

**CİVA KLORİD'İN RATLARDA TİROİT BEZİ DOKUSU
ÜZERİNE SUBAKUT TOKSİSİTESİ VE SODYUM SELENİT'İN
VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ROLÜ**

Fatih Mehmet YILMAZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞUBAT 2014
ANKARA**

Fatih Mehmet YILMAZ tarafından hazırlanan “CİVA KLORİD’İN RATLARDA TİROİT BEZİ DOKUSU ÜZERİNE SUBAKUT TOKSİSİTESİ VE SODYUM SELENİT’İN VE VİTAMİN E’NİN KORUYUCU ROLÜ” adlı bu tezin yüksek lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER.

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Biyoloji Anabilim Dalı, G.Ü.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji Anabilim Dalı, G.Ü.

Doç. Dr. Zafer AYAŞ

Biyoloji Anabilim Dalı, H.Ü.

Tez Savunma Tarihi: 11/02/2014

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Fatih Mehmet YILMAZ

**CİVA KLORİD'İN RATLARDA TİROİT BEZİ DOKUSU ÜZERİNE
SUBAKUT TOKSİSİTESİ VE SODYUM SELENİT'İN VE VİTAMİN
E'NİN KORUYUCU ROLÜ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Fatih Mehmet YILMAZ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Şubat 2014

ÖZET

Cıva klorid insan ve hayvanlara oldukça zararlı olduğu bilinen bir ağır metaldir. Bu çalışmada, sodyum selenit, vitamin E, vitamin E+sodyum selenit, cıva klorid, sodyum selenit+cıva klorid, vitamin E+cıva klorid ve sodyum selenit+vitamin E+cıva klorid erkek ratlara gavaj yoluyla verilmiştir. Uygulamadan 4 hafta sonra ratlarda ışık mikroskopuyla tiroit dokusunda meydana gelen histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Cıva klorid uygulanan gruptaki ratların tiroitlerinde birtakım histopatolojik değişiklikler meydana geldiği tespit edilirken, vitamin E+cıva klorid, sodyum selenit+cıva klorid ve sodyum selenit+vitamin E+cıva klorid muameleli ratların tiroitlerindeki ise histopatolojik değişiklik daha düşük düzeyde gözlenmiştir. Sonuç olarak vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+sodyum selenit cıva klorid tirotoksik etkiyi azalttığı ancak tam olarak koruyamadığı değerlendirilmiştir.

Bilim Kodu : 203.1.057
Anahtar Kelimeler : Cıva klorid, vitamin E, sodyum selenit, tiroit,
histopatoloji
Sayfa Adedi : 54
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

**SUBACUTE TOXICITY OF MERCURY CHLORIDE ON THYROID
GLANDTISSUE OF RATS AND PROTECTIVE ROLE OF SODIUM
SELENITE AND VITAMIN E**

(M.Sc. Thesis)

Fatih Mehmet YILMAZ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

February 2014

ABSTRACT

Mercury chloride as a heavy metal with a harmful effect on humans and animals are described. In this study, sodium selenite, vitamin E, vitamin E+sodium selenite, mercuric chloride, sodium selenite+mercuric chloride, vitamin E+mercuric chloride and sodium selenite+vitamin E+mercuric chloride were given to male rats through gavage. After 4 weeks of treatment rats were examined under the light microscope and the histopathological changes occurring in the thyroid as compared with the control group were investigated. Some histopathological changes were detected in thyroid tissue in mercuric chloride treated group, less histopathological changes were observed in sodium selenite+mercuric chloride, vitamin E+mercuric chloride and sodium selenite+vitamin E+mercuric chloride treated groups. As a result, sodium selenite, vitamin E and vitamin E+sodium selenite significantly reduce mercuric chloride induced thyrotoxicity in rats, but not protect completely.

Science Code : 203.1.057

**Key Words : Mercuric chloride, vitamin E, sodium selenite, thyroid,
histopathology**

Page Number : 54

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca değerli bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübeleriyle yol gösteren ve çalışma etiğini örnek aldığım danıőman hocam Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e,

Çalıőmalarım süresince deneyim ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan Arő. Gör. Dr. Fatma Gökçe UZUN'a,

Çalıőmalarım sırasında dostluk ve desteğini esirgemeyen Hatice ARIKAN'a ve Emine TÜRK arkadaşlarıma,

En içten teőekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	İV
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR.....	Vi
İÇİNDEKİLER	Vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	iix
RESİMLERİN LİSTESİ	X
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE METOD	26
2.1. Hayvanlar	26
2.2. Kimyasallar	26
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	26
2.3.1. Kontrol grubu	28
2.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup.....	28
2.3.3. Vitamin E uygulanan grup	28
2.3.4. Vitamin E + sodyum selenit uygulanan grup.....	28
2.3.5. Civa klorid uygulanan grup.....	28
2.3.6. Sodyum selenit + civa klorid uygulanan grup.....	28
2.3.7. Vitamin E + civa klorid uygulanan grup.....	29
2.3.8. Sodyum selenit + vitamin E + civa klorid uygulanan grup.....	29
2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri	29
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	30

	Sayfa
3.1. Histopatolojik Değerlendirme	30
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	54

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Hayvanlarda uygulama planı.....	28
Çizelge 3.1. Tiroit dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	36

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim		Sayfa
Resim 3.1.	Kontrol grubu ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı	31
Resim 3.2.	Vitamin E uygulanmış ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı.....	31
Resim 3.3.	Sodyum selenit uygulanmış ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı.....	32
Resim 3.4.	Vitamin E+sodyum selenit uygulanmış ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı.....	32
Resim 3.5.	Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloid miktarında azalma	33
Resim 3.6.	Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve folliküllerde dejenerasyon	33
Resim 3.7.	Vitamin E+civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve folliküllerde daha ılımlı dejenerasyon.....	34
Resim 3.8.	Sodyum selenit+civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve folliküllerde daha ılımlı dejenerasyon	34
Resim 3.9.	Sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve folliküllerde daha ılımlı dejenerasyon.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
ACPaz	<i>Asit fosfataz</i>
Al³⁺	Alüminyum
AlCl₃	Alüminyum klorür
ALP	<i>Alkalen fosfataz</i>
Al (OH)₃	Alüminyum hidroksit
ALT	<i>Alanin aminotransferaz</i>
AST	<i>Aspartat aminotransferaz</i>
ATPaz	<i>Adenozin trifosfataz</i>
BUN	Üre azotu
CAT	<i>Katalaz</i>
Cd	Kadmiyum
CdCO₃	Kadmiyum karbonat
CdCl₂	Kadmiyum klorür
CdO	Kadmiyum oksit
CdS	Kadmiyum sülfür
CdSO₄	Kadmiyum sülfat
Cd(SO₃)₂	Kadmiyum sülfid
CH₃HgCl	Metil civa klorid
Cu	Bakır
CuZn SOD	<i>Bakır-çinko dismutaz</i>
DIT	Diiyodotirozin
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GPx	<i>Glutasyon peroksidaz</i>
GR	<i>Glutasyon redüktaz</i>

Simgeler	Açıklama
GSH	<i>Glutasyon</i>
Hg	Civa
HgCl₂	Civa klorid
I	İyodin
ID-I	<i>Tip-I iyodothironin deiyodinaz</i>
ID-2	<i>Tip-II iyodothironin deiyodinaz</i>
Kg	Kilogram
m³	Metreküp
ml	Mililitre
μ	Mikron
Mg	Mikrogram
MDA	Malondialdehid
MIT	Monoiyodotirozin
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
Ng	Nanogram
Pb	Kurşun
Ppm	Parts per million
PVC	Polivinillorid
SDH	<i>Süksinat dehidrogenaz</i>
SOD	<i>Süper oksid dismutaz</i>
T₃	Triiyodotironin
T₄	Tiroksin
TBARS	Tiyobarbiturik asit reaktif maddeleri
TPO	<i>Tiroit peroksidaz</i>
TrxR	<i>Tiyoredoksin redüktaz</i>
TSH	Tiroit stimüle edici hormon
Zn	Çinko
%	Yüzde

Simgeler**Açıklama** **δ -ALA-D** *δ -aminolevulinat dehidrataz***A**

Alfa

Kısaltmalar**Açıklama****ATSDR**

Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı

Va

Vücut ağırlığı

WHO

Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Çağımızın en büyük sorunu hızlı bir şekilde artan dünya nüfusu ve bunun sonucunda insanların beslenmesi için gerekli yeni besin kaynaklarının bulunması ve bu besinlerin insanlar için zararlı toksik bileşenleri içermesinin önlenmesidir. Organizmalar birçok yabancı kimyasal maddeye maruz kalmaktadır. Toksikoloji, organizmanın normal metabolizması için gerekli olmayan yabancı kimyasal maddeler (ksenobiyotikler) ile ilgilenir. Ancak canlı organizma için endojen olan maddeler (hormonlar, bazı aminoasitler gibi) veya vücut için gerekli ekzojen kaynaklı maddeler (yemek tuzu, vitaminler gibi) de yüksek dozlarda toksik etki gösterir ve bu nedenle toksikolojinin araştırma alanına girerler [Vural, 2005].

Yerleşik hayatın başlaması ile ortaya çıkan çevre kirliliği, her geçen gün gelişen endüstriyel sanayiye paralel olarak artmaktadır. Özellikle 20. yy'ın son yarısında, hızlı nüfus artışı sonucu olarak artan çevre kirliliği, yaşam kaynaklarındaki kirliliğin hat safhaya ulaşmasına neden olmuş ve ekosistemin bozulması çok ciddi bir durum almıştır [San, 2007].

Birçok sanayi kolunda (maden endüstrileri, enerji ve yakıt üretiminde, gübre ve pestisit sanayinde vb.) ağır metal içeren atıklar doğrudan ya da dolaylı olarak doğaya verilmekte ve bu durum gün geçtikçe giderek artmaktadır [San, 2007].

Endüstriyel ürünlerin üretim aşamasında yoğun olarak kullanılan ağır metallere maruz kalma çok tehlikeli boyutlara ulaşmıştır. İşlenmiş gıdalar, musluk suyundaki kurşun, civalı amalgam dolgular, kozmetik ürünleri, boyalar, saç ürünleri ve diş macunlarındaki kimyasal kalıntılar nedeniyle insanlar her an ağır metallere iç içe yaşamaktadır. Günümüz endüstri toplumunda bu durumdan kaçış maalesef yoktur. Ağır metaller bizleri sadece evimizde ve sokaklarda tehdit etmezler. Ağır metallere maruz kalma bazı iş kollarında çalışan insanlar içinde ciddi bir tehlikedir. Bu tehlikeye maruz kalan bazı çalışanlar kuaförler, boyacılar, metal sanayi ve kozmetik üretiminde çalışanlardır [Preetha ve Viruthagari., 2006].

Rusya’da yapılan bir çalışmada nikel rafinasyon işçileri arasında, akciğer ve mide kanserine yakalanan kişilerin oranının fazlalığı dikkat çekicidir. Japonya ve İngiltere’deki rafinasyon işçilerin de yapılan araştırmalarda da benzer sonuçlar görülmüştür [WHO, 1989; Vural, 1993]

Son zamanlarda, çevresel problemler tüm dünya ülkelerinde olduğu gibi Türkiye’de de günlük yaşamın problemleri arasında yer almaktadır. Metallerin çevreye geçişi dikkate alındığında farklı sektörlerden farklı işlem kademelerinde, metallerin çevreye atılımı gerçekleşmektedir. Hızlı sanayileşme sonucunda artan endüstriyel atıklar çeşitli yollarla su, hava ve karaya geçerek besin zincirine katılmaktadır. Endüstriyel atıklar arasında yaygın olan ağır metal iyonlarının çevreye yayılması birçok canlı türü için önemli bir tehlike oluşturmaktadır [Yalçın ve ark., 2007]. Çevre ve besin kirlenmesine yol açan metaller arasında arsenik, civa, kadmiyum, kurşun ve çinko gibi metaller kirletici özelliklerine göre ilk sırada yer alırlar [Asri ve Sönmez, 2006].

İnsan açısından ekolojik döngü kavramının önemli bir uygulaması, biyolojik birikimdir. Kirletici maddelerin bir kısmı besin zincirinde birikebilir. Bazı toksik maddeler besin zincirinin ilk halkalarında az seviyede bulunsalar bile, sonraki halkalarda artan yoğunluklarda bulunabilmesine “biyolojik yükseltgenme” denir. Bazı metal iyonları da biyolojik olarak birikebilen maddelerdendir [Atay, 1992; Vural, 1993].

Günümüzde önemli çevresel sorunlardan biriside topraktaki ağır metal kirliliğidir. Topraktaki ağır metal birikimi sadece toprak verimliliğinin düşmesi ve ekosistemdeki işlevler üzerinde değil bunlarla birlikte besin zinciri yoluyla insan ve hayvan sağlığında da önemli sonuçlara yol açmaktadır. Bitki bünyesinde bulunan ağır metaller bitkinin verimliliğini azaltmakta, fizyolojik aktivitelerini engellemekte ve ölümüne sebep olmakta dolayısıyla ürün miktarı ve kalitesinin düşmesine yol açmaktadır. Bitkilerdeki ağır metal toksisitesi bitki türünün toleransına, elemente, strese maruz kalınan süreye ve strese maruz kalan doku ya da organın yapısına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bundan dolayı ağır metalin miktarı, türü,

yarayışlılığı, şiddeti ve oluşan zararın sürecinin bilinmesi bitkilerin gelişim ve canlılığı açısından oldukça önemlidir [Asri ve Sönmez, 2006]

Dünyamızdaki farklı ekosistemler için önemli bir çevre sorunu halini alan ağır metallerin, yaygın bir şekilde birikmesi dünyadaki tüm canlıların yaşamını tehdit eder bir durum almıştır. Çevredeki ağır metal yayılımının sebeplerinin başında kentsel atıklar, volkanik faaliyetler, endüstriyel faaliyetler, maden yatakları ve işletmeleri, motorlu taşıtların egzozları, tarımda kullanılan ilaç ve gübreler gelmektedir [Stresty ve Madhava Rao, 1999]. Ekosfere karışan ağır metallere kobalt, bakır, mangan, çinko, nikel ve molibden bitki gelişimde gerekli iken arsenik, civa, kurşun, vanadyum, alüminyum ve kadmiyum toksik etkilidir. Bitki için ister gerekli olsun ister olmasın ağır metallerin organ ve dokulardaki birikimi bitkinin generatif ve vejetatif organlarının gelişiminde olumsuz etkiler oluşturmaktadır [Gür ve ark., 2004].

Ağır metal, metalik özellik gösteren elementlerden oluşan, genellikle yüksek yoğunluğa sahip ve düşük konsantrasyonda bile toksik özellik gösteren elementlerin ortak adıdır. Bunların arasında lantanitler, aktinitler, bazı yarımetaller ve geçiş metalleri bulunur. Ağır metallerin tanımlanmasında bazıları yoğunluk, bazıları atomik ağırlık veya atomik sayı, bazıları da kimyasal özellikler ya da toksisite üzerine dayanan birçok tanımlama önerilmiştir. Bazı durumlarda ağır metaller karbondan hafif elementleri içerdiği gibi en ağır metallerin bazılarını da dışarıda tutabilir [Kahvecioğlu ve ark., 2002].

Ağır metaller, yer kabuğunun yapısında doğal olarak bulunan elementlerdir. Bozulmaz ve yok edilemezler. Metaller düşük konsantrasyonlarda bile hücre membranına zarar verirler, enzim özgüllüğünü değiştirirler, hücresel fonksiyonları durdurabilirler ve DNA'nın yapısını bozabilirler. Ağır metalin neden olduğu toksisite, ağır metalin türünden, konsantrasyonundan, pH'ından ya da metal iyonlarının çözünürlüğünden kaynaklanabilir [Volesky, 1990].

Yüzyıllar boyunca neden olabileceği etkileri bilmeden insanlar ağır metalleri silah, takı, su borusu gibi farklı amaçlar için kullanmışlardır. Sanayileşmenin bir sonucu olarak ağır metal içeren kömürlerin yakılmaya başlanması ile endüstri bölgelerindeki ağır metal kirliliği yüksek düzeylere ulaşmış ve ağır metal kirliliğinden kaynaklanan ilk zehirlenmeler Japonya’da ortaya çıkmıştır. Son zamanlarda ağır metallerin ekolojik sisteme vermiş olduğu zarar yazılı ve görsel basında da devamlı yer almaktadır. Bunun sebebi çevresel sorunlar söz konusu olduğunda ağır metal tanımı sanki çok tanımlı ve kesin bir grupmuş gibi bu kavramın çok sık nispeten yüksek yoğunluğa sahip ve düşük konsantrasyonlarda bile toksik veya zehirleyici olan metal olarak kullanılmasıdır. Bu görüşe, ağır metallerin belirli bir zaman aralığında canlı organizmada diğer metallere kıyasla birikiminin fazla olması ve bunun sonucunda olumsuz etkinin giderek artması, neden olmaktadır [Kahvecioğlu ve ark., 2002].

Ağır metal tanımı aslında yoğunluğu 5 g/cm^3 ’ten yüksek olan metaller için kullanılır. Bu gruba kurşun, kadmiyum, civa, krom, , nikel demir, kobalt, bakır ve çinko olmak üzere 60’tan fazla metal girmektedir. Bu elementler doğaları gereği yer kürede genellikle karbonat, oksit, sülfür ve silikat halinde stabil bileşik olarak ya da silikatlar içinde hapis olarak bulunurlar [Kahvecioğlu ve ark., 2002]. Her ne kadar metallerin yoğunluk değerinden yola çıkararak ekolojik sistem üzerindeki etkileri tanımlanmaya/gruplandırılmaya çalışılıyor olsa da gerçekte metallerin yoğunluk değerleri onların biyolojik etkilerini tanımlamaktan çok uzaktır. Element ve minerallerin insan sağlığı ile olan ilişkisini, insan vücudundaki her doku, sıvı, hücre ve organda dengelerini koruduğunu bilmenin insan sağlığını korumada temel olduğu açıktır [Kahvecioğlu ve ark., 2002; Güven ve ark., 2009; Bakar ve Baba, 2009].

Ağır metaller biyolojik süreçlere katılma kademelerine göre yaşamsal ve yaşamsal olmayan olarak sınıflandırılırlar. Yaşamsal olarak tanımlanan ağır metallerin organizmanın yapısında belirli bir konsantrasyonda bulunması gereklidir ve bu metaller biyolojik reaksiyonlara girdikleri için düzenli olarak besinlerle alınmaları gereklidir [Bakar ve Baba, 2009]. Örneğin demir, bakır, mangan, kobalt, molibden ve çinko insan vucudunun metabolizmasını sürdürmesi için gereklidir. Redoks tepkimelerinde kullanılırlar, elektrostatik interaksiyonlarda molekülleri stabilize

ederler, enzimlerin yapısal bileşeni olarak görev almak başta olmak üzere çeşitli görevleri vardır. Bununla beraber yüksek konsantrasyonda toksik etki gösterirler [Muter ve ark., 2001]. Kurşun, cıva ve kadmiyum gibi diğer toksik ağır metallerin, organizmalar üzerinde bilinen yaşamsal işlevleri, faydaları yoktur ve zamanla vücutta birikmeleri sonucunda ciddi boyutta hasarlara yol açarlar [Kahvecioğlu ve ark., 2002].

Ağır metal kirliliği en önemli çevre sorunlarından birisidir. Endüstriyel atık sularda, ağır metallerin toksik derişimlerinin varlığı önemli çevre problemlerini beraberinde oluşturmaktadır. Ağır metallerin böyle endüstri atıklarından arındırılması için mevcut fiziksel ve kimyasal süreçlerin yerine biyolojik süreçlerin kullanımı alternatif ve etkili bir uygulamadır [Sağlam ve Cihangir, 1995]. Biyoindikatör türleri ağır metal birikimlerinin en hassas şekilde tespit edilmesinde kullanılmaktadır [Tunca, 2012].

Birçok ağır metal sürekli olarak canlılar tarafından solunur ve emilir. Ağır metallerin neden olduğu kirlilik geliştirmekte olan ülkeler için olduğu kadar gelişmiş ülkeler için de her geçen gün büyüyen bir çevre sorunudur, çünkü kirliliğin artmasına rağmen kirleticilerin azaltılmaması sorun oluşturmaktadır [Al-Attar, 2011a].

Ekolojik sistemdeki ağır metal yayılımları incelendiğinde doğal çevrimden ziyade insan kaynaklı yayılımının daha güçlü olduğu gözlenmektedir [Bakar ve Baba, 2009]. Ağır metallerin çevreye yayılımının başlıca nedenleri endüstriyel faaliyetler, termik santraller, cam üretimi, demir çelik sanayi, çimento üretimi, atık çamur ve çöp yakma tesisleridir. Atmosfere karışan ağır metaller, en sonunda karaya ulaşır ve buradan da bitkiler ve besin zinciri yoluyla hayvanlara ve insanlara ulaşır. İçme sularına karışan endüstriyel atık sular ya da ağır metallerle kirlenmiş partiküllerin tozlaşması sonucu solunum yoluyla da insan ve hayvanlar üzerinde etkili olurlar [Kahvecioğlu ve ark., 2002].

Metaller çeşitli yollarla (ağız yolu, solunum yolu ve deri yolu) insan vücuduna girebilirler. Girdikleri yola göre yaptıkları etkiler de değişmektedir. Görülen toksik

etkilerini fizyolojik fonksiyonlarda gerekli olan bir veya daha çok reaktif gruplarla birleşerek açığa çıkarırlar [Kahvecioğlu ve ark., 2002; Güven ve ark., 2009].

Ağır metallerin insanlar üzerinde genelde oluşturdukları etkiler;

Kimyasal reaksiyonları etkileyenler,

Fizyolojik ve taşınım sistemlerini etkileyenler,

Kanserojen ve mutajen olarak yapı taşlarını etkileyenler,

Allerjen olarak etkileyenler,

Spesifik etkileyenler

olarak sayılabilir [Kahvecioğlu ve ark., 2002; Bakar ve Baba, 2009].

Her geçen gün ekosistem üzerinde daha büyük bir baskı oluşturan ağır metaller organizma yaşamını tehdit eder bir durum almaktadır. [Tunca, 2012]. Canlı organizmalarda ağır metaller çeşitli sitolojik, fizyolojik, genetik ve biyokimyasal hasarlara sebep olmaktadır [Yalçın ve ark., 2007].

Ağır metallerin özelliklerinden birtanesi de vcudtan atılamamaları ve çeşitli dokularda (kemik, yağ dokusu vb.) birikmeleridir [Bakar ve Baba, 2009]. Bazı mikroorganizmalarda metalleri hücre ilerinde biriktirirler. Ökaryot mikroorganizmalar vakuollerinde biriktirirken bazı hücreler sentezledikleri metallothionein benzeri proteinlerle metalleri hücre içinde bağlar. Bazı hücreler ise metal tuzları şeklinde hücrede metalleri oktrrler [Aksu ve Dönmez, 2000a]

Metal toksisitesi ile ilgili olarak, enzimin aktif bölgesinde yararlı olan metalin toksik metal ile yer değiştirmesi ve toksik metalin moleküle bağlanması sonucu metalik kationun değişmesi ile enzim aktivitesinin değişmesi olmak üzere iki mekanizma bulunmaktadır [Taylan ve zko, 2007].

nemli evresel ve mesleki metalik zehirli maddelerden biri olan kadmiyum (Cd) evreye yaygın olarak dağılmıştır. Bu zehirli ağır metale yüksek oranda maruz kalma çoğunlukla insan aktivitelerinden kaynaklanan evre kirliliğinin bir sonucudur. Kadmiyuma maruziyet hem akut hem de kronik doku yaralanmalarını oluşturabilir

ve insanlar ile hayvanlarda özellikle böbrek, karaciğer, kemik ve testis gibi organlara önemli zararlar verebilir. Güncel çalışmalar, kadmiyumun aynı zamanda tiroit bezini de etkileyebileceği bilgisini sunmaktadırlar [Karabulut ve ark., 2004].

Gökalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlara kadmiyum verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kadmiyum uygulanan grubun kandaki kadmiyum seviyesinde anlamlı bir artışın meydana geldiği, amilaz ve lipaz aktivitelerinin artmasına rağmen, bu artışın anlamlı olmadığı görülmüştür. Histopatolojik incelemelerde ise, pankreas preparatlarında kanama odaklarının ve bağ dokusu artışının olduğu tespit edilmiştir [Gökalp ve ark., 2005].

Yousif ve Ahmet, kadmiyum ve kurşunun tiroit bezinin yapısı ve fonksiyonu üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, Cd ve Pb'nun tiroit bezinin yapısı ve fonksiyonuna zarar verdiğini tespit etmişlerdir. Cd ve Pb'nun etki şekli veya mekanizması, tiroit folliküler hücrelerin zarar görmesi ile T₄ sentezinde ve/veya salgılamasında müdahale olduğunu, T₃ aktivitesinin önlenmesi ve hipotalamus bezi ile müdahalesi tarafından çevre dokulardaki T₄'ün T₃'e olan dönüşüm oranını düşürdüğü belirtilmiş ancak bu etkinin mekanizmaları yeterli derecede anlaşılammıştır [Yousif ve Ahmed, 2009].

Pilat-Marcinkiewicz ve arkadaşlarının Cd'a maruz kalma süresi ve yoğunluğu ile Cd'un tiroidteki kritik seviyesini belirlemek için yapmış oldukları çalışmalarında Cd'un tiroit ve paratiroitlerde birikiminin düşük olduğunu belirlemişlerdir [Pilat-Marcinkiewicz ve ark., 2008].

Kadmiyuma maruz kalan deney hayvanlarının, böbrek, karaciğer, akciğer, testis ve bağırsağında metallerinin düzeyinde artış olduğu bilinmektedir. Kadmiyum maruziyetinin tiroit bezinde önemli dejeneratif etkilere sebep olduğu da tespit edilmiştir [Danielson ve ark., 1982].

Kadmiyum klorür ile yapılan çalışmalarda böbrekler için oldukça toksik olduğu önemli yapısal hasara yol açtığı belirlendi. Metal bağlayan protein olarak bilinen

metallothioneinin oluşan bu yapısal hasarları önlemede yetersiz kaldığı ve benzer yapısal bozuklukların metallothionein uygulanan gruplarda da olduğu saptandı. [Kara ve ark., 2004]

Cıva, kurşun ve kadmiyuma maruz kalmanın dokularda selenyum emilimini ve dağılımını değiştirebileceğini ifade etmişlerdir. Vücutta önemli derecede artmış selenyum tutulumuna rağmen bu selenyumun normal işleyişe karşı uygun olmayabileceğini düşünülmektedir [Grosicki ve Kowalski, 2002].

Çinko 2 000'den fazla enzimin ve yaklaşık 500 transkripsiyon faktörünün yapısında bulunmaktadır. Yokluğunda büyüme gerilemesi ve kilo kaybı dahil olmak üzere çeşitli semptomlar ortaya çıkmaktadır [Sinha ve ark., 1989]. Çinko ve bakır arasındaki etkileşimler karşılıklı olarak antagonist olarak düşünülebilir, çünkü bir elementin aşırı gıdasal dozları diğerinin intestinal emilimini bastırabilmektedir. Ayrıca, bir elementin aşırı gıdasal dozlarının yan etkisi diğerinin temininin artırılması ile bastırılabilir [Tsanadis ve ark., 2003].

Bakır ve çinko gibi eser elementler birçok psikolojik sürecin düzenlenmesinde oldukça öneme sahip bir rol oynamaktadır. Bakırın düşük veya aşırı miktarlarda alımı insanlar ve hayvanlardaki sinir ve endokrin sisteminin işlevini etkileyebilmektedir [Bordin ve ark., 1993]. Son zamanlarda düşük miktarda bakır alımının birkaç organın biyokimyasal, metabolik ve endokrin fonksiyonunu değiştirdiği gözlenmiştir [Tsanadis ve ark., 2003].

Bakır ve çinko ile yapılan çalışmada bakır fazlalığının, T₄ tiroit hormonu düzeyi ve canlı ağırlık kazancında azalmaya neden olduğu gözlenmiştir [Önder ve ark., 2011].

Tsanadis ve arkadaşlarının D-penisilamin uyguladıkları 19 dişi Wistar faresinde plazma çinko düzeyleri ve serum follikül stimüle edici hormon (FSH), tiroit stimüle edici hormon (TSH), triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) konsantrasyonlarındaki değişimleri ölçtükleri çalışmalarında, plazma bakır düzeylerindeki düşmenin sonucu olarak plazma çinko düzeylerinde düşmenin indükleneyeceği sonucuna ulaşmışlardır.

Bu iki eser element değişimlerinin FSH salınımı üzerinde doğrudan etkiye sahip olduğu ayrıca T₃, T₄ ve TSH değişimlerinin ise akciğer gibi birkaç organ üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir [Tsanadis ve ark., 2003].

Aktaç ve Bakar alüminyuma bağlı olarak rat tiroitinde histopatolojik değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında uzun süre alüminyum maruziyetinin önemli bir endokrin organ olan tiroitte dejeneratif değişikliklere neden olduğunu ve alüminyumun tiroit hücrelerindeki etki mekanizmasını göstermek için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu ifade etmişlerdir [Aktaç ve Bakar, 2002].

İnsan faaliyetleri sonucu olarak biyosfere önemli oranda yayılan kurşun, Roma İmparatorluğunda, su saklama haznelerinde ve su borularında kullanılmıştır. Günümüz bilim adamları ve tarihçileri kurşun zehirlenmesi sonucunda yönetici sınıfının düşünme kapasitesinin düşmesi, kısalan yaşam ve doğum oranındaki azalmanın Roma İmparatorluğunun sonunu hazırladığı görüşünü ortaya atmıştır. [Kahvecioğlu ve ark., 2002]

Kurşun temel çevre kirleticilerinden biri olarak bilinmekte ve diğer maddelerden ziyade evcil hayvanlarda kazara zehirlenmelerin bir sonucu olarak görölmektedir [Casas ve Sordo, 2006]. Çevreyi kirleten kurşun genellikle hava yoluyla meydana gelmekte fakat toz yoluyla toprak ve suya yeniden karışabilmekte ve emilmektedir [Badiei ve ark., 2009].

Kurşun, daha önceleri güvenli olarak düşünölen düzeylerde bile insanlarda ciddi nörolojik, gastrointestinal, hematolojik, renal, romatolojik ve endokrin manifestasyonlarına neden olabilmektedir [Cullen ve ark., 1983]. Kurşun maruziyeti pituiter tiroit aksisin yanı sıra pituiter adrenal aksisin de fonksiyonel bozukluğuna neden olmaktadır [Singh ve Dhawan, 1999].

Kurşun ile tedavi edilmiş koyunlarda serum T₃ konsantrasyonunun kısmi azalımı ile hepatik disfonksiyonunu ilişkilendirdikleri çalışmalarında koyunlarda uzun süreli ve

düşük dozda kurşun maruziyetinin hipotirodizm nedeni ile tiroit fonksiyonlarını etkilediğini tespit etmişlerdir [Badiei ve ark., 2009].

Civa, $14,06 \text{ g/cm}^3$ yoğunluğa sahip olan ağır metaller grubunun üyelerinden birisidir ve periyodik cetvelin 2B grubunda yer alan bir geçiş elementidir. Civa (Hg)'ın atom numarası 80'dir, ısıyı iletmeyen ama elektriği iyi ileten civa elementi oda sıcaklığında sıvı halde olup, gümüş-beyaz bir metaldir [Güven ve ark., 2004].

Civa yer kabuğunun oluşumuna katılan çoğunlukla yüzeysel katmanlarda bulunan [Baş ve Demet, 1992] ve gerek bir metal olarak gerekse oluşturduğu bileşiklerden dolayı canlılar üzerinde toksik etkisi olduğu bilinen bir elementtir [Bose ve ark., 1994].

Civa yüksek buhar basıncı nedeni ile oda sıcaklığında bile kısmen buharlaşabilen bir metaldir [Güven ve ark., 2004]. Yeryüzünde üretilen civa ve civa bileşikleri farklı endüstri dallarında kullanılmaktadır. Fosil yakıtların yanması, madencilik sektöründe, kağıt sanayinde, boya sanayinde, civa üretimi esnasında ve katı atık depo sahalarının sızma, civa içeren kayaçların kırılması, diş hekimliğinde kullanılan amalgam dolgular, atık pillerin rastgele atılması ve evde kullanılan civa içeren aletlerin kırılması sonucunda ihtiva ettikleri civanın ortama yayılması, insan faaliyetleri sonucunda civanın suda, toprakta ve havadaki oranının artmasına sebep olmaktadır. Bir diğer önemli kirletici kaynak metil civadır. Suya karışan civanın bakteriler ve organizmalar tarafından metilcivaya cevrilmesi ile meydana gelir ve deniz canlıları yoluyla besin zincirine katılır [Güven ve ark., 2004].

İnsanların her ortamlarda karşılaştığı, civanın en yaygın formu inorganik civa formudur. İnorganik civa bileşikleri ya da civa tuzları, sülfür, klor ve oksijen gibi diğer elementlerle birleştiğinde meydana gelmektedir [Gupta, 2007].

Civa klorid (HgCl_2), dezenfektanlar, tohum ıslahı, deri tabaklama, mumyalama solüsyonları, fotoğraf yoğunlaştırıcı, ahşap ve anatomik örnekler için koruyucu

olarak kullanılmaktadır. Cıva klorid içeren farmasötikler dezenfektan ve topikal antiseptik olarakta kullanılmaktadır [Vaidya ve Mehendale, 2005].

Cıva, nörolojik, renal, immün, dermatolojik, solunumsal, reproduktif ve gelişimsel sekel gibi çeşitli olumsuz sağlık etkilerine neden olan toksik bir metaldir. [Sharma ve diğerleri, 2007a].

Cıvanın toksisitesinin belirlenmesinde en önemli faktör kimyasal yapısıdır [WHO, 1989]. Cıva toksikolojik karakterleri açısından üç grupta incelenmektedir [Baş ve Demet, 1992]:

I. grup: Elementel cıva buharı

II. grup: İnorganik cıva tuzları

III. grup: Organik cıva bileşikleri [Greim ve Snyder, 2008].

Cıvanın karbon atomu ile birleşmesi sonucu en toksik form olan organik cıva oluşur. Özellikle metil cıva en toksiktir ve kirlenmiş sulardaki planktonlarca oluşturulur. Bunlarla beslenen balıklarda birikir ve bu balıkların yenmesi ile de insanlarda toksisite yapabilir [Özkan ve ark., 2005].

Bakteriyal ve enzimatik reaksiyonlar sonucu yüksek toksik etkiye sahip cıva bileşikleri oluşmaktadır. Cıvanın en toksik formu olan alkilcıva çoğunlukla çevrede ve hayvan dokularında oluşur [WHO, 1989].

Cıva doğada kısmen serbest olarak ve damlacıklar halinde fakat genellikle kırmızı renkli bir cisim olan (zencefre) cıva sülfür ve cıva klorid formunda bulunmaktadır. En önemli cıva tuzlarından birisi olan cıva klorid, cıva bileşiklerinin eldesi amacı ile kullanılmakta olup nefrotoksisitenin meydana getirilmesinde tercih edilen bir kimyasal ajandır [Cuppage ve Tate, 1967]. Cıva bileşiklerinin toksik etkilerini değişik hücre reseptörlerine olan ilgileri, ayrışabilirlikleri, dağılımları, çözünürlükleri ve atılımları gibi çeşitli etkenlerle kimyasal yapıları arasındaki ilişkinin belirlediği tespit edilmiştir [Freidman, 1957; Hughes, 1957].

Civanın metalik ve inorganik formları genellikle civanın doğada bulunduğu formlardır. Doğadaki civa yayılımının %80'i insan aktiviteleri sonucu oluşurken (fosillerin ve katı atıkların yanması, madenlerin işlenmesi ve eritilmesi ve dış dolgu malzemelerinin yapımı gibi), %20'si ise kullanılan termometreler, fungusid ilaçlar, gübreler, ve pil bataryalarından gelmektedir. Mikroorganizmalar tarafından civa proteinlere bağlanarak onları inhibe eden metilciva formuna dönüştürülmektedir. Ayrıca civa metalinin canlıda glutatyon ve diğer tiollerini azalttığı, oksidatif stres ve serbest radikal oluşumunu arttırdığı rapor edilmiştir [Yalçın ve ark., 2007]. Civa klorid tiyol grupları ile reaksiyona girer böylece hücre içi tiyollerini, özellikle glutatyonu azaltır ve oksidatif strese neden olur [Gutierrez ve ark., 2006].

Civa organizmada üç şekilde zararlı etki oluşturmaktadır;

Civa proteinlerdeki sülfidril grupları ile etkileşerek proteinin tersiyer yapısındaki değişikliğe ve aktivite kaybına yol açar.

Tersiyer yapıdaki değişiklik ile beraber bazı proteinler immünojen özellik kazanırlar ve immünooglobulinleri üreten B lenfositlerinin proliferasyonuna neden olurlar.

Alkil civa türleri ise lipofilik olup nöronlar gibi lipitten zengin dokularda proteinlere bağlanırlar [Özkan ve ark., 2005].

Civa kirliliğinin olduğu bir bölgede vücutta birikimi esnasında civa faaliyetinin zararlı etkilerinden birisi reaktif oksijen türlerinin aşırı derecede serbest kalması ve hücrelerde lipid peroksidasyonunun artmasıdır [Durak ve ark., 2010]. Serbest radikaller ve peroksidasyonun ara ürünlerinin biyomembranların işlevini etkileme ve bütünlüğüne hasar verme kabiliyeti vardır ki, bu pek çok patolojik sürecin gelişimine yol açabilmektedir [Gutteridge, 1993]. SOD, *katalaz* (CAT) ve *glutasyon peroksidaz* (GPx) gibi serbest radikal oluşumunu azaltan birkaç enzim hücre zarlarının oksidatif hasara karşı korunmasında önemli bir rol oynamaktadır [Faix ve ark., 2003].

Civa klorid, civanın oluşturduğu tuzlardan en önemlisi olup organik bir civa bileşimidir. Suda çözünürlüğünün fazla olması nedeniyle çok kuvvetli bir zehir özelliğine sahip olduğu belirtilmiştir [Bose ve ark., 1994; Harvey ve ark., 1969].

Civa toksisitesi çoğunlukla, civanın vücutta bulunan sülfidril gruplarındaki hidrojen iyonlarıyla yerdeğiştirerek sülfüre kovalent bağla bağlanması ile oluşur ve bunun sonucu olarak enzimlerin, transport mekanizmalarının, membranların ve yapısal proteinlerin yaygın disfonksiyonuyla sonuçlanır [Nelson ve ark., 2008].

Akut ve kronik civa toksisitesi olmak üzere iki tip civa toksisitesi vardır. Akut civa toksisitesinin belirtileri deri ve kıllarda dökülmeler, sindirim sistemi rahatsızlıkları, vücutta sıvı kaybı, şişmeler, ödem, heyecan, titreme, refleks artışıdır. Kronik civa toksisitesinin belirtileri ise aşırı heyecan, diş etlerinde çizgiler, diş kaybı, hızlı çoğalan dokularda hasar, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve otizmdir [Özkan ve ark., 2005].

Ağır metal zehirlenmelerinde tedavi olarak şelaşyon yöntemi kullanılır. Şelaşyon tedavisi, vücutta biriken toksik mineral ve metallerin atılması amacıyla yapılmaktadır ve EDTA adı verilen sentetik amino asit kompleksinin, kurşun, demir, bakır, plutonyum gibi yüklü metalleri ve diğer maddeleri kuvvetle bağlayıp stabil forma getirerek sistemden uzaklaştırması esasına dayanır [Şakul., 2008].

Civa bileşiklerine karşı sinir sisteminin çok yüksek hassasiyeti vardır. Bununla birlikte vücutta alınan civanın böbrekler ve beyin üzerinde de büyük hasarlara yol açtığı yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir. Farklı civa bileşiklerinin beyin, böbrekler ve sinir sistemi üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır ki bunların nedeni vücutta alınan civanın metalik, organik veya inorganik bileşik olmasına göre vücut içerisinde izleyeceği yol farklılıklar göstermektedir. Metalik veya metilciva vücutta alındığında kana karışarak beyine kadar gider ve beyinde akümüle olur. Buna karşın inorganik civa bileşikleri, beyine gidemezler ancak bunlarda böbreklerde akümüle olarak böbreklerin çalışmasını engeller [Güven ve ark., 2004].

Günümüzde civa kullanımı gerek metalik formunun ve gerekse bileşiklerinin fauna ve flora üzerindeki toksik etkinin fazla olmasından dolayı bazı endüstri kollarında kullanımı yasaklanmıştır [Güven ve ark., 2004]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından açıklanan verilerde civa miktarının endüstriyel alanlarda $0,5-20 \text{ ng/m}^3$,

kentsel alanlarda 0,1-5 ng/m³ ve ve kentsel alan dışında 0,001-6 ng/m³ olması gerektiği belirtilmektedir [Güler ve Çobanoğlu, 1997]

Birçok araştırmacıya göre, sıçanlarda civa klorid güçlü bir nefrotoksindir ve uygulamasının yol açtığı etkiler doza bağımlılık göstermektedir. Subletal dozlarının böbreğin özellikle proksimal tubulus hücrelerinde nekroza neden olduğu tespit edilmiştir [Bridges ve Zalups, 2010].

Organik civa formları lipofilik organlarda birikir. Örneğin, miyelin kılıflarda biriken civa nörotoksik etkilere [Yalçın ve ark., 2007], solunum, immün ve gelişim sistemlerinde olumsuz etkiye yol açtığı [Sharma ve ark., 2007b], erkek ve dişi üreme sistemi [Rao ve Sharma, 2001], karaciğer hasarına [Sharma ve ark., 2007b], tiroit hasarına [Karabulut ve ark., 2004], kalp ve aort dokusu [Tunali-Akbay ve ark., 2007] üzerinde toksik etki gösterdiği görülmüştür.

Nishida ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metil civa klorid (CH₃HgCl) ve HgCl₂'in izole edilmiş sıçan ve domuz tiroit hücrelerinde *tiroit peroksidaz* (TPO) enzim aktivitesi üzerindeki farklı etkilerini incelemiştir. Ayrıca, CH₃HgCl ya da HgCl₂'in TPO enzimi ile etkileşimini karakterize etmek için iki tip deney tasarlamışlardır. İlk olarak entübasyon yoluyla 2 hafta boyunca günde 5.6 mg/kg CH₃HgCl ya da HgCl₂ verilen sıçanlardan alınan tiroitler histokimyasal işleme tabii tutulmuş ve daha sonra da elektron mikroskopunda incelenmiştir. Sonuç olarak serum TSH seviyesi CH₃HgCl tarafından ciddi oranda düşürülmüş fakat HgCl₂ tarafından değiştirilmemiştir. İkinci olarak izole edilmiş ve kesilerek ayrılmış domuz tiroit hücrelerindeki TPO'nun yarattığı gayakol oksidasyonu ya CH₃HgCl ya da HgCl₂'in bulunduğu şartlarda spektrofotometrik olarak izlenmiştir. TPO, CH₃HgCl tarafından inhibe edilmemiş, fakat HgCl₂ tarafından inhibe edilmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, CH₃HgCl, TPO'yu etkilemeden hipotiroit durumu tetiklerken, HgCl₂, TPO'yu kısıtlamış ve enzim aktivitesinin kaybının telafisi dolayısıyla hipertropik durumu tetiklemiştir. CH₃HgCl'ün inhibisyon aktivitesi olmamasının nedeni hücrelere nüfuz edememesinden kaynaklanmamıştır. Dolayısıyla, civanın

organik ve inorganik biçimlerinin tiroit ile farklı etkileşimleri olduğu tespit edilmiştir [Nishida ve ark., 1986].

Yapılan bir çalışma, civa klorid uygulanan ratların karaciğerinde ALP aktivitesinde düzensizlik, kolesterol, total protein, ve plazma trigliserid seviyelerinde azalma olduğunu göstermektedir [Merzoug ve ark., 2009]. Yapılan başka bir çalışmada ise civa ve kurşun uygulanan farelerin canlı ağırlıklarında ve *alkalen fosfataz* (ALP) değerlerinde önemli azalmalar olduğunu saptanmıştır [Yalçın ve ark., 2007].

Goldman ve Blackburn civa kloridin sıçan tiroit bezi işlevleri üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında civa klorid uygulanan sıçanların monoiyodotirozin (MIT) yüzdesinde artış, diiyotirozin (DIT) ya da T₄ yüzdesinde değişiklik olmadığı, T₃ yüzdesinde anlamlı bir düşüş olduğu tespit etmişler ve civa kloridin tiroit işlevi üzerindeki etkisi ile maruz kalınan civa klorid miktarı ve süresi arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [Goldman ve Blackburn, 1979].

Civa kloride maruz bırakılan insan glioma hücrelerinde HgCl₂'in dozuna bağlı olarak GSH bileşeninin azalmasıyla birlikte hücre canlılığında kayba neden olduğunu belirtmişlerdir [Lee ve ark., 2002].

Civa kloridin rat beyrinde reaktif oksijen türleri ürettiği gözlenmiştir. Ayrıca beyinde serebral yarım küre, serebellum ve medulla oblongatada lipid peroksidasyonunu arttırdığı, glikojeni ve total protein değiştirdiği, enzim aktivitelerini azalttığı, vücut ve organ ağırlığında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir [Rao ve ark., 2010]. Yapılan başka bir çalışmada kadmiyuma uygulanan sıçanların beyin hücrelerinde DNA hasarında açıkça görülmektedir [Karabulut ve ark., 2004].

Ghosh ve Bhattacharya intramuskular olarak 20 mg/kg civa klorid uyguladıkları tavşanlarda civanın doğrudan tirotoksisite üzerine etkisini incelemişlerdir. Civa klorid uygulamasını takiben 24 saat içerisinde kontrol gruplarına nazaran uygulama grubunda tiroit peroksidaz ve buna bağlı olarak T₃ seviyesinde önemli bir artış eş

zamanlı olarak ise T_4 seviyesinde belirgin düşüş gözlemlenmiş ve bu gözlemlerine bağlı olarak T_3/T_4 oranının oldukça yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Bu tespitleri, tercihe bağlı T_3 sentezi ve/veya tercihe bağlı T_4 'ün T_3 'e deiyodinasyonu sonucu akut civa toksisitesinin ilkin olarak hipertiroidizme ve T_3 -toksikozisine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir [Ghosh ve Bhattacharya, 1992].

Goldman ve Blackburn yaptıkları çalışmalarında 40 gün oral yolla 2,5 mg civa klorid uygulamış oldukları ratlarda, tiroit bezinde genişleme, artmış iyodür alımı, yüksek proteine bağlı iyot ve T_3 sentezinde (T_4 sentezinde değil) bağlantı kusuru tespit etmişlerdir [Goldman ve Blackburn, 1979].

Kawada ve arkadaşlarının ardışık iki gün boyunca 5 $\mu\text{g}/\text{vücut ağırlığı}$ intraperitoneal civa klorid uyguladıkları farelerde civa kloridin akut toksik etkisini araştırdıkları çalışmaları tiroitler tarafından ^{131}I alımında, seruma bağlı ^{131}I -iyodür de ve serum T_4 seviyesinde azalma olduğunu, bunların yanı sıra tiroit ağırlığında ise artış olmadığı sonucunu ortaya koymuştur [Kawada ve ark., 1980].

Kawada ve arkadaşlarına ait çalışmanın bulguları ile Goldman ve Blackburn'a ait çalışma bulguları arasındaki farklılık civa kloride maruz kalma süresi ile ilişkilendirilmiş ve uzun süreli civa klorid maruziyeti sonucu hayvanlarda tolerans gelişmiş olabileceği belirtilmiştir [Goldman ve Blackburn, 1979]. Bulgular arasındaki diğer bir farklılık ise iyodotironin sentezinde bağlantı kusuru ile ilişkili olup Kawada ve arkadaşları, hem T_3 hem de T_4 sentezinde bağlantı kusuru tespit etmişlerdir [Kawada ve ark., 1980].

Chopra yaptığı çalışmada fare tiroit bezi üzerine civa kloridin subakut toksisitesini araştırmak amacıyla bir ay süresince içme sularına 50, 100 ve 150 $\mu\text{g}/\text{gün}$ civa klorid uygulanarak üç ayrı deney grubu oluşturulmuş erkek ddY farelerde kontrol gruplarına kıyasla vücut ağırlıklarında önemli bir farklılık olmadığı buna karşın 150 $\mu\text{g}/\text{gün}$ civa kloride maruz kalmış grupta tiroit organ ağırlığında önemli ölçüde azalma olduğu, T_4 'ün T_3 'e periferik dönüşümünde ve serum T_3 düzeylerinde etkilenme olmadığı ancak T_4 düzeylerinde değişiklik olduğu belirlenmiştir [Nishida

ve ark., 1986]. *İn vitro* koşullarda yüksek civa konsantrasyonlarının T₄'ün T₃'e ektratiroidal dönüşümünü inhibe ettiğini bildirmiştir [Chopra, 1977].

Serbest radikal bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük molekül olarak tanımlanır [Mercan., 2004]. Bu moleküller eşleşmemiş elektronları sayesinde fizyolojik ve patolojik olaylarda başka moleküller ile elektron alışverişine girip onların yapısını bozan endojen ve ekzojen yapıdaki moleküllerdir [Aydın ve ark., 2001].

Canlı hücrelerde açığa çıkabilecek oksidasyonu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidan denir. Serbest radikal veya reaktif oksijen ürünlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması oksidatif stres olarak tanımlanır [Demir ve ark., 2007].

Vucudumuzda oluşabilecek oksidana neden olan kaynakların başında sigara dumanı, egzersiz, çevre kirleticileri, ateşli hastalıklar, radyasyon, çoklu doymamış yağ asitleri ile zengin bir diyet ve karsinojenler gelmektedir [Koca ve Karadeniz, 2003].

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere antioksidan adı verilir [Elliot, 1999]. Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan kategorisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve katalaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmak suretiyle bir hücresel bölgeden diğerine geçişini sınırlandırabilmektedirler [Diplock, 1998]. İkincil antioksidanlar ise oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran vitamin C, vitamin E, ürik asit gibi bileşiklerdir [Ou ve ark., 2002; Koca ve Karadeniz, 2003].

Antioksidan moleküller endojen veya eksojen kaynaklı olabilirler. Antioksidan maddelerin en önemlileri arasında alfa-tokoferol (vitamin E) ve askorbik asit (vitamin C) yer almaktadır. Vitamin C ve vitamin E enzimatik olmayan antioksidanlardır. Vitamin C organizmada güçlü bir indirgeyici ajandır ve bu özelliğinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır [Lunec ve Blake, 1990]. Vitamin C hidrofilik özellikte olmasından dolayı ekstrasellüler sıvıdaki serbest radikalleri ve sıvı fazdaki radikalleri temizler, ve biyomembranları peroksidatif hasardan korur [Yavuz ve ark., 2005]. Antioksidanların, ağır metallerin zararlarını azaltma, serbest radikal oluşumu ve aktivitesinin kontrol altına alınmasında öneme sahip olduğu bildirilmiştir [Koca ve Karadeniz, 2003].

Sodyum selenit, yüksek konsantrasyonları toksik etkiye sahip ancak vücut için esansiyel olan bir eser elementtir. Vücudumuzda birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinmektedir. Sodyum selenit, insanlarda organizmayı oksidatif hasarlardan koruyan glutatyon peroksidazların, deiyodinazların, tiyoredoksin reduktazın ve selenoprotein P'nin de dahil olduğu pek çok metabolizmada rol oynamaktadır. Sodyum selenit iz element olarak inflamatuvar, immün düzenleyici ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesi için hem yapısal ve hem de kofaktör olarak rol almaktadır. Ayrıca, sodyum selenit ilk araştırmalarda antikarsinogenik etkileri ile dikkati çektiği görülmektedir [Şimşir ve Özgen, 2010; Köhrle ve ark., 2005].

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada vitamin E'nin ağır metaller ile birlikte muamele edilen ratlarda toksik etkilere karşı koruyucu rol üstlendiği bildirilmiştir [Sögüt ve ark., 2004].

Vitamin E tokoferol yapıya sahiptir. Doğal olarak alfa, beta, gama, delta, eta ve zeta gibi çeşitli tokoferoller bulunmaktadır. Vitamin E, kalp kası hücrelerinin metabolizmasını ve fonksiyonlarını düzenleyen ya da onaran bir antioksidandır [Janero, 1991]. Karaciğer ve beyinde civa muamelesi sonucu olarak oluşan lipid peroksidasyonunun vitamin E uygulaması sonucunda azaldığı gözlenmiştir [Agarwal ve ark., 2010]. Böbrek ve testis dokularına yapılan kurşun, civa, kadmiyum bakır

muamelerinde vitamin E'nin patolojik hasarları ortadan kaldırdığı gözlenmiştir [Al-Attar, 2011a]. Vitamin E'nin endojen savunmayı artırma mekanizmalarının tümünü kullanabildiği için çok geniş ve hızlı bir antioksidan etki kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir [Dündar ve Aslan, 1999]. Vitamin E'nin, biyolojik sistemlerde lipid peroksidasyonunu etkili bir şekilde azaltarak [Kalender ve ark., 2007] serbest radikal oluşumunu engellediği [Kalender ve ark., 2010] ayrıca, civa toksisitesine karşı vitamin E'nin koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır [Agarwal ve ark., 2010].

MDA, hücre ve hücre içi membranlar ile reaktif oksijen türleri arasındaki etkileşim sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun son ürünüdür [Uzun ve ark., 2010]. MDA, hücre membranında iyon alışverişini etkileyerek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açarak iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi sonuçlar doğurur. MDA bu özelliğiyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir [Mercan, 2004]. Çevresel civaya besinsel olarak maruz kalan ratların karaciğerlerinde malondialdehid (MDA)'in hücre seviyesinde önemli bir artış olduğunu saptanmıştır. [Ji ve ark., 2006].

Durak ve arkadaşlarının HgCl₂ ve vitamin C ile Vitamin E'nin plazma muadili konsantrasyonlarını insan alyuvarlarında *in vitro* olarak çeşitli antioksidan enzim aktivitesi ve MDA seviyeleri üzerine etkileri açısından inceledikleri çalışmalarında HgCl₂ uygulanmış insan alyuvar hücrelerinde MDA seviyelerinin arttığını, vitamin C ve HgCl₂ ile entokse olan kan hücrelerinde ise lipid peroksidasyon (LPO)'nun düştüğünü tespit etmişlerdir. HgCl₂ ile işleme tabii tutulan eritrositlerde SOD, CAT ve GPx aktivitelerinin düştüğü ve bu etkilerin vitamin C ve vitamin E kombinasyonu ile yapılan ön muamele ile önlendiğini ifade etmişlerdir [Durak ve ark., 2010].

Raymond ve Ralston yaptığı çalışmada plazmada bulunan askorbik asit ve alfa-tokoferol seviyelerinin nükleofilik ve detoksifiye edici olduğu ve birlikte kombinasyonunun sinerjetik bir etkiye sahip olduğu ve bu sinerjetik etkinin HgCl₂'in neden olduğu oksidatif stresi *in vitro* olarak önlediğine işaret etmişlerdir. Böylelikle, vitamin C ve Vitamin E'nin gıda takviyesine dahil edilmeleri ile HgCl₂

zehirlenmesine maruz kalan popülasyonlarda faydalı olabileceği vurgulanmıştır [Raymond ve Ralston, 2004].

Jihen ve arkadaşlarının 35 gün süresince şebeke suyu, Cd+şebeke suyu, Cd+Zn+şebeke suyu, Cd+Se+içme suyu ve Cd+Zn+Se+şebeke suyu verdikleri erkek sıçanların karaciğerinde toplam SOD, bakır-çinko-süperoksit dismutaz (CuZn SOD), GPx ve CAT aktiviteleri, MDA seviyesi ve CuZn SOD'un GPx aktivitesine oranını belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında, kadmiyum maruziyetinin, karaciğerde toplam SOD, CuZn SOD, GPx ve CAT aktivitelerini azalttığını, MDA seviyesini, CuZn SOD'un GPx aktivitesine oranını arttırdığını ve kadmiyuma maruz kaldığı esnada sodyum selenit (selenyum, Se) ya da Zn verilmesiyle karaciğerde Cd'a bağlı oksidatif stres üzerinde sadece kısmi düzeltici etkiler oluşturduğunu, Se ve Zn'un birlikte verilmesiyle ise karaciğerde gözlemlenen oksidatif strese karşı daha etkili bir koruma sağlandığını belirlemişlerdir [Jihen el ve ark., 2009].

Rao ve Chhunchha çalışmalarında civa klorid uygulanmış sıçan tiroit bezinde melatoninin civa kloridin uzun vadeli etkilerine karşı koruyucu rolünü SOD, GPx, glutasyon reduktaz (GR), glutasyon (GSH), CAT ve LPO gibi antioksidatif indisler aracılığıyla incelemişler ve süksinat dehidrojenaz (SDH), adenzin trifosfataz (ATPaz), asit fosfataz (ACPaz) ve alkalın fosfataz (ALPaz) gibi diğer biyokimyasal parametreler aracılığıyla ölçmüşlerdir. Çalışmalarında, antioksidatif enzimler ve diğer parametrelerin anlamlı bir düşüş gösterdiğini, LPO ve civa seviyelerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında ise civa klorid ile işleme tabii tutulan sıçanlarda doza bağlı olarak anlamlı artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Melatonin ile birlikte işleme tabii tutmanın sıçanların tiroit bezinde antioksidatif ve metabolik indisler üzerinde anlamlı bir etki yaratmadığını tespit etmişler ve civanın antioksidan savunma sistemini ve tiroitteki diğer metabolik enzimleri etkilediğini ifade etmişlerdir. Ancak, civa klorid ile birlikte melatonin uygulanmasının civaya bağlı endokrin toksikliğine karşı koruyucu bir etki yarattığını belirlemişlerdir [Rao ve Chhunchha, 2010].

Sharma ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında civa klorid uygulanan erkek farelerde, civa kloridin uygulama süresine bağlı olarak MDA seviyesinde artışa, böbrekte glomerül, proksimal ve distal tübüllerin dejenerasyonuna sebep olurken, karaciğerde histopatolojik değişikliklere (sitoplazmik vakuolizasyon, sentrilobüler nekroz, degranülasyon, karyoliz ve karyoreksis) ve lipid peroksidasyonunda artışa neden olduğunu belirtmişlerdir [Sharma ve ark., 2007b]. Ayrıca, HgCl₂ intoksikasyonunun erkek farelerin kanında kalsiyum seviyesi, asit fosfataz ve lipid peroksidasyonu bileşenlerinde önemli artışa neden olduğunu ve demir, alkalın fosfataz ve GSH seviyesinde ise önemli bir azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir [Sharma ve ark., 2005].

Agarwal ve Behari yaptıkları çalışmalarında farelerde civa intoksikasyonu (20 µmol/kg, intraperitoneal uygulama) öncesi veya sonrası uygulanan selenyumun LPO, GSH içeriği, SOD, GPx, CAT aktiviteleri ve karaciğer, böbrek ve beyinde civa konsantrasyonu üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında civa ya da selenyum uygulaması sonrası incelemiş oldukları organların hiçbirinde LPO ve GSH seviyelerinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığını, ön ve son selenyum uygulaması sonrasında LPO ve GSH seviyelerinde anlamlı bir artış olduğunu ve SOD aktivitesinin karaciğer ve böbreklerde tükenirken civaya maruz kalmış olan farelerin karaciğerlerinde GPx aktivitesinin düştüğünü gözlemişlerdir. Selenyum uygulamasının enzimatik aktivitelerin tükenme (deplezyon) restorasyonuna neden olduğunu ve karaciğer ile beyindeki CAT aktivitesinin hem civa hem de selenyum uygulanan farelerde arttığı, en yüksek civa konsantrasyonunun incelemiş oldukları organlar içerisinde böbreklerde olduğu ve selenyumun prooksidan etkisinin ön selenyum uygulamasına tabii tutulmuş farelerde daha fazla olduğu sonuçlarını elde etmişlerdir [Agarwal ve Behari, 2007].

Selenyum eksikliği yalnızca iyot eksikliği ile ilişkili hipotiroid baskısını artırabilmektedir. Farelerde, *tip I iodothironin deiyodinaz* (ID-I) enzimini içeren dokularda bu durum telafi edilebilmektedir. Karaciğer, böbrek ve kas dokuları ID-I enzimini içerirler. Bu dokular plazma T₃'ü kullanırlar ve tiroidal T₃ üretimini artırıp çevresel katabolik 5-deiodinasyonu azaltarak T₃ konsantrasyonlarını stabil tutar.

Hipofiz, beyin, merkezi sinir sistemi ve kahverengi yağ dokusu *tip II iodothironin deiyodinaz* (ID-II) enzimini içerirler. ID-II enzimini içeren ve plazma T₄ gerektiren pituitar ve kahverengi yağ dokuları kombine eksikliklerde meydana gelen azalmış plazma T₄'ü karşılayamazlar. Aksine beyinde ID-II, kombine selenyum ve iyot eksikliği indüklenir ki bu da zarar görmüş tiroid hormon metabolizmasının potansiyel zarar verici etkilerinin bazılarını düzeltebileceğini ifade eder [Rastegar ve ark., 2010].

Hammouda ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında farelerde selenyum, çinko veya kombinasyonları tarafından kadmiyum-indüklü tiroid disfonksiyonu incelemiştir. Kadmiyuma maruz kalmış hayvanlarda Se ve Zn ile birlikte tedavinin T₄ ve TSH serum düzeylerinde, Cd-indüklü değişikliklerden sadece biriyle yapılan tedaviye göre daha etkili olduğuna dair direk kanıt sunmuşlardır. Fakat Zn ve Se'nin Cd toksisitesine karşı sinerjistik rolündeki mekanizmaları belirlemek için daha fazla çalışma gerektiğini vurgulamışlardır [Hammouda ve ark., 2008].

Vitamin E ve sodyum selenit eksikliklerinde hücre döngüsü, antioksidan savunma ve apoptoz inhibisyonunda önemli genlerin ekspresyon seviyesindeki düzenleme azalmaktadır. Peroksidatif hasarın kontrolünde, sodyum selenitin ve vitamin E fonksiyonu genel olarak kabul edilmektedir [Ganther, 1980].

Sodyum selenit ve vitamin E immün cevabın artmasında önemli bir etkiye sahiptirler. Uzun süreli sodyum selenit noksanlığı vücut dokularında GSH-Px aktivitesinin azalmasına ve bunun sonucunda, hücrelerin yapısal bütünlüğünde bozulma ve metabolik düzensizlikler oluşmaktadır. [Yalçınkaya ve ark., 2010]

Sodyum selenit varlığında civanın hedef organ olan böbrek üzerindeki birikiminin azaldığı fakat genelde civanın vücuttaki, özellikle de karaciğerdeki tutulumunun arttığı belirtilmektedir [Civin-Aralar ve Furness, 1991]. Sodyum selenit aynı zamanda inorganik civanın vücuttan eliminasyonu için temel rol oynayarak üriner ve fekal atılımı azaltarak civa eliminasyonunu etkilemektedir. Bu nedenle Hg-Se etkileşimlerinin civa toksisitesinin etkisini yok ettiği deneysel olarak belirtilmiştir

[El-Demerdash ve ark., 2004]. Sodyum selenitin civa klorid ile eş zamanlı uygulanması genellikle *in vivo* olarak civa toksisitesine karşı koruma sağlamaktadır [Naganuma ve ark., 1984].

Sodyum selenit, ağır metal ve kimyasal maddelerin hayvanlar üzerinde yarattığı zararlı etkileri azalttığı ve iskemi reperfüzyonu onardığı çalışmalarla desteklenmiştir [Venardos ve ark., 2004].

Sodyum selenitin sperm hareketliliğini iyileştirdiği ve çocuk düşürme riskini azalttığı, selenyum eksikliğinin ise kalp hastalıkları, diyabet ve karaciğer anomallikler ile bağlantılı olduğu bulunmuştur [Toyran ve ark., 2007].

Kotyzováa ve arkadaşları element düzeyinde sodyum selenit ve iyot takviyesi ile sodyum selenit ve iyot takviyesiz olarak arsenikIII ve bromun uzun süreli uygulanmasının rat tiroitlerine etkisini incelemişler ve bromun tiroitte kolayca biriktiğini belirlemişlerdir. İyotla zenginleştirilmiş diyetle beslenen hayvanlarda tiroit içerisine brom alımının standart diyetle beslenen hayvanların tiroit brom seviyesi karşılaştırıldığında iyotla zenginleştirilmiş diyetle beslenen hayvanlarda tiroit içerisine brom alımının %50 azaldığı gözlenmiştir. Kombine iyot ve sodyum selenit takviyesinin ek bir koruyucu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır [Kotyzováa ve ark. 2005].

Ağır metal karışımının uygulandığı bir çalışmada karaciğerde görülen hemoraji ile birlikte kan damarlarının konjesyonu, dilatasyon, ilerlemiş hepatoselüler nekroz, hepatositlerde parçalanma, hepatik hücre dizisinin düzensizliğine karşı uygulanmış olan vitamin E'nin biyokimyasal ve histopatolojik olumsuzlukları azalttığı tespit edilmiştir [Al-Attar, 2011a]. Ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada bireylerin tiroit bezinde kadmiyum uygulanan bireylerde gözlenen dejeneratif etkilerin selenyum, vitamin E ve Vitamin C verilen grupta azalması, kadmiyumun toksisitesine karşı güçlü bir antioksidatif etki yarattığını göstermektedir [Karabulut ve ark., 2004].

Arsenik ve selenyum benzer kimyasal özelliklere sahip metallerdir. Ratlarda tiroit bezleri üzerinde yapılan çalışmada selenyumun arseniğe karşı anti-kanserojen etniklik gösterdiği görülmüştür [Kotyzová ve ark. 2005].

Civa klorid uygulanmış deney grubu ile selenyum ile birlikte civa klorid uygulanan deney grupları karşılaştırıldığında kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, ALT ve AST seviyelerinde anlamlı bir azalma, ALP seviyelerinde ise önemli bir artış olduğunu belirtmişlerdir [El-Shenawy ve Hassan, 2008]. Bakır ve kurşun toksikasyonuna maruz kalan ratlarda üre, kreatinin, ALT ve AST değerler seviyelerinde azalma olduğunu tespit edilmiş ancak vitamin E uygulanması ile oluşan etkilerin en aza indirildiğini bildirmişlerdir [Osfor ve ark., 2010]. Bir başka çalışmada ise civa klorid uygulanan ratlarda kan şekerinde artış ve hemoglobin oranında azalma olduğu gözlenmiş ancak vitamin E uygulaması ile kan şekeri değerinin azaldığı ve hemoglobin oranının ise artış gösterdiğini bildirmişlerdir [Rani ve ark., 2010].

El-Demerdash'ın yaptığı çalışmada alüminyumun ratlarda karaciğer, beyin, böbrek ve testislerde, serbest radikallere neden olduğu ve GST aktivitesini ve sülfidril gruplarının seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. Alüminyum ile birlikte vitamin E ve sodyum selenit uygulandığında, vitamin E ve sodyum selenitin alüminyumun toksik etkisini kısmen azalttığı ya da tamamen yokettiği belirtilmiştir [El-Demerdash, 2004].

Civa kloridin rat karaciğerinde enzimatik antioksidanlar üzerinde neden olduğu etkilerini selenyumun giderdiğini bildirilmiştir [Agarwal ve Behari, 2007]. Başka bir araştırma ise ratlarda karaciğer, beyin, böbrek ve kanda oluşan oksidatif stres üzerine selenyum ve vitamin E'nin koruyucu etkileri olduğu sonucuna dikkat çekmiştir [Ateşşahin ve ark., 2005].

Karabulut ve arkadaşlarının kadmiyuma maruz kalan sıçanların tiroit bezinde metallothionein lokalizasyonu ve dağılımının belirlenmesi, metallothioneinin biyolojik rolüne açıklık getirilmesi, vitamin C, vitamin E ve sodyum selenit

kombinasyonlarının kadmiyumun sebep olduğu tiroid bezi toksisitesine karşı koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmalarında, ratların tiroit bezi incelenmiş, tiroit bezinin folikül epitelinde vakuolizasyon ve piknotik nukleus, genellikle periferdeki folikül hücresinin parçalanma, bazılarında şişme ve bazılarında yassılaşma, folikül lümenlerine atılmış hücre atıkları ve nukleuslar ile kolloid miktarında azalma gibi dejeneratif değişiklikler görölmüştür. Kadmiyum ile birlikte verilen antioksidan ise bu etkilerin azalmasını sağlamıştır [Karabulut ve ark., 2004].

Selenyum ağır metaller içerisinde yer alan elementlerden en önemlilerinden biridir. Selenyum eksikliğinin Tip 1 5'deiyodinazın sentezini ve aktivitesini inhibe ederek T₄'ün metabolik olarak daha aktif olan T₃'e dönüşmesini engellediği belirtilmiştir. Selenyum ve iyot eksikliğinin tiroid bezi ağırlığında önemli artışlar meydana getirdiği saptanmıştır [Özdemir ve ark., 1998].

Bu tezin amacı, bir ağır metal olan civa kloridin rat tiroit bezinde sebep olabileceği histopatolojik değişimleri incelemek ve civa kloridin neden olduğu hasar üzerine vitamin E ve sodyum selenit'in koruyucu etkilerini araştırmaktır.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Hayvanlar

Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Tezde kullanılan erkek Wistar ratlar (ortalama 300-320 gr ağırlığında) GÜDAM'den temin edilmiştir.

Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alınmıştır ve özel kafesler içerisinde bakılarak, standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenmişlerdir. Ratlara $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulanmıştır. Ratlar her kafeste 6 hayvan bulunacak şekilde yerleştirilmişlerdir.

Ratlara Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olarak muamele edilmiştir.

2.2. Kimyasallar

Deneyde ratlara 3 madde uygulanmıştır. Bunlar;

Civa klorid (HgCl_2 , saflık % 99,99) ve sodyum selenit (Na_2SeO_3 , saflık %99) Sigma Aldrich marka, Vitamin E (DL- α -tokoferol asetat; 500 mg/ml) Merck marka kullanılmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=42) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu da kendi içerisinde yedi gruba ayrılmıştır. Bunlar (Çizelge 2.1);

1. Grup: Sodyum selenit uygulanan grup (n=6)

2. Grup: Vitamin E uygulanan grup (n=6)
3. Grup: Vitamin E + Sodyum selenit uygulanan grup (n=6)
4. Grup: Civa klorid uygulanan grup (n=6)
5. Grup: Sodyum selenit + Civa klorid uygulanan grup (n=6)
6. Grup: Vitamin E + Civa klorid uygulanan grup (n=6)
7. Grup: Sodyum selenit+ Vitamin E + Civa klorid uygulanan grup (n=6)

Uygulamalar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan ratlara yapılmıştır. Uygulamaların yapıldığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

Uygulamalardan 4 hafta sonra her gruptan 6 rat disekte edilmiş ve tiroit bezi dokuları histopatolojik incelemeler için alınmıştır.

Çizelge 2.1. Hayvanlarda uygulama planı

Grup No	Gruplar	Hayvan Sayısı	Uygulanacak Madde Miktarı	Uygulama Süresi
1	Kontrol Grubu	6	1 ml/kg mısır yağı	4 Hafta (28 gün boyunca günde bir kez)
2	Sodyum selenit uygulanan grup	6	0,25 mg/kg	
3	Vitamin E uygulanan grup	6	100 mg/kg	
4	Sodyum selenit + Vitamin E uygulanan grup	6	Sodyum selenit: 0,25 mg/kg Vitamin E: 100 mg/kg	
5	Civa klorid uygulanan grup	6	Civa klorid: 1 mg/kg	
6	Civa klorid + Sodyum selenit uygulanan grup	6	Civa klorid: 1 mg/kg Sodyum selenit: 0,25 mg/kg	
7	Civa klorid + Vitamin E uygulanan grup	6	Civa klorid : 1 mg/kg Vitamin E: 100 mg/kg	
8	Civa klorid + Sodyum selenit + Vitamin E uygulanan grup	6	Civa klorid: 1 mg/kg Sodyum selenit: 0,25 mg/kg Vitamin E: 100 mg/kg	

2.3.1. Kontrol grubu

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

2.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup

Ratların her birine günlük 0,25 mg/kg v.a. sodyum selenit [Koyutürk ve ark., 2007] distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Vitamin E uygulanan grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin E [El-Demerdash, 2004] mısır yağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Vitamin E + sodyum selenit uygulanan grup

Ratların her birine günlük 0,25 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde (1 ml/kg v.a.), 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.5. Civa klorid uygulanan grup

Ratların her birine günlük olarak 1 mg/kg v.a. civa klorid [Ramalingam ve Vimaladevi, 2002] distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.6. Sodyum selenit + civa klorid uygulanan grup

Ratların her birine günlük 0,25 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Sodyum selenit uygulamasından 1 saat

sonra ratlara 1 mg/kg v.a. civa klorid distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.7. Vitamin E + civa klorid uygulanan grup

Ratların her birine günlük 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Vitamin E uygulamasından 1 saat sonra ratlara 1 mg/kg v.a. civa klorid distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.8. Sodyum selenit + vitamin E + civa klorid uygulanan grup

Ratların her birine günlük 0,25 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde (1 ml/kg v.a.), 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Sodyum selenit + vitamin E uygulamasından 1 saat sonra ratlara 1 mg/kg v.a. civa klorid distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.4. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Ratlardan alınan tiroit dokuları ışık mikroskobu incelemeleri için ayrılmıştır. Tiroid dokusunun ışık mikroskobu incelemeleri için dokular Bouin fiksatifinde tespit edilmiştir. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom (Microm) ile 6-7 µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilin-eozin boyası ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir. Her bir hayvandan alınan tiroid dokusu örneklerinden 10 preparat incelenmiştir. Her preparat infiltrasyon, kolloid birikimi, kolloid miktarı, kolloid dejenerasyonu ve follikül hücre dejenerasyonu açısından değerlendirilmiştir. Tüm gruptaki preparatlar patolojik bulguların derecesine göre (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) şiddetli şekilde çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 3.1).

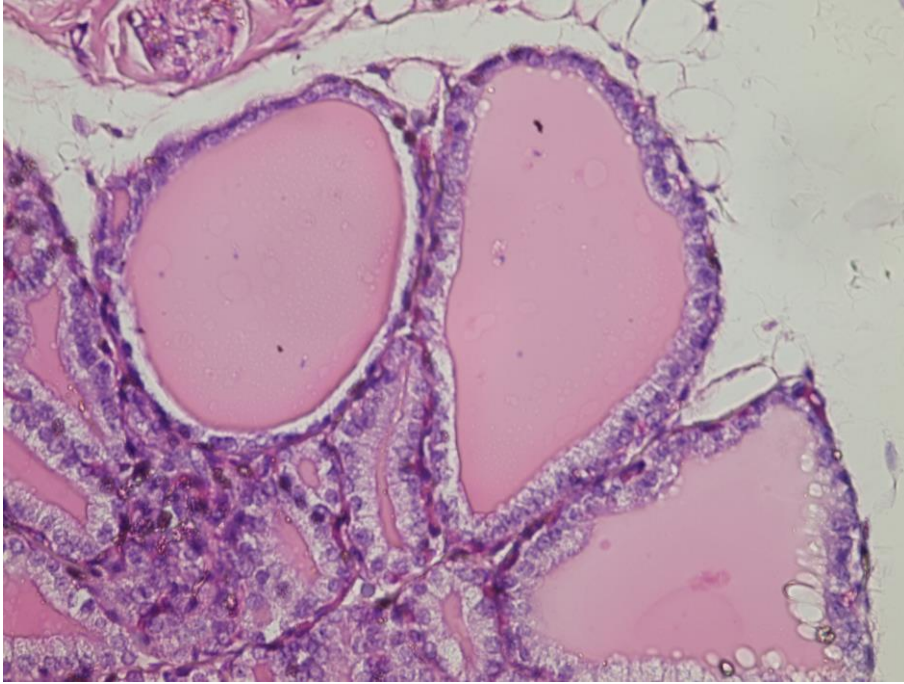
3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

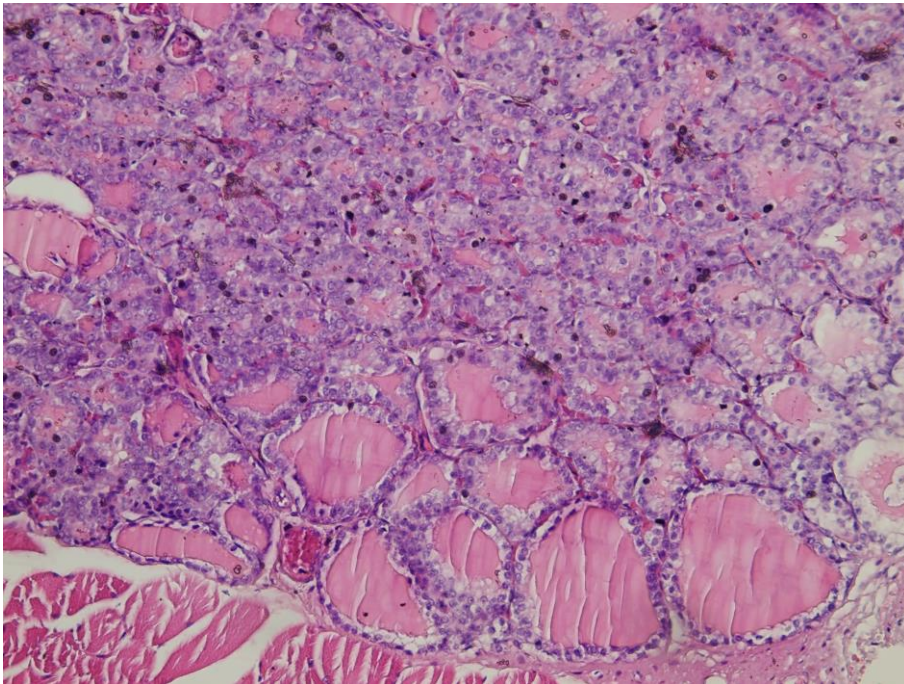
IŞık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kontrol grubuna ait ratların tiroit bezi histolojik kesitlerinde tiroit bezi follikül hücreleri ve kolloidler normal yapıda olduğu görülmüştür (Resim 3.1). Vitamin E muameleli grup (Resim 3.2), sodyum selenit muameleli grup (Resim 3.3) ve vitamin E+sodyum selenit muameleli grupta (Resim 3.4) bulunan ratların tiroit dokularında da kontrol grubu ile benzer Şekilde normal histolojik yapıda olduğu gözlenmiştir.

Civa klorid ile uygulanan edildikten 4 hafta sonra ratların tiroitlerinde kolloid miktarında azalma (Resim 3.5), kolloidlerde ve follikül hücrelerinde dejenerasyon (Resim 3.6) tespit edilmiştir.

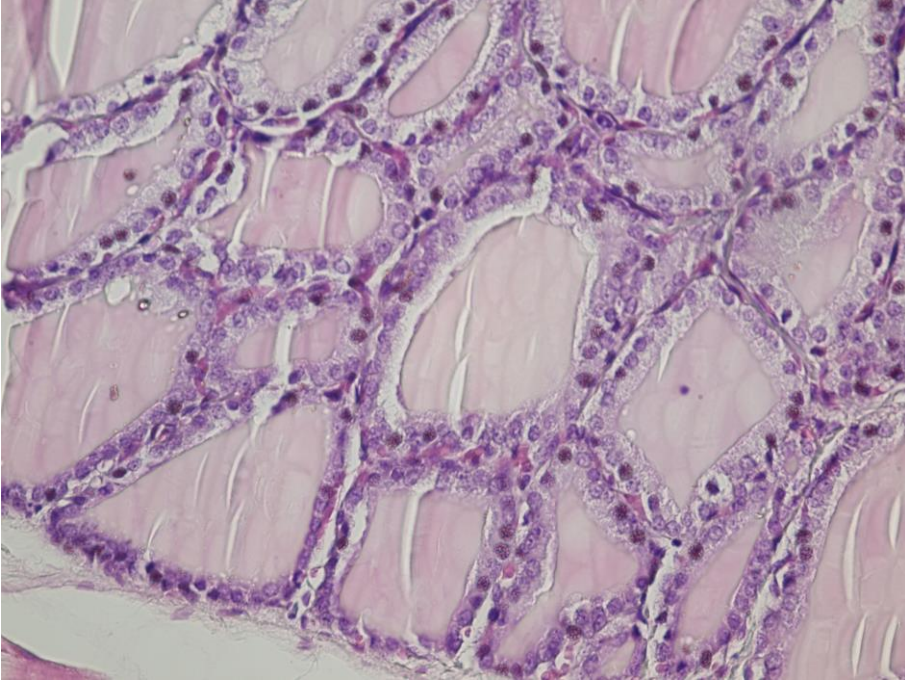
Ratlara vitamin E+civa klorid (Resim 3.7), sodyum selenit+civa klorid (Resim 3.8) ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid (Resim 3.9) ile muameleden 4 hafta sonra ratların tiroit dokularında kolloid ve follikül hücre dejenerasyonu daha ılımlı düzeyde tespit edilmiştir.



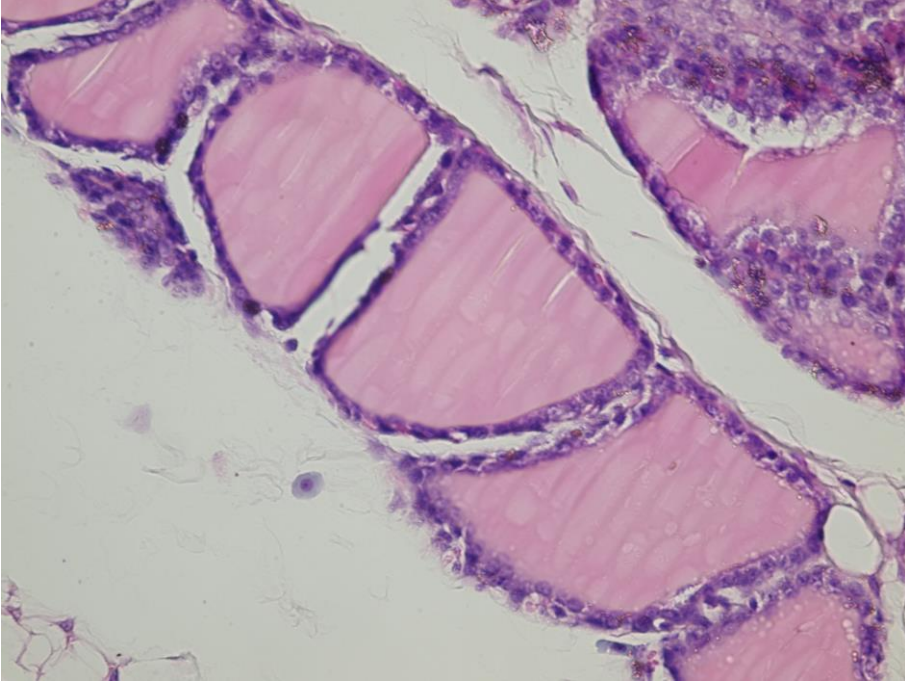
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



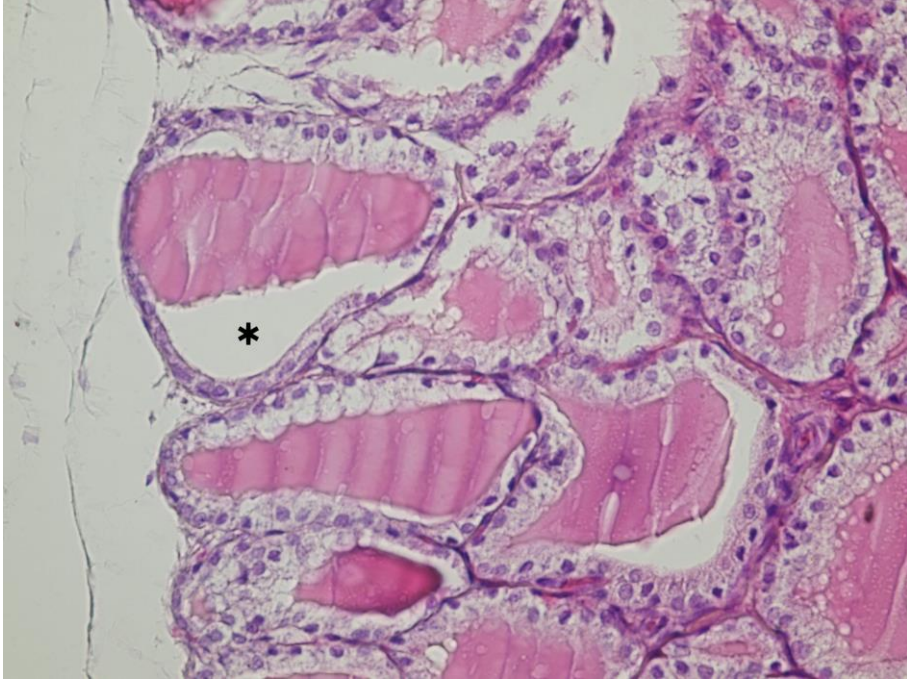
Resim 3.2. Vitamin E uygulanmış ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı, H&E, X200



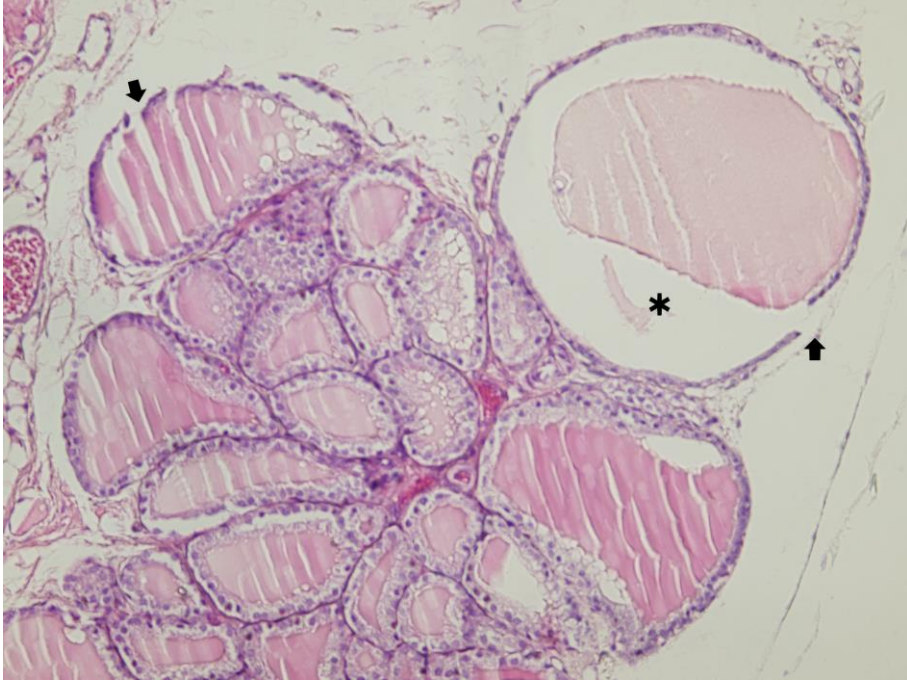
Resim 3.3. Sodyum selenit uygulanmış ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



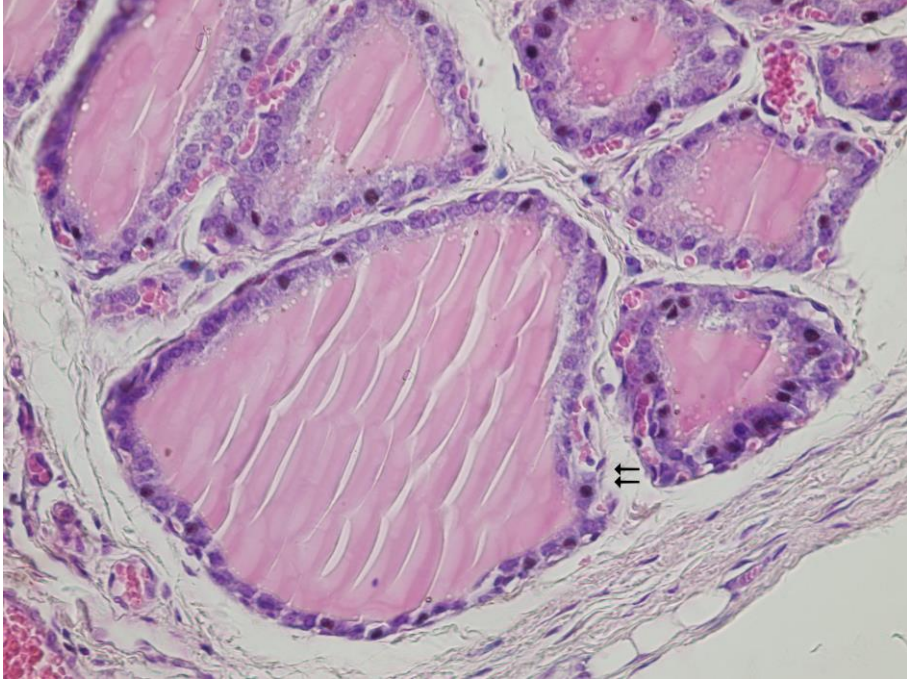
Resim 3.4. Vitamin E+Sodyum selenit uygulanmış ratların tiroit dokusunun histolojik yapısı, H&E, X400



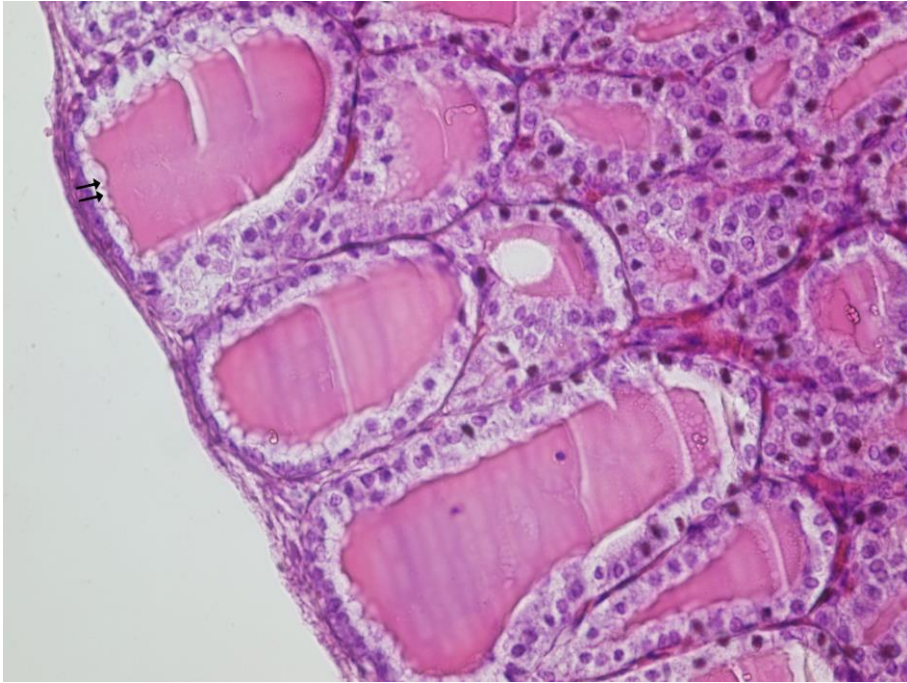
Resim 3.5. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloid miktarında azalma, H&E, X400



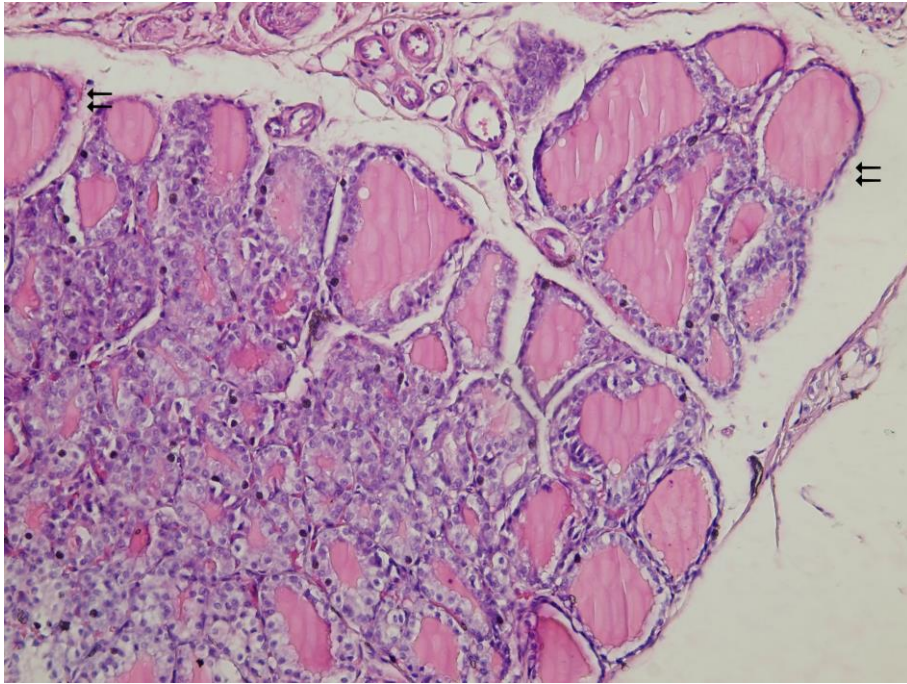
Resim 3.6. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve folliküllerde dejenerasyon, H&E, X200



Resim 3.7. Vitamin E+Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve folliküllerde daha ılımlı dejenerasyon, H&E, X400



Resim 3.8. Sodyum selenit+civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve folliküllerde daha ılımlı dejenerasyon, H&E, X400



Resim 3.9. Sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların tiroit dokusunda kolloidlerde ve follüküllerde daha ılımlı dejenerasyon, H&E, X200

Çizelge 3.1. Tiroit dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	Kolloid miktarında azalma	Kolloidlerde dejenerasyon	Follikül hücrelerinde dejenerasyon
Kontrol	-	-	-
Sodyum selenit	-	-	-
Vitamin E	-	-	-
Vitamin E+Sodyum selenit	-	-	-
Civa Klorid	+++	+++	+++
Sodyum selenit+Civa Klorid	+	++	++
Vitamin E+Civa Klorid	+	++	++
Sodyum selenit+Vitamin E+Civa Klorid	+	+	+
Skorlama dereceleri: (-) yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli.			

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Birçok nedenle meydana gelen çevre kirliliği son yıllarda gündemi oldukça meşgul eden bir problemdir. Çevre kirliliğine neden olan önemli etkenlerden birisi de ağır metallerdir. Ağır metaller hava, su ve toprak aracılığı ile flora ve fauna kirliliğine neden olmaktadır [Ortel, 1995].

Günümüzde artan nüfus, kentleşme ve endüstrileşme tüm canlıların ağır metal temasını artırmıştır [Wong ve Lye, 2008]. Ağır metaller yaygın kullanımları nedeniyle en zararlı çevresel kirleticilerdendir. Kurşun (Pb), civa (Hg), ve kadmiyum Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR)'nin en son 2007 yılında bildirdiği öncelikli tehlikeli maddeler içerisinde ilk 10'a aldığı toksik ağır metallerdir [Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007].

Yaşadığı çevrede ağır metal düzeyinin artması çoğu canlı dokusunda ağır metal düzeylerinin artmasına yol açmıştır. Besin zincirinin en üstünde yer alan insan ve yavrusu giderek artan düzeylerde ağır metallere temas etmektedir. Bu nedenle son 30 yıldır ağır metallerin toksik ve istenmeyen etkilerini inceleyen çalışmalara ağırlık verilmiştir. İnsanların toksik metallere tanışması intrauterin dönemde başlar ve sonrasında başlıca anne sütü ve soludukları hava ile ağır metal teması sürer. Hızlı büyüme ve gelişim sürecinde olan fetus ve bebekler ağır metallerin toksik etkilerine karşı erişkinlerden daha hassastır [Wong ve Lye, 2008].

Ağır metal kirliliği ekosistemler üzerinde her geçen gün daha büyük bir baskı oluşturmakta, dahası tüm canlıların hayatını tehdit eder bir hal almaktadır. Ağır metal kirliliğinin ekosistemdeki boyutunu anlamak, yarattığı tehditin büyüklüğü düşünülecek olduğunda daha büyük önem kazanmaktadır [Tunca, 2012]. Fe, Cu, Mn, Zn gibi ağır metaller biyolojik sistemlerde önemli rol oynadıklarından dolayı esansiyeldir. İster esansiyel olsun ister olmasın, tüm metaller belli bir eşik değerinin üstünde toksik etki göstermektedir [Çevik ve ark., 2008].

Metaller, özellikle civa, kurşun, kadmiyum ve arsenik gibi ağır insan hayatı için potansiyel tehdit oluşturmaktadır. Civa yerkabuğunda geniş dağılıma sahip bir ağır metaldir. Bu elementin dünya çapındaki döngüsü insanoğlunun neden olduğu kadar doğal kaynaklar tarafından da etkilenir [Kakkar ve Jaffery, 2005]. Ağır metal kirliliğinin büyük bir yüzdesini kurşun ve civa metal kombinasyonları oluşturmaktadır [Nriagu, 1983].

Ağır metaller canlı dokularında histopatolojik ve sitopatolojik değişikliklere neden olmaktadır [Kutlubay ve ark., 2007]. Mikroorganizmalar tarafından civa, proteinlere bağlanarak onları inhibe eden metilciva formuna dönüştürülmektedir

Civanın nörotoksik etkilerin de eşlik ettiği beyinde birikimi [Friberg, 1959], nefrotoksisite ile ilişkili böbreklerde birikimi [Friberg, 1959], kaşıntı ve değişik dermatozlarla cilt ve saçta birikimi [Burge ve Winkelmann, 1970] ayrıntılı olarak incelenmiştir. Buna karşın endokrin bezler gibi diğer dokularda civa birikimi ve aktivitesi [Underwood, 1977] ile ilgili araştırma çok azdır [Goldman ve Blackburn, 1979].

Bu tez çalışmasında 1 mg/kg vücut ağırlığı dozunda civa klorid 4 hafta (28 gün) boyunca oral yolla erkek ratlara verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir. Ancak deney süresince civa klorid uygulanan ratlarda alerjik etkiler gözlenmiştir.

Vücutta antioksidanlar olarak bilinen çok sayıda savunma sistemi gelişmiştir [Koca ve Karadeniz, 2003]. Antioksidan vitaminler, bağışıklık sisteminin uyarılması ve karsinogenezin metabolik aktivitesinin değişimini içeren birçok biyolojik aktiviteye sahiptir [Uzun ve ark., 2009]. Bu antioksidan savunma sistemleri, prokaryotik ve ökaryotik organizmaların hayatta kalmaları için büyük öneme sahiptir. Antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan olarak sınıflandırılmaktadır [Durmuş ve Ünsaldı, 2005].

Antioksidanlar, ortamdaki oksijeni alıkoyarak oksidasyon reaksiyonlarının başlamasını veya ilerlemesini engelleyen bileşiklerdir [Okcu ve Keleş, 2009]. Vitamin E, lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu bir serbest radikal temizleyicisi olarak davranır. Lipitte çözünür doğası, hücre zarlarının fosfolipit tabakası ve kan lipoproteinleri içerisinde konsantre olmasına izin verir [Sinclair ve ark., 1990]. Vitamin E kendi başına zayıf reaktif bir radikale dönüşerek peroksidasyon zincir reaksiyonunu keser ve sonuçta steroidlerin neden olduğu karaciğer hücre hasarı ve tümör gelişimine karşı koruyucu etki yapar [Swierczynski ve ark., 1997]

Düşük molekül ağırlıklı olan enzimatik olmayan antioksidanlar okside olarak başka bir substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktirir veya önlerler. Bunların bir kısmı endojendir, bir kısmı ise α -tokoferol, selenyum, askorbik asit gibi diyetle alınmaktadır [Derviş, 2011]. Bu tez çalışmasında enzimatik olmayan antioksidanlar olan E vitamini ve sodyum selenitin, civa kloridin tiroit üzerinde neden olduğu toksik etkiye karşı koruyucu etkileri incelenmiştir.

E vitamini (alfa tokoferol) biyolojik membranlarda bulunan yağda çözünen bir vitamin ve potansiyel bir antioksidandır [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007]. Doğada yan zincirlerinin doyurulması ve metilasyon bakımından birbirinden farklı α , β , γ , ve δ -tokoferol ile α , β , γ , ve δ -tokotrienol isminde 8 tip vitamin E bulunmaktadır. Plazmada baskın olarak bulunan ve en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olan α -tokoferoldür [Çaylak, 2011].

Vitamin E, insan vücudu için esansiyel olan bir antioksidan bileşiktir ve bu nedenle dışarıdan alınması gerekmektedir. Tokoferoller, sadece bitkisel organizmalar tarafından sentezlenir ve bitkilerin tüm kısımlarında bulunur. Özellikle kloroplast membranlarında alfa tokoferol yoğun olarak bulunur ve bu kısımda oksijenin etkisi ile meydana gelen oksidatif strese karşı koruyucu etki sağlar [Hofius ve Sonnewald, 2003]. Bağısaktan emilimi yağ emilimi ile birliktedir ve yaklaşık olarak %40'ı emilmektedir. Emildikten sonra şilomikronlar ile lenfte taşınarak kan dolaşımına ulaştırılır. Yağ dokuda depolanır. Özellikle mitokondri, endoplazmik retikulum ve

plazma membranlarındaki fosfolipitler alfa tokoferole afinite gösterdiği için buralarda yoğunlaşmaktadır. Vitamin E, bir vitaminden daha çok bir antioksidan olarak tarif edilmiştir. Çünkü diğer vitaminler enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak rol alırken vitamin E'nin böyle bir özelliği yoktur [Baskin ve Salem, 1997].

Tokoferoller, hücre membranlarındaki lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan alkoksil, lipit peroksil ve alkil radikallerine karşı koruyucu etki sağlar ve oluşan tokoferil radikali ile askorbat, redükte glutatyon ve koenzim Q ile tokoferole dönüştürülür. Membranlardaki yağ asitleri ve lizofosfolitlerle kompleks oluşturması membranları zararlı etkilere karşı korumaktadır [Hofius ve Sonnewald, 2003].

Tokoferol gibi antioksidanlarla yapılan çalışmalarda, tokoferollerin serbest radikal oluşumunu inhibe ettiğini ve etkili bir şekilde biyolojik sistemlerde lipit peroksidasyonunu en aza indirdiğini ortaya konulmuştur [Uzunhisarcıklı ve ark., 2007]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda yapılan histopatolojik incelemede civa klorid grubu ve vitamin E+civa klorid grubu karşılaştırıldığında daha az patolojik değişim gözlenmiştir.

Selenyumun iz element olarak inflamatuvar, immünoregülatör ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesi için hem yapısal hem de kofaktör olarak rol alır [Utamo ve ark., 2004]. Selenyumun bazı kanser tiplerine karşı koruyucu olabileceği, erkek fertilitasını artırdığı, kardiyovasküler mortalitede azalma sağladığı ve astımda inflamatuvar mediatörlerin yapımını baskıladığı gösterilmiştir [Brown ve Arthur, 2001]. Selenyumun çeşitli çalışmalarda tümörigenezisi inhibe ettiği ve antikorsinojenik etkiler gösterdiği belirtilmiştir [Shamberger ve Frost, 1969]. Selenyumun çeşitli ağır metallere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [Biswas ve ark., 1999]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda yapılan histopatolojik incelemelerde civa klorid grubu ile sodyum selenit+civa klorid grubu karşılaştırıldığında daha az histopatolojik bulguya rastlanmıştır. Vitamin E ve sodyum selenit birlikte alındığında etkisi artmaktadır ve antioksidan etkileri yönünden birbirlerini destekler tarzda davranmaktadırlar.

Selenyum ve vitamin E'nin ikisinin de, mitokondri ve mikrozoamlarda lipit peroksidasyonunu engellediği bildirilmiştir [Dünder ve Aslan, 1999]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda yapılan histopatolojik olarak civa klorid grubu ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid grubu karşılaştırıldığında daha az patolojik değişim gözlenmiştir.

Yousif ve Ahmet'in yaptığı bir çalışmada, kadmiyum ve kurşuna maruz bırakılan ratların tiroit folliküler hücrelerinde ışık mikroskobu ile inceleme sonucunda folliküler hücreler içerisinde ölü epitel hücreler, yüksek iyonlu epitel hücreler, folliküler hücre infiltrasyonu, folliküler hücrelerde dejenerasyon, kolloid miktarında azalma ve follikül hücre sayısında artış gözlemlendiği bildirilmiştir [Yousif ve Ahmet, 2009].

Allen ve Rana yaptığı çalışmalarında trivalent arsenik (As^{111}) uygulanan ratların tiroitlerinde follikül hücrelerinin bazılarının içlerinin boşalmış ve büzüşmüş olduğunu, ayrıca kolloid birikiminin önemli ölçüde azaldığını tespit edilmiştir [Allen ve Rana, 2007].

Ruz ve arkadaşları tekil ve çoğul selenyum-çinko-iyot eksikliğinin rat tiroit metabolizması ve ultrastrukturu üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarında kontrol grubu ratlarda düzenli çekirdek ve mitokondriye sahip tiroit follikül hücreleri, supranükleer golgi aparatı, lizozomlara benzeyen yoğun cisimler ile granülsüz ve granüllü endoplazmik retikulum, sadece selenyum uygulamış oldukları ratların tiroit bezlerinde kolloide uzanan geniş apikal mikrovilli, supranükleer intrasitoplazmik kolloid vezikülleri, geniş bir kanalikül sistemi ve kollagen fibrillerin demetleri ile interstitiyumda mevcut aktif fibroblastlar, sadece iyot uyguladıkları ratların tiroit bezlerinde çok sayıda mitokondri, supranükleer kolloid vezikülleri, genişlemiş granülsüz endoplazmik retikulum, interstitiyumda fibroblast ve normal kollagen fibrilleri, sadece çinko uygulamış oldukları ratların tiroit bezlerinde ise kolloid yüzeyinde dejenere epitel hücre ve bu hücrelere ait kalıntılar, interstitiyumda fibroblast ve kollagen fibriller tespit edilmiştir. Buna karşın; selenyum ve iyot eksikliği bulunan ratlarda çok sayıda geniş ve düzensiz mitokondri ile genişlemiş

granülsüz endoplazmik retikulum, çinko ve iyot eksikliği bulunan ratlarda folliküllerin epitel hücrelerin bazal bölgesinde çok sayıda mitokondri, selenyum ve çinko eksikliği bulunan ratlarda kolloid yüzeyinde piknotik koyu çekirdekli dejenere olmuş epitel hücreler ve bu hücrelere ait kalıntılar, genişlemiş sitoplazmik boşluklar, interstitiyumda amorf ekstrasellüler matriks, selenyum-iyot-çinko eksikliği bulunan ratlarda ise folliküllerin epitel hücrelerinin bazal bölgesinde çok sayıda mitokondri, genişlemiş granülsüz endoplazmik retikulum ve kanaliküler sistem gözlemiştir [Ruz ve ark., 1999].

Aktaş ve Bakar, oral yolla %0,1, %1 ve %5'lik alüminyum klorür ($AlCl_3$) şeklinde içme suyu olarak verdikleri farelerin tiroit bezlerinde doku hasarı ve folliküler hücre hasarı tespit etmişlerdir. En fazla dejeneratif hasarı %5 alüminyum klorür uygulamış oldukları farelerin tiroitlerinde tespit etmiş olup histopatolojik incelemelerde follikül hücrelerinde tahribat, follikül hücre lümeni içinde çekirdek hasarı ve dağınık stroma gözlemiştir [Aktaş ve Bakar, 2002].

Pilat-Marcinkiewicz ve arkadaşları, 12 ay süresince 5 mg/l ve 50 mg/l şeklinde içme suyu olarak oral yolla kadmiyum uyguladıkları dişi ratların tiroit bezlerinde doza bağlı hasarı incelemişler ve 5 mg/l kadmiyum uyguladıkları dişi ratların tiroitlerinde sadece yapısal değişiklik buna karşın 50 mg/l kadmiyum uyguladıkları ratların ise tiroitlerinde hem yapısal ve hem de fonksiyonel değişiklikler tespit etmişlerdir. Her iki grupta da follikül hücreleri içerisindeki epitel hücrelerde tahribat ve kalıntı, bağ dokuya follikül hücrelerinin mononükleer hücre infiltrasyonu, yüksek tonlu epitel hücreler ve açık sitoplazma gözlemiştir [Pilat-Marcinkiewicz ve ark., 2003].

Selmanoğlu ve Kockaya yaptıkları çalışmalarında, 60 gün ve 90 gün boyunca 0,1 mg/kg *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Bysscahlamys* türleri tarafından üretilen bir mikotoksin olan patulin uyguladıkları 5-6 haftalık Wistar albino erkek ratlarda tiroit histopatolojisini inceledikleri çalışmalarında her iki grup ratların da tiroit bezlerinde kolloidal dejenerasyon, lenfoid hücre infiltrasyonu ve interstiyel doku hacmi artışı tespit etmişlerdir [Selmanoğlu ve Kockaya, 2004].

Selmanoğlu ve arkadaşları, 28 gün boyunca 10 mg/kg ve 50 mg/kg olmak üzere son derece selektif bir siklooksijenaz-2 inhibitörü olan selekoksib uygulanan 3-3,5 aylık erkek ratlarda tiroit histopatolojisini inceledikleri çalışmalarında 10 mg/kg selekoksib uyguladıkları ratların tiroitlerinde histopatolojik değişiklik oluşmadığını ancak 50 mg/kg doz uyguladıkları ratların tiroit bezlerinin lenfoid bölgelerinde hafif, buna karşın kolloidlerinde orta dereceli deformasyonlar oluştuğunu tespit etmişlerdir [Selmanoğlu ve ark., 2006].

Bu tez çalışmasında 4 hafta boyunca ratlara 1 mg/kg vücut ağırlığı oral yoldan ratlara civa klorid verilmiş ve bu ağır metalin tiroit dokusu üzerine etkileri incelenmiştir. Civa klorid uygulanan ratların tiroit dokuları ışık mikroskobu ile incelendiğinde kolloid miktarında azalma, kolloidlerde ve folliküler hücrelerde dejenarasyon şeklinde histopatolojik değişiklikler tespit etmişlerdir.

Civa klorid rat tiroitlerinde toksisiteye neden olmuş, oluşan bu toksisite üzerine enzimatik olmayan antioksidanlar olan E vitamini ve sodyum selenitin tam olarak olmasa da koruyucu etkilerinin olabileceği değerlendirilmiştir. Bu nedenle, civa gibi pek çok ağır metalin çevreye kontaminasyonuna karşı önlemler alınmalı, ayrıca bileşiminde civa bulunan materyallerin kullanımından kaçınılmalı ya da kullanımında dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

Agarwal, R., Behari, J.R., "Role of Selenium in Mercury Intoxication in Mice", *Industrial Health*, 45: 388-395 (2007).

Agarwal, r., Goel, S.K., Chandra, R., Behari, R.J., "Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29:70-78 (2010).

Aksu, Z. And Dönmez, G., "The use of molasses in copper containing wastewaters effects on growth and copper bioaccumulation properties of *kluuveromyces marxianus*", *Process Biochemistry*, 36: 451-458 (2000a)

Aktaş, T., Bakar, E., "The histopathological changes in the mouse thyroid depending on the aluminium", *Journal of Cell and Molecular Biology*, 1: 69-72 (2002).

Al-Attar, A.M., "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 (2011a).

Allen, T., Rana, S.V.S., "Effect of n-propylthiouracil or thyroxine on arsenic trioxide toxicity in the liver of rat", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 21: 194-203 (2007).

Anonymous., Mercury-Environmental aspects. *Environmental Health Criteria*, No:86 (United Nations Environment Programme International Labour Organisation, WHO) (1989)

Asri, F.Ö., Sönmez, S., "Ağır metal toksisitesinin bitki metabolizması üzerine etkileri", *Derim Dergisi*, 23 (2): 36-45 (2006).

Atay, D., "Su ürünlerinde kirlenme ve insan sağlığına olan zararlı etkileri", *Tarım ve mühendislik*, 43:51-55 (1992)

Ateşşahin, A., Yılmaz, S., Karahan, İ., Pirinçci, İ., Taşdemir, B., "The effect of vitamin E and selenium on cypermethrin-induced oxidative stres in rats", *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, 29: 385-391 (2005).

Aydın, A., Sayal, A., Işimer, M., "Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi", *GATA*, 20: 38-53 (2001).

Badieı, K., Nikghadam, P., Mostaghni, K., Zarifi, M., "Effect of lead on thyroid function in sheep", *Iranian Journal Of Veterinary Research*, 10 (3): 223-227 (2009).

Bakar, C., Baba, A., "Metaller ve insan sağlığı: Yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu", *I.Tıbbi Jeoloji Çalıştayı*, Ürgüp Belediyesi Kültür Merkezi, Nevşehir, 163-185 (2009)

Baskin, S.I., Salem, H., "Oxidants, antioxidants and free radicals", *Taylor and Francis*, Washington D.C., 26-35 (1997).

Baş, L., Demet, Ö., "Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller", *Ekoloji Dergisi*, 5: 42-46 (1992).

Biswas, S., Talukder, G., Sharma, A., "Prevention of cytotoxic effects of arsenic by short-term dietary supplementation with selenium in mice *in vivo*", *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 441 (1): 155-160 (1999).

Bordin, D., Sartorelli, L., Bonanni, G., Mastrogiacomo, I., Scalco, E., "High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc". *Biological Trace Elements Research*, 36 (2):129-134 (1993).

Bose, S., Chaudhury, S., Ghosh, P., Ghosh, S., Bhattacharya, S., "Mercury binding to the plasma membrane of rat erythrocytes", *Environmental Toxicology in Southeast Asia*, Amsterdam: VU University Press; 215–217 (1994).

Bridges, C.C., Zalups, R.K., "Transport of inorganic mercury and methylmercury in target tissues and organs", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 13 (5): 385-410 (2010).

Brown, K.M., Arthur, J.R., "Selenium, selenoproteins and human health: A review", *Public Health Nutrition*, 4: 593-599 (2001).

Burge, K.M., Winkelman, R.K., "Mercury pigmentation: An electron microscopic study", *Archives of Dermatology*, 102: 51-61 (1970).

Casas, J.S., Sordo, J., "Lead: Chemistry, analytical aspects, environmental impact and health effects 1st ed.", *Elsevier Science*, Amsterdam, 19 (2006).

Chopra, I.J., "A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T₄) to 3,3',5-triiodothyronine (T₃) *in vitro*", *Endocrinology*, 101 (2): 453-463 (1977).

Cullen, M.R., Robins, J.M., Eskenazi, B., "Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature", *Medicine*, 62: 221-247 (1983).

Cuppige, F.E., Tate, A., "Repair of the nephron following injury with mercuric chloride", *American Journal of Pathology*, 51: 405 (1967).

Cuvin-Aralar, M.L., Furness, R.W., "Mercury and selenium interaction: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 21: 348–364 (1991).

Çaylak, E., "Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar", *Tip Araştırmaları Dergisi*, 9 (1): 73-83 (2011).

Çevik, U., Damla, N., Kobyay, A.I., Bulut, V.N., Duran, C., Dalgıç, G., Bozacı, R., "Assesment of metal element concentrations in mussel (*M. Galloprovincialis*) in eastern black sea, Turkey" *Journal of Hazardous Metarials*, 160 (2-3):396-401 (2008).

Danielson, K.G., Ohi, S., Huang, P.C., "Immunochemical detection of metallothionein in specific epithelial cells of rat organs", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79 (7): 2301-2304 (1982).

Demir, M., Vural, C.D., Yılmaz, N., Yüksel, Ş., Vural, H., Sezer, M.T., "Tek seans hemodiyalizinin çeşitli oksidatif stres markerları üzerine etkisi", *Tıp Araştırma Dergisi*, 5(2): 74-77 (2007).

Derviş, E., "Oral antioksidanlar", *Dermatoz*, 2 (1): 263-267 (2011).

Diplock, A., "Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients", *ILSI Europe concise monograph series*, 59 (1998).

Durak, D., Kalender, S., Uzun, F.G., Demir, F., Kalender, Y., "Mercury chloride induced oxidative stres and the protective effect of vitamins C and E in human erythrocytes *in vitro*", *African Journal of Biotechnology*, 9 (4): 488-495 (2010).

Durmuş, A.S., Ünsaldı, E., "Serbest oksijen kaynakları, antioksidanlar ve kırık iyileşmesi", *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*, 3 (3):20-27 (2005).

Dündar, Y., Aslan, R., "Bir antioksidan olarak vitamin E", *Genel Tıp Dergisi*, 9 (3): 109-116 (1999).

El-Demerdash, F.M., "Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipit peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18: 113-121 (2004).

El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I., Kedwany, F.S., Baghdadi, H.H., "Cadmium-induced changes in lipit 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 (2004).

El-Shenawy, S.M., Hassan, N.S., "Comparative Evaluation Of The Protective Effect Of Selenium And Garlic Against Liver And Kidney Damage Induced By Mercury Chloride In The Rats", *Pharmacological Reports*, 60 (2): 199-208 (2008).

Elliot, J.G., "Application of antioxidant vitamins in foods and beverages", *Food Tech*, 53(2); 46-48 (1999).

Faix, Í., Faixová, Z., Michnová, E., Várady, J., "Effects of per os administration of mercuric chloride on peroxidation processes in Japanese quail", *Journal of the University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences in Brno*, 72 (1): 23-26 (2003).

Friberg, L., "Studies on the metabolism of mercuric chloride and methyl mercury disyandiamide experiments on rats given subcutaneous injections with radioactive mercury (Hg^{203}), *Archives of Industrial Health*, 20: 42-49 (1959).

Ganther, H.E., "Interactions of vitamin E and selenium with mercury and silver", *Annals New York Academy of Sciences*, 355: 212-226 (1980).

Ghosh, N., Bhattachara, S., "Thyrotoxicity of chlorides of cadmium and mercury in rabbit", *Biomedical and Environmental Sciences*, 5: 236-240 (1992).

Goldman, M., Blackburn, P., "The effect of mercuric chloride on thyroid function in the rat", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 48: 49-55 (1979).

Grosicki, A., Kowalski, B., "Lead, cadmium and mercury influence on selenium fate in rats", *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 46: 337-343 (2002).

Gökalp, O., Özer, M.K., Koyu, A., Çiçek, E., Sütçü, R., Koçak, A., Özdem, S., Aktürk, O., "Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri", *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12 (3): 27-30 (2005).

Gupta, R.C., "Mercury", *Veterinary Toxicology, Elsevier Inc.*, India, 442-448 (2007).

Gutteridge, J.M., "Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence", *Free Radical Research Communications*, 19 (3): 141-158(1993).

Gutierrez, L.L.P., Mazzotti, N.G., Araujo, A.S.R., Klipel, R.B., Fernandes, T.R.G., Llesuy, S.F., Bello-Klein, A., "Peripheral markers of oxidative stress in chronic mercuric chloride intoxication", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39: 767-772 (2006).

Güler, Ç., Çobanoğlu, Z., "Kimyasallar ve Çevre", *Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi*, 50: 9-51 (1997).

Gür, N., Topdemir, A., Munzuroğlu, Ö., Çobanoğlu, D., "Ağır metal iyonlarının (Cu^{+2} , Pb^{+2} , Hg^{+2} , Cd^{+2}) *Clivia sp.* bitkisi polenlerinin çimlenmesi ve tüp büyümesi üzerine etkileri", *Fırat Üniversitesi Fen ve Matematik Bilimleri Dergisi*, 16 (2): 177-182 (2004).

Hammouda, F., Messaoudi, I., El Hani, J., Baati, T., Saïd, K., Kerkeni, A., "Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium, zinc, or their combination in rat", *Biological Trace Elements Research*, 126 (1-3):194-203 (2008).

Hofius, D., Sonnewald, U., "Vitamin E biosynthesis: Biochemistry meets cell biology", *Trends in Plant Science*, 8: 6-8 (2003).

Janero, D.R., "Therapeutic potential of vitamin E against myocardial ischemic-reperfusion injury", *Free Radical Biology & Medicine*, 10: 315-324 (1991).

Ji, X., Wang, W., Jinping, C., Tao, Y., Zhao, X., Zhuang, H., Qu, L., "Free radicals and antioxidant status in rat liver after dietary exposure of environmental mercury", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22: 309-314 (2006).

Jihen el, H., Imed, M., Fatima, H., Abdelhamid, K., "Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver of the rat: effects on the oxidative stress", *Ecotoxicology and Environmental Safty*, 72 (5): 1559-1564 (2009).

Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., Timur, S., "Metallerin çevresel etkileri-I", *Metalurji Dergisi*, 136: 47-53 (2002).

Kakkar, P., Jaffery, F.N., "Biological markers for metal toxicity", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19: 335-349 (2005).

Kalender, S., Kalender, Y., Durak, D., Öğütçü, A., Uzunhisarcıklı, M., Cevrimli, B.S., Yıldırım, M., "Methyl parathion induced nephrotoxicity in male rats and protective role of vitamins C and E", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88: 213-218 (2007).

Kalender, S., Uzun, F.G., Durak, D., Demir, F., Kalender, Y., "Malathion-induced hepatotoxicity in rats: The effects of vitamins C and E", *Food and Chemical Toxicology*, 48: 633-638 (2010).

Kara, H., Çolakoğlu, N., Kükner, A., Ozan, E., "Kadmiyum klorürün sıçan böbrek dokusunda oluşturduğu yapısal değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine metallothioneinin etkileri: ışık mikroskopik çalışma", *Histology embryology*, 592-597 (2004).

Karabulut-Bulan, Ö., Koyutürk, M., Bolkent, Ş., Yanardağ, R., Tabakoğlu-Oğuz, A., "Sıçan tiroid bezinde kadmiyum hasarına karşı C vitamini, E vitamini ve selenyumun kombine kullanımının etkileri", *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, Cilt 35 (4): 174-176 (2004).

Kawada, J., Nishida, M., Yoshimura, Y., Mitani, K., "Effects of organic and inorganic mercurials on thyroidal functions", *Journal of Pharmacobiodyn*, 3: 149-59 (1980).

Koca, N., Karadeniz, F., "Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri", *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 32-37 (2003).

Kotyzová, D., Eybla, V., Mihaljevič, M., Glattrec, E., "Effect of long-term administration of Arsenic (III) and bromine with and without selenium and iodine supplementation on the element level in the thyroid of rat", *Biomedical Papers of The Medical Faculty of The University Palacky, Olomouc Czech Republic*, 149 (2): 329-333 (2005).

Koyutürk, M., Yanardağ, R., Bolkent, S., Tunali, S., "The potential role of combined antioxidants against cadmium toxicity on liver of rats", *Toxicology and Industrial Health*, 23: 393-401 (2007).

Kutlubay, R., Oguz, E.O., Guven, C., Can, B., Sinik, Z., Tuncay, O.L., "Histological and ultrastructural evidence for protective effects on aluminium-induced kidney damage by intraperitoneal administration of α -tocopherol", *International Journal of Toxicology*, 26: 95-101 (2007).

Lee, Y.W., Ha, M.S., Kim, Y.K., "Role of reactive oxygen species and glutathione in inorganic mercury-induced injury in human glioma cells", *Neurochemical Research*, 26 (11): 1187-1193 (2002).

Lunec, J., Blake, D., "Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes", *The metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease*, Cohen, R.D., Lewis, B., Albert, K.G.M.M., *Bailliere Tindall*, London, 189-212 (1990).

Mercan, U., "Toksikolojide serbest radikallerin önemi", *Yüzüncü yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15: 91-96 (2004).

Merzoug, S., Toumi, M.L., Oumeddour, A., Boukhris, N., Baudin, B., Tahraoui, A., Bairi, A., "Effect of inorganic mercury on biochemical parameters in Wistar rat", *Journal of Cell and Animal Biology*, 3 (12): 222-230 (2009).

Muter, O., Lubinya, I., Miller, D., Grigorjeva, L., Ventiya, E., Rapoport, A., "Crystallization by inactivated and dehydrated *Candida utilis* cells in the presence of the other metals", *Process Biochemistry*, 38: 123-131 (2001).

Naganuma, A., Ishii, Y., Imura, N., "Effect of administration sequence of mercuric chloride and sodium selenite on their fates and toxicities in mice", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 8: 572-580 (1984).

Nelson, H., Lewin, H., Goldfrank, F., "Civa", Goldfrankin Toksikolojik Aciller El Kitabı, Çeviri Editörleri, Salim Satar, İbrahim İkizceli, Seda Özkan, *Nobel Kitabevi*, Adana, 739-745 (2008).

Nishida, M., Yamamoto, T., Yoshimura, Y., Kawada, J., "Subacute toxicity of methylmercuric chloride and mercuric chloride on mouse thyroid", *Journal of Pharmacobiodyn*, 9: 331-338 (1986).

Nriagu, J., "Saturnine gout among Roman Aristocrats: Did lead poisoning contribute to the fall of the empire", *The New England Journal of Medicine*, 308: 1 (1983).

Okcu, Z., Keleş, F., "Kalp-Damar hastalıkları ve Antioksidanlar", *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 40 (1): 153-160 (2009).

Ortel, J., "Accumulation of Cd and Pb in successive stages of *Galleria mellonella* and metal transfer to the pupal parasitoid *Pimpla turionellae*", *Entomologia Experimentalis Et Applicata*, 77 (1): 89-97 (1995).

Osfor, M.M.H., Ibrahim, H.S., Mohamed, Y.A., Ahmed, S.M., Abd, A.A.S., Hegazy, A.M., "Effect of alpha lipoic acid and vitamin E on heavy metals intoxication in male albino rats", *Journal of American Science*, 6 (8): 56-63 (2010).

Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J.A., and Deemer, E.K., "Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study", *J. Agric. Food Chem.* 50(11): 3122-3128 (2002).

Önder, F., Uzun, M., Çenesiz, M., Karademir, G., Kaya, M., "Japon bildircinlarında (*Coturnix coturnix japonica*) radyasyona yüksek düzeylerde bakır ilavesinin tiroit hormonları ve bazı kan değerleri üzerine etkisi", *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17 (4): 525-530 (2011).

Özdemir, F., Aydın, F., Sönmez, M., Sönmez, B., "Tiroid Metabolizmasında Selenyum'un Rolü", *Klinik Bilimler ve Doktor*, 4 (4): 515-516 (1998).

Pilat-Marcinkiewicz, B., Brzóska, M.M., Sawicki, B., Moniuszko-Jakoniuk, J., "Thyroid and parathyroid function and structure in male rats chronically exposed to cadmium", *Polish Journal of Environmental Studies*, 17 (1): 113-120 (2008).

Ramalingam, V., Vimaladevi, V., "Effect of mercuric chloride on membrane-bound enzymes in rat testis", *Asian Journal of Andrology*, 4: 309-311 (2002).

Rani, S., Singh, K., Ali, F., Ahirwar, V., Aali, N. S., "Protective effect of tocopherol against mercuric chloride toxicity on blood parameters", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1 (9): 57-60 (2010).

Rastegar, T., Nobakht, M., Mehdizadeh, M., Shahbazi, A., "Mercuric chloride induced cell death in spinal cord of embryo in rat", *Basic and Clinical Neuroscience*, 1 (4): 47-52 (2010).

Rao, M.V., Sharma, P.S.N., "Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice", *Reproductive Toxicology*, 15: 705-712 (2001).

Rao, M.V., Chhunchha, B., "Protective role of melatonin against the mercury induced oxidative stress in the rat thyroid", *Food and Chemical Toxicology*, 48: 7-10 (2010).

Raymond, L.J., Ralston N.V.Y., "Mercury: Selenium Interactions and health Implications, *SMDJ Seychelles Medical And Dental Journal*, 7 (1): 72-77 (2004).

Ruz, M., Codoceo, J., Galgani, J., Muñoz, L., Gras, N., Muzzo, S., Leiva, L., Bosco, C., "Single and multiple selenium-zinc-iodine deficiencies affect rat thyroid metabolism and ultrastructure", *The Journal of Nutrition*, 129 (1): 174-180 (1999).

Sağlam, N., Cihangir, N., "Ağır Metallerin Biyolojik Süreçlerle Biyosorbsiyonu Çalışmaları", *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 11: 157-161 (1995).

San, N.O., "Ağır Metal ve Boyar Madde İçeren Atıksuların *Rhodotorula* sp. İle Arıtımı", Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü*, 57 (2007).

Selmanoğlu, G., Kockaya, E.A., "Investigation of the effects of patulin on thyroid and testis, and hormone levels in growing male rats", *Food and Chemical Toxicology*, 42: 721-727 (2004).

Selmanoğlu, G., Kockaya, E.A., Akay, M.T., Kismet, K., "Subacute toxicity of celecoxib on thyroid and testis of rats: Hormonal and histopathological changes", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22: 85-89 (2006).

Shamberger, R.J., Frost, D.V., "Possible protective effects of selenium against human cancer", *Canadian Medical Association Journal*, 100: 682 (1969).

Sharma, M.K., Patni, R., Kumar, M., Kumar, A., "Modification of mercury-induced biochemical alterations in blood of Swiss albino mice by *Spirulina fusiformis*", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20: 289-296 (2005).

Sharma, M.K., Sharma A., Kumar A., Kumar M., "Evaluation of protective efficacy of *Spirulina fusiformis* against mercury induced nephrotoxicity in Swiss albino mice", *Food and Chemical Toxicology*, 45: 879-887 (2007a).

Sharma, M.K., Sharma, A., Kumar, A., Kumar, M., "*Spirulina fusiformis* provides protection against mercuric chloride induced oxidative stress in Swiss albino mice", *Food and Chemical Toxicology*, 45: 2412-2419 (2007b).

Sinclair, A.J., Barnett, A.H., Lunec, J., "*Free radicals and antioxidant systems in health and disease*", *Br. J. Hosp. Med.*, 43:334-334 (1990).

Singh, B., Dhawan, D., "Effect of lithium on thyroidal ¹³¹iodine uptake, its clearance, and circulating levels of triiodothyronine and thyroxine in lead-treated rats", *Radiation and Environmental Biophysics*, 38 (4): 261-266 (1999).

Sinha, A., Bedwal, R.S., Mathur, R.S., "Biochemical study of female reproductive organs in Swiss albino rats on a high zinc diet", *Trace Elements In Medicine*, 6 (2): 86–92 (1989).

Söğüt, S., Yılmaz, R.H., Songur, A., Güleç, M., Kotuk, M., Ağlamış, S., "Sıçanlarda sisplatin ile oluşturulan nefrotoksisitede bazı metabolik enzim aktiviteleri ve bunlar üzerine E vitamininin etkileri", *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2 (1): 23-28 (2004).

Stresty, T.V.S., Madhava Rao, K.V., "Ultrastructural alterations in response to zinc and nickel stress in the root cell of Pigeon pea, *Environmental and Experimental Botany*, 41: 3-13 (1999).

Swierczynski, J., Kochan, Z., Mayer, D., "Dietary α -tocopherol prevents dehydroepiandrosterone induced lipid peroxidation in rat liver microsomes and mitochondria", *Toxicol. Lett.*, 91:129-136 (1997).

Şakul, A.S. "AntiAging için Ağır Metal Detoksifikasyonu ve Şelasyon Tedavisi." *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 28.6: 236-244 (2008).

Taylan, Z.S., Özkoç, B.H., "Potansiyel ağır metal kirliliğinin belirlenmesinde akuatik organizmaların biokullanılabilirliği", *Balikesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9 (2): 17-33 (2007).

Toyran, N., Turan, B., Severcan, F., "Selenium alters the lipid content and protein profile of rat heart: An FTIR microspectroscopic study", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 458: 184-193 (2007).

Tsanadis, G., Sotiriadis, A., Vezyraki, P., Kalfakakou, V., Zikopoulos, K., Dalkalitsis, N., Evangelou, A., Stefos, T., "FSH, TSH, T₃ and T₄ changes in relation to plasma copper and zinc alterations during D-penicillamine administration in female Wistar rats", *Nutrition Research*, 23 (1): 111-116 (2003).

Tunali-Akbay, T., Sener, G., Salvarli, H., Sehirli, O., Yarat, A., "Protective Effects of *Ginkgo biloba* Extract against Mercury(II)-induced Cardiovascular Oxidative Damage in Rats", *Phytotherapy Research*, 21: 26-31 (2007).

Tunca, E., "Ağır metal kirliliğinde kerevitlerin biyoidikatör olarak kullanılması", *KSÜ Doğa Bil. Derg.*, 15(2): 29-37 (2012).

Utamo, A., Jiang, X., Furuta, S., Yun, J., Levin, D.S., Wang, Y.C., Desai, K.V., Green, J.E., Chen, P.L., Lee, W.H., "Identification of a novel putative non-selenocysteine containing phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (NPGPx) essential for alleviating oxidative stress generated from polyunsaturated fatty acids in breast cancer cells", *The Journal of Biological Chemistry*, 279: 43522-43529 (2004).

Uzun, F.G., Kalender, S., Durak, D., Demir, F., Kalender, Y., “Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E”, *Food and Chemical Toxicology*, 47: 1903-1908 (2009).

Uzun, F.G., Demir, F., Kalender, S., Baş, H., Kalender, Y., “Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1714-1720 (2010).

Uzunhisarcıklı M., Kalender Y., Dirican K., Kalender S., Ogutcu A., Buyukkomurcu F., “Acute, subacute and subchronic administration of methyl parathion-induced testicular damage in male rats and protective role of vitamins C and E”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87: 115-122 (2007).

Vaidya, V.S., Mehendale, H.M., “Mercuric Chloride”, *Encyclopedia of Toxicology*, Editör, *Philip Wexler*, Oxford, 33-36 (2005).

Venardos, K., Harrison, G., Headrick, J., Perkins, A., “Effects of dietary selenium on glutathione peroxidase and thioredoxin reductase activity and recovery from cardiac ischemia-reperfusion”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18: 81-88, (2004).

Volesky, B., “Biosorption of heavy metals”, *Biosorption and biosorbents*, 3-5 (1990).

Vural, H., “Ağır metal iyonlarının gıdalarda oluşturduğu kirlilikler”, *Ekoloji Dergisi*, 8: 3-8 (1993).

Vural, N., “Toksikoloji”, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 504-512, 521-532 (2005).

Wong, S.L., Lye, E.J., "Lead, mercury and cadmium levels in Canadians", *Health Reports*, 19 (4): 31-36 (2008).

Yalçın, E., Maraş, M., Çavuşoğlu, K., “Kurşun ve civa ağır metal iyonlarının albino farelerde canlı ağırlık ve serum alkalen fosfataz düzeyi üzerine etkisi”, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9 (1): 61-67 (2007).

Yalçınkaya, İ., Güngör, T., Başalan, M., Çınar, m., Saçaklı, P., “Broyler rasyonlarında organik selenyum ve vitamin E kullanımının performans iç organ ağırlıkları ve kan parametreleri üzerine etkisi”, *Kafkas univ. Vet. Fak. Derg.*, 16(1): 27-32 (2010).

Yavuz T, Delibas N, Yildirim B, Altuntas I, Candir O, Cora A, Karahan N, Ibrisim E, Kutsal A., “Vascular wall damage in rats induced by organophosphorus insecticide methidathion”, *Toxicology Letters*, 155 (1): 59-64 (2005).

Şimşir, I.Y., Özgen, A.G., "Tiroid ve selenyum", *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 14(3): 76-79 (2010).

Yousif, A.S., Ahmed, A.A., "Effects of cadmium (Cd) and lead (Pb) on the structure and function of thyroid gland", *African Journal of Environmental Science and Technology*, 3 (3): 78-85 (2000).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YILMAZ, Fatih Mehmet

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 25.07.1982 Ankara

Medeni hali : Bekar

Telefon : 0 (554) 587 15 15

e-mail : fthmhmtymz@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2007
Lise	Batıkent Lisesi	1999

Yabancı Dil

İngilizce