of tetrahydrocurcumin against arsenic induced oxidative damage, dyslipidemia and hepatic mitochondrial toxicity in rats. *Chemico-biological interactions*, 235, 95-105.
- Narayana, K. ve Al-Bader, M. (2011). Ultrastructural and DNA damaging effects of lead nitrate in the liver. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63, 43-51.
- Narayana, K. ve Raghupathy, R. (2012). DNA damage in lead-exposed hepatocytes: coexistence of apoptosis and necrosis?. *Drug and Chemical Toxicology*, 35(2), 208-217.
- Ncibi, S., Othman, M. B., Akacha, A., Krifi, M. N. ve Zourgi, L., (2008). *Opuntia ficus indica* extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 797-802.
- Necib, Y., Bahi, A. ve Zerizer, S. (2013). Amelioration of mercuric chloride toxicity on rat liver with argan oil and sodium selenite supplements. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2)(B), 839-849.
- Nguyen-Lefebvre, A. T. ve Horuzsko, A. 2015. Kupffer cell metabolism and function. *Journal of Enzymology and Metabolism*, 1(1), 1-26.
- Noman, A. S. M., Dilruba, S., Mohanto, N. C., Rahman, L., Khatun, Z., Riad, W., Al Mamun, A., Alam, S., Aktar, S., Chowdhury, S., Saud, Z. A., Rahman, Z., Hossain, K. ve Haqqe, A. (2015). Arsenic-induced histological alterations in various organs of mice. *Journal of Cytology and Histology*, 6(3): 323.
- Nwokocha, C. R., Owu, D. U., Nwokocha, M. I., Ufearo, C. S. ve Iwuala, M. O. (2012). Comparative study on the efficacy of *Allium sativum* (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 222-226.

- Ognjanovic, B. I., Markovic, S. D., Ethordevic, N. Z., Trbojevic, I. S., Stajin, A. S. ve Saicic, Z. S. (2010). Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: Protective role of coenzyme Q10 and vitamin E. *Reproductive Toxicology*, 29, 191-197.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. ve Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Oliveira, C. S., Oliveira, V. A., Ineu, R. P., Moraes-Silva, L. ve Pereira, M. E. (2012). Biochemical parameters of pregnant rats and their offspring exposed to different doses of inorganic mercury in drinking water. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 2382-2387.
- Osfor, M. M. H., Ibrahim, H. S., Mohamed, Y. A., Ahmed, S. M., Abd, A. A. S. ve Hegazy, A. M. (2010). Effect of alpha lipoic acid and vitamin E on heavy metals intoxication in male albino rats. *Journal of American Science*, 6(8), 56-63.
- Othman, M. S., Safwat, G., Aboulkhair, M. ve Moneim, A. E. A. (2014). The potential effect of berberine in mercury-induced hepatorenal toxicity in albino rats. *Food and Chemical Toxicology*, 69, 175-81.
- Ozbek, E. (2012). Induction of oxidative stress in kidney. *International Journal of Nephrology*, 2012, 1-9.
- Ozougwu, J. C. (2016). The role of reactive oxygen species and antioxidants in oxidative stress. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 3(6),1-8.
- Öğüt, S. ve Atay, E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2), 68-74.
- Örün, E. ve Yalçın, S. S. (2011). Kurşun, Cıva, Kadmiyum: Çocuk sağlığına etkileri ve temasın belirlenmesinde saç örneklerinin kullanımı. *Ankara Üniversitesi Çevre Bilimleri Dergisi*, 3(2), 73-81.
- Özbolat, G. ve Tuli, A. (2016). Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Archives Medical Review Journal*, 25(4), 502-521.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Özçetin, M., Yılmaz, R., Mendil, D., Koçyiğit, R. ve Gedik, D., K. (2013). Anne sütünde toksik ağır metal varlığı. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 4(2), 89-92.
- Özdemir, S. ve Dursun, S. (2007). Testis dokusunda kurşun toksisitesi ve eser element ilişkisi üzerine selenyum ve kateşinin rolü. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 38, 95-98.
- Özkan, E., Taşlıpınar, M. Y. ve Yeşilkaya, Ş. (2018). Ağır metal zehirlenmeleri. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1599.pdf> adresinden 11 Ekim 2018'de alınmıştır.

- Paglia, D. E. ve Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory Medicine*, 70, 158-165.
- Pagliara, P., Carla, E. C., Caforio, S., Chionna, A., Massa, S., Abbro, L. ve Dini, L. (2003). Kupffer cells promote lead nitrate-induced hepatocyte apoptosis via oxidative stress. *Comparative Hepatology*, 2, 1-13.
- Pal, M. ve Ghosh, M. (2012). Studies on comparative efficacy of α -linolenic acid and α -eleostearic acid on prevention of organic mercury-induced oxidative stress in kidney and liver of rat. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 1066-1072.
- Palanisamy, N. ve Dass, S. M. (2013). Beneficial effect of *Trichopus zeylanicus* extract on mercuric chloride-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 24(1), 51-57.
- Palmeira, C. M. ve Madeir, V. M. C. (1997). Mercuric chloride toxicity in rat liver mitochondria and isolated hepatocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 3, 229-235.
- Pan, T. L., Wang, P. W., Al-Suwayeh, S. A., Chen, C. C. ve Fang, J. Y. (2010). Skin toxicology of lead species evaluated by their permeability and proteomic profiles: A comparison of organic and inorganic lead. *Toxicology Letters*, 197, 19-28.
- Pandey, S., Kumar, R., Sharma, S., Nagpure, N. S., Srivastava, S. K. ve Verma, M. S. (2005). Acute toxicity bioassays of mercuric chloride and malathion on air-breathing fish *Channa punctatus* (Bloch). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 61, 114-120.
- Papp, A., Nagymajtenyi, L. ve Vezer, T. (2005). Subchronic mercury treatment of rats in different phases of ontogenesis: functional effects on the central and peripheral nervous system. *Food and Chemical Toxicology*, 43, 77-85.
- Park, E. J. ve Park, K. (2007). Induction of reactive oxygen species and apoptosis in BEAS-2B cells by mercuric chloride. *Toxicology in Vitro*, 21, 789-794.
- Patkova, J., Vojtisek, M., Tuma, J., Vozeh, F., Knotkova, J., Santorova, P. ve Wilhelm, J. (2012). Evaluation of lipofuscin-like pigments as an index of lead-induced oxidative damage in the brain. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64, 51-56.
- Patrick, L. (2006). Lead toxicity part II: The role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Alternative Medicine Review*, 11, 114-127.
- Penugonda, S. ve Ercal, N. (2011). Comparative evaluation of N-acetylcysteine (NAC) and N-acetylcysteine amide (NACA) on glutamate and lead-induced toxicity in CD-1 mice. *Toxicology Letters*, 201, 1-7.
- Perottoni, J., Lobato, L. P., Silveira, A., Rocha, J. B. T. ve Emanuelli, T. (2004). Effects of mercury and selenite on δ -aminolevulinatase activity and on selected oxidative stress parameters in rats. *Environmental Research*, 95, 166-173.

- Pham-Huy, L.A, He, H. ve Pham-Huyc, C. 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89-96.
- Pinto, E., Sigaud-Kutner, T. S. C., Leitão, M. A. S., Okamoto, O. K., Morse, D. ve Colepicolo, P. (2003). Heavy metal-induced oxidative stress in algae. *Journal of Phycology*, 39, 1008-1018.
- Plastunov, B. ve Zub, S. (2008). Lipid peroxidation processes and antioxidant defense under lead intoxication and iodine-deficient in experiment. *Anales Universitatis Mariae Curie Sklodowska Lublin-Polonia*, 21, 215-217.
- Priscilla, D. H. ve Prince, P. S. M. (2009). Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. *Chemico-Biological Interactions*, 179, 118-124.
- Priya, D. K. D., Gayathri, R., Gunassekaran, G. R. ve Sakthisekaran, D. (2011). Protective role of sulforaphane against oxidative stress mediated mitochondrial dysfunction induced by benzo (a) pyrene in female Swiss albino mice. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 24, 110-117.
- Rabbani-Chadegani, A., Abdosamadi, S., Fani, N. ve Mohammadian, S. (2009). A comparison of the effect of lead nitrate on rat liver chromatin, DNA and histone proteins in solution. *Archives of Toxicology*., 83, 565–570.
- Radad, K., Hassanein, K., Al-Shraim, M., Moldzio, R. ve Rausch, W. D. (2014). Thymoquinone ameliorates lead-induced brain damage in Sprague Dawley rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 66, 13-17.
- Rainio, M. J., Eeva, T., Lilley, T., Stauffer, J. ve Ruuskanen, J. (2015). Effects of early-life lead exposure on oxidative status and phagocytosis activity in great tits (*Parus major*). *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology*, 167, 24-34.
- Ramaiah, L., Bounous, D. I. ve Elmore, S. A. (2013). Hematopoietic System. In V. Haschek, C. Rousseaux, M. Walling (Eds.), *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology*, Amsterdam. Academic Press, pp.1863-1933.
- Rao, M. V. ve Chhunchha, B. (2010). Protective role of melatonin against the mercury induced oxidative stress in rat thyroid. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 7-10.
- Rao, M. V., Chinoy, N. J., Suthar, M. B. ve Rajvanshi, M. I. (2001). Role of ascorbic acid on mercuric chloride-induced genotoxicity in human blood cultures. *Toxicology in Vitro*, 15, 649-654.
- Rao, M. V. ve Gangadharan, B. (2008). Antioxidative potential of melatonin against mercury induced intoxication in spermatozoa in vitro. *Toxicology in Vitro*, 22, 935-942.
- Rao, M. V., Purohit, A. ve Patel, T. (2010). Melatonin protection on mercury-exerted brain toxicity in the rat. *Drug and Chemical Toxicology*, 33(2), 209-216.

- Rastogi, S. K. (2008). Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 12(3), 103-106.
- Renugadevi, J. ve Prabu, S. M., (2009). Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats. *Toxicology* 256, 128-134.
- Rice, K. M., Walker Jr, E. M., Wu, M., Gillette, C. ve Blough, E. R. (2014). Environmental mercury and its toxic effects. *Journal of Preventive Medicine & Public Health*, 47, 74-83.
- Rodrigues, S. M., Coelho, C., Cruz, N., Monteiro, R. J. R., Henriques, B., Duarte A. C., R mkens, P. F. A. M. ve Pereira, E. (2014). Oral bioaccessibility and human exposure to anthropogenic and geogenic mercury in urban, industrial and mining areas. *Science of the Total Environment*, 496, 649-661.
- Rosenberg, C. E., Fink, N. E. ve Salibian, A. (2007). Humoral immune alterations caused by lead: Studies on an adult toad model. *Acta Toxicologica Argentina*, 15, 16-23.
- Rozgaj, R., Kasuba, V. ve Blanusa, M. (2005). Mercury chloride genotoxicity in rats following oral exposure, evaluated by comet assay and micronucleus test. *Arhiv za Higijenu and Rada Tokikologiju*, 56, 9-15.
- Sadeeq, A. A., Ibegbu, A. O., Taura, M. G., Timbuak, J. A., Adamu, L. H. ve Kwanashie, H. O. (2013). Studies on the effects of mercury exposure on spatial learning and memory of adult wistar rats. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 2(12), 12-16.
- Sağlam, N. ve Cihangir, N. (1995). Ağır metallerin biyolojik s re lerle biyosorbsiyonu  alışmaları. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 11, 157-161.
- Saıdi, S. A., Azaza, M. S., Windmolders, P., Pelt, J. ve El-Feki, A. (2013). Cytotoxicity evaluation and antioxidant enzyme expression related to heavy metals found in tuna by-products meal: An in vitro study in human and rat liver cell lines. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65, 1025-1033.
- Sarkar, S., Mukherjee, S., Chattopadhyay, A. ve Bhattacharya, S. (2014). Low dose of arsenic trioxide triggers oxidative stress in zebrafish brain: Expression of antioxidant genes. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 107, 1-8.
- Serdaroğlu, F. ve Ak am, M., 2015. Transaminaz y ksekligi olan çocuklarda klinik yaklaşım. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26-33.
- Seven, T., Can, B., Darende, B. N. ve Ocak, S. (2018). Hava ve toprakta ağır metal kirliliği. *Ulusal  evre Bilimleri Araştırma Dergisi*, 1(2), 91-103.
- Sevinçok, L. ve Büyüköztürk, A. (1999). Yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda lipid metabolizmasındaki değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1, 21-26.

- Sezer, K. ve Keskin, M. (2014). Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 28(1), 49-56.
- Shabani, A. ve Rabbani, A. (2000). Lead nitrate induced apoptosis in alveolar macrophages from rat lung. *Toxicology*, 149, 109-114.
- Shalan, M. G., Mostafa, M. S., Hassouna, M. M., Hassab El-Nabi, S. E. ve El-Refaie, A. (2005). Amelioration of lead toxicity on rat liver with Vitamin C and silymarin supplements. *Toxicology*, 206, 1-15.
- Sharma, A., Sharma, V. ve Kansal, L. (2010a). Amelioration of lead-induced hepatotoxicity by *Allium sativum* extracts in Swiss albino mice. *Libyan Journal of Medical Science*, 5, 1-10.
- Sharma, B., Singh, S. ve Siddiqi, N. (2014). Biomedical implications of heavy metals induced imbalances in redox systems. *Biomed Research International*, 2014, 1-26.
- Sharma, M. K., Patni, R., Kumar, M. ve Kumar, A. (2005). Modification of mercury-induced biochemical alterations in blood of Swiss albino mice by *Spirulina fusiformis*. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20, 289-296.
- Sharma, M. K., Sharma, A., Kumar, A. ve Kumar, M. (2007). *Spirulina fusiformis* provides protection against mercuric chloride induced oxidative stress in Swiss albino mice. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 2412-2419.
- Sharma, V., Sharma, S., Pracheta, ve Sharma, S. (2011). Lead induced hepatotoxicity in male swiss albino mice: The protective potential of the hydromethanolic extract of *withania somnifera*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 7(2), 116-121.
- Sharma, V., Kansal, L. ve Sharma, A. (2010b). Prophylactic efficacy of coriandrum sativum (coriander) on testis of lead-exposed mice. *Biological Trace Element Research*, 136, 337-354.
- Sharma, V., Sharma, A. ve Kansal, L. (2010c). The effect of oral administration of *Allium sativum* extracts on lead nitrate induced toxicity in male mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 928-936.
- Shivashankara, A. R., Haniadka, R., Fayad, R., Palatty, P. L., Arora, R. ve Baliga, M. S. (2013). Hepatoprotective effects of *Zingiber officinale* Roscoe (Ginger): A Review. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Liver and Gastrointestinal Disease*, 42, 657-671.
- Sivaprasad, R., Nagaraj, M. ve Varalakshmi, P. (2004). Combined efficacies of lipoic acid and 2,3-dimercaptosuccinic acid against lead-induced lipid peroxidation in rat liver. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 15, 18-23.

- Sonsuz, A. (2007, 22-23 Kasım). *Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar II Sempozyumunda sunuldu, İstanbul.
- Stacchiotti, A., Morandini, F., Bettoni, F., Schena, I., Lavazza, A., Grigolato, P. G., Apostoli, P., Rezzani, R. ve Aleo, M. F. (2009). Stress proteins and oxidative damage in a renal derived cell line exposed to inorganic mercury and lead. *Toxicology*, 264, 215-224.
- Stacchiotti, A., Volti, G. L., Lavazza, A., Schena, I., Aleo, M. F., Rodella, L. F. ve Rezzani, R. (2011). Different role of Schisandrin B on mercury-induced renal damage in vivo and in vitro. *Toxicology*, 286, 48-57.
- Stajn, A., Ziki, R. V., Ognjanovic, B., Pavlovic, S. Z., Kostic, M. M. ve Petrovic, V. M., (1997). Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defence system in rat kidneys. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2, 167-172.
- Su, L., Wang, M., Yin, S. T., Wang, H. L., Chen, L., Sun, L.G. ve Ruan, D. Y. (2008). The interaction of selenium and mercury in the accumulations and oxidative stress of rat tissues. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 70, 483-489.
- Sudjarwo, S. A., Sudjarwo, G. W. ve Koerniasari. (2017). Protective effect of curcumin on lead acetate-induced testicular toxicity in Wistar rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 12(5), 381-390.
- Sura, P., Bronowicka-Adamska, P., Furtak, E. ve Wróbel, M. (2011). Effect of mercury ions on cysteine metabolism in *Xenopus laevis* tissues. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 154, 180-186.
- Süleyman, H., Gül, V. ve Erhan, Ö. Ü. E. (2018). Oksidatif stres ve doku hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi*, 1(1), 1-4.
- Syversen, T. ve Kaur, P. (2012). The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26, 215-226.
- Şanlı, C., Hızel, S. ve Albayrak, M. (2005). Kurşun ve çocuk sağlığı. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 14(4), 70-75.
- Şener, G., Sehirli, Ö., Tozan, A., Velioğlu-Övünç, A., Gedik, N. ve Omurtag, G. Z. (2007). Ginkgo biloba extract protects against mercury (II)-induced oxidative tissue damage in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 543-550.
- Taylan, Z. S. ve Özkoç, B. H. (2007). Potansiyel ağır metal kirliliğinin belirlenmesinde akuatik organizmaların biokullanılabilirliği. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9 (2), 17-33.
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K. ve Sutton, D. J. (2012). Heavy metals toxicity and the environment. *In Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 101, 133-164.

- Tegzes, J. H. (2013). Mercury. In M. E. Peterson, P. A. Talcotth (Eds.), *Small Animal Toxicology*, St. Louis, Mo. Elsevier/Saunders, pp. 629-634.
- Tekeli, S. K., Toker, N. Y. ve Tekeli, F. (2002). Çinkonun ratlarda canlı ağırlık ve bazı serum enzimleri üzerine etkisi. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 26, 79-84.
- Throop, J. L., Kerl, M. E. ve Cohn, L. A. (2004). Albumin in health and disease: Protein metabolism and function. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 26, 932-939.
- Toimela, T. A. ve Tähti, H. (2001). Effects of mercuric chloride exposure on the glutamate uptake by cultured retinal pigment epithelial cells. *Toxicology in Vitro*, 15, 7-12.
- Trebucovich, M. S., Hazelhoff, M. H., Chevalier, A. A., Passamonti, S., Brandoni, A., ve Torres, A. M. (2014). Protein expression of kidney and liver bilitranslocase in rats exposed to mercuric chloride—A potential tissular biomarker of toxicity. *Toxicology Letters*, 225, 305-310.
- Tunali-Akbay, T., Sener, G., Salvarli, H., Sehirli, O. ve Yarat, A. (2007). Protective effects of *Ginkgo biloba* extract against mercury(II)-induced cardiovascular oxidative damage in rats. *Phytotherapy Research*, 21, 26-31.
- Upasani, C. D. ve Balaraman, R. (2003). Protective effect of spirulina on lead induced deleterious changes in the lipid peroxidation and endogenous antioxidants in rats. *Phytotherapy Research*, 17, 330-334.
- Uzun, F. G. ve Kalender, Y. (2013). Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 549-556.
- Uzunhisarcıklı, M., Aslantürk, A., Kalender, S., Apaydın, F. G. ve Baş, H. (2016). Mercuric chloride induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The protective effects of sodium selenite and vitamin E. *Toxicology and Industrial Health*, 32(9), 1651-1662.
- Uzunhisarcikli, M. ve Kalender, Y. (2011). Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methyl parathion in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, 2112-2118.
- Vaidya, V. S. ve Mehendale, H. M. (2005). Mercuric Chloride. In Philip Wexler (Ed), *Encyclopedia of Toxicology*. Oxford, pp. 33-36.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M. ve Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1), 44-84.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M. ve Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1-40.

- Vergilio, C. S., Carvalho, C. E. V. ve Melo, E. J. T. (2015). Mercury-induced dysfunctions in multiple organelles leading to cell death. *Toxicology in Vitro*, 29, 63-71.
- Victoria, F. N., Anversa, R. G., Savegnago, L. ve Lenardao, E. J. (2013). Essential oils of *E. uniflora* leaves protect liver injury induced by acetaminophen. *Food Bioscience*, 4, 50- 57.
- Vijayakumar, M., Jagadeesan, G., ve Bharathi, E. (2014). Ameliorative potential of ferulic acid on cardiotoxicity induced by mercuric chloride. *Biomedicine and Preventive Nutrition*, 4(2), 239-243.
- Vijayaprakash, S., Langeswaran, K., Kumar, S. G., Revathy, R. ve Balasubramanian, M. P. (2013). Nephro-protective significance of kaempferol on mercuric chloride induced toxicity in Wistar albino rats. *Biomedicine & Aging Pathology*, 3, 119-124.
- Vural, H. (1993). Ağır metal iyonlarının gıdalarda oluşturduğu kirlilikler. *Ekoloji Dergisi*, 8, 3-8.
- Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 504-512, 541-552, 555-560.
- Wadaan, M. A. M. (2009). Effects of mercury exposure on blood chemistry and liver histopathology of male rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 4(3), 126-131.
- Wang, J., Wu, J. ve Zhang, Z. (2006). Oxidative stress in mouse brain exposed to lead. *Annals of Occupational Hygiene*, 50(4), 405-409.
- Wang, X., Zhang, L., Zhao, Z. ve Cai, Y. (2018). Heavy metal pollution in reservoirs in the hilly area of southern China: Distribution, source apportionment and health risk assessment. *Science of the Total Environment*, 634, 158-169.
- World Health Organization (WHO). (1991). Inorganic Mercury. Environmental Health Criteria No 118. WHO, Geneva.
- World Health Organization (WHO). (2010). Preventing disease through healthy environments, exposure to lead: A major public health concern. WHO, Geneva.
- Xia, D., Yu, X., Liao, S., Shao, Q., Mou, H. ve Ma, W. (2010). Protective effect of smilax glabra extract against lead-induced oxidative stress in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 130, 414-420.
- Xu, J., Lian, L., Wu, C., Wang, X., Fu, W. ve Xu, L. (2008). Lead induces oxidative stress, DNA damage and alteration of P53, Bax ve Bcl-2 expressions in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 1488-1494.
- Yalçın, A. ve Çetin, M. (2001). Plazma lipoproteinleri ve klinik önemi. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, 20, 123-129.

- Yole, M., Wickstrom, M. ve Blakley, B. (2007). Cell death and cytotoxic effects in YAC-1 lymphoma cells following exposure to various forms of mercury. *Toxicology*, 231, 40-57.
- Yuan, G., Dai, S., Yin, Z., Lu, H., Jia, R., Xu, J., Song, X., Li, L., Shu, Y. ve Zhao, X. (2014). Toxicological assessment of combined lead and cadmium: Acute and sub-chronic toxicity study in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 260-268.
- Zaahkouk, S. A. M., Helal, E. G. E., Abd-Rabo, T. E. I. ve Rashed, S. Z. A. (2000). Carbamate toxicity and protective effect of vit. A and vit. E on some biochemical aspects of male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 1, 60-77.
- Zalups, R. K. (2000). Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacological Reviews*, 52, 113-143.
- Zhang, J., Cao, H., Zhang, Y., Zhang, Y., Ma, J., Wang, J., Gao, Y., Zhang, X., Zhang, F. ve Chu, L. (2013a). Nephroprotective effect of calcium channel blockers against toxicity of lead exposure in mice. *Toxicology Letters*, 218, 273-280.
- Zhang, J., Lu, S., Wang, H. ve Zheng, Q. (2013b). Protective role of Aralia elata polysaccharide on mercury(II)-induced cardiovascular oxidative injury in rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 59, 301-304.
- Zhu, H., Jia, Y., Cao, H., Meng, F. ve Liu, X. (2014). Biochemical and histopathological effects of subchronic oral exposure of rats to a mixture of five toxic elements. *Food and Chemical Toxicology*, 71, 166-75.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KARABODUK, Hatice
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 15.05.1985, Ankara
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (312) 484 62 70
e-mail : haticekaraboduk@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Fen Bilimleri Ens.	Devam ediyor
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Fen Bilimleri Ens.	2011
Lisans	Gazi Üniversitesi / Fen-Edebiyat Fak.	2009

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-Halen	Gazi Üniversitesi	Öğretim Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

- Karaboduk, H., Uzunhisarcıklı, M. ve Kalender, Y. (2015). Protective effects of sodium selenite and vitamin E on mercuric chloride-induced cardiotoxicity in male rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58 (2), 229-238.
- Baş, H., Kalender, S., Karaboduk, H. ve Apaydın, F. G. (2015). The effects on antioxidant enzyme systems in rat brain tissues of lead nitrate and mercury chloride. *Gazi University Journal of Science*, 28 (2), 169-174.

Hobiler

Gezi, kitap okuma



GAZİ GELECEKTİR..