

BİTLİS EREN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KADMIYUM UYGULANAN RATLARDA LİTYUM BORATIN ANTİOKSİDAN PROFİL
VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ

Muhammed TAŞDEMİR

ŞUBAT 2017

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KADMİYUM UYGULANAN RATLARDA LİTYUM BORATIN ANTİOKSİDAN PROFİL
VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ

Hazırlayan

Muhammed TAŞDEMİR

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

Yrd. Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Yrd. Doç. Dr. Esra GÜNDÜZ

ŞUBAT 2017

Muhammed TAŞDEMİR tarafından hazırlanan “**Kadmiyum Uygulanan Ratlarda Lityum Boratın Antioksidan Profil ve Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkisi**” adlı tez çalışması. 04/02/2017 tarihinde yapılan sınavla aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Esvet AKBAŞ

(Başkan)

Yrd. Doç. Dr. F. Çağlar ÇELİKEZEN

(Danışman)

Yrd. Doç. Dr. Esra GÜNDÜZ

(Üye)

İmza



Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun 20/03/2017 gün ve 10./01 Sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Doç. Dr. Koray KÖKSAL
Enstitüsü Müdürü

ÖZET

KADMIYUM UYGULANAN RATLARDA LİTYUM BORATIN ANTİOKSİDAN PROFİL VE BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ

Muhammed TAŞDEMİR

Yüksek Lisans Tezi

Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

Şubat 2017, 41 sayfa

Sunulan çalışma kadmiyum uygulanan ratlarda lityum boratın koruyucu etkisini araştırmak amacıyla planlandı. Araştırmada toplam 20 adet Wistar Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar her grupta 5'er adet olmak üzere: Grup I; kontrol (standart pelet yem + su+ serum fizyolojik), Grup II; kadmiyum (0,025 mmol/kg/i.p./tek doz), Grup III lityumborat, (15 mg/kg/gün oral, 5 gün süreyle) ve Grup IV; kadmiyum + lityumborat (0,025 mmol/kg/ip/tek doz + 15 mg/kg/gün oral) 4 gruba ayrıldı. Deney sonunda alınan kan numunelerinde MDA, GSH, SOD, CAT, Fe, Ca, Mg ve K düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre, yalnızca lityumborat uygulanan grubun MDA seviyelerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ($p<0.05$) düzeyde anlamlı düşüşler saptandı. Bunun yanında, lityumborat uygulanan grupta SOD seviyeleri anlamlı düzeyde artışlar gösterirken ($p<0,05$) GSH düzeyleri anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$). CAT seviyeleri lityumborat uygulanan grupta istatistiki olarak anlamlı olmayan düşüşler gösterdi. Ayrıca, kadmiyum uygulanan gruplarda Fe ve Ca düzeyleri istatistiki olarak anlamlı düzeyde azaldı ($p<0.05$). Sonuç olarak, lityumboratın oksidan /antioksidan dengesini SOD seviyelerini artırarak ve MDA oluşumunu engelleyerek desteklediği saptandı.

Anahtar kelimeler: Lityumborat, Kadmiyum, MDA, SOD, CAT

ABSTRACT

THE EFFECTS OF LITHIUM BORATE ON ANTIOXIDANT PROFILE AND SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS IN CADMIUM INDUCED RATS

Muhammed TAŞDEMİR

Master Thesis

Bitlis Eren University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN

February 2017, 41 pages

This study planned to determine protective effect of lithium borate in cadmium induced rats. In the study, 20 Wistar-Albino male rats were used. Rats were divided in to four groups each of which includes 5 rats. Group I; control group (standart pellet food + water +serum physiological), Group II; cadmium (0,025 mmol/kg/ip/one dose), Group III; lithiumborate (15 mg/kg/day oral, for 5 days) Group IV; cadmium+ lithiumborate (0,025 mmol/kg/ip/one dose + 15 mg/kg/day orally). At the end of the study MDA, GSH, SOD CAT, Fe, Ca, Mg and K levels were investigated in blood samples. According to the obtain results MDA levels of lithiumborate induced group were decreased significantly when compared with control group ($p<0.05$). Besides, when the SOD levels showed statistically important increasing in lithiumborate induced group ($p<0.05$), GSH levels were decreased at statistically important at ($p<0.05$) degree. CAT levels decreased but these decreasing was not statistically important in lithiumborate induced group. Furthermore, statistically important decreases were dedected on Fe and Ca levels in Cd induced group ($p<0.05$). As a result, lithiumborate supported oxidant/antioxidant balance by enhance SOD levels and prevent MDA generation.

Keywords: Lithiumborate, Cadmium, MDA, SOD, CAT

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmasının her aşamasında fikirlerinden ve tecrübelerinden yararlandığım, bu süre boyunca yakın desteğini gördüğüm danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih Çağlar ÇELİKEZEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamızı destekleyen Bitlis Eren Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne de ayrıca teşekkür ederim. Tez çalışmamızın laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen Kimya Bölümü Yüksek Lisans Öğrencisi Canan AKBALIK'a, istatistiki analizlerde yardımını esirgemeyen Bitlis Eren Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Fahrettin ÖZBEY'e, Tatvan Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki mesai arkadaşlarım ve hocalarım ile tez çalışmam süresince manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Nihal Yüce TAŞDEMİR'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR/ÖNSÖZ	iiHata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vHata! Yer işareti tanımlanmamış.
ŞEKİLLER DİZİNİ	vHata! Yer işareti tanımlanmamış.i
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	viiHata! Yer işareti tanımlanmamış.
1.GİRİŞ	1
1.1. Kadmiyum	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1.1.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1.1.2. Kadmiyum Maruziyeti	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1.1.3. Kadmiyum Toksisitesi	4
1.1.4. Kadmiyumun Farmakokinetiği	5
1.1.4.1. Emilim	5
1.1.4.2. Dağılım	6
1.1.4.3. Atılım	7
1.2. Bor	7
1.2.1. Bor Bileşikleri	8
1.2.2. Bor Bileşiklerinin Kullanım Alanları	9
1.2.3. Dünyada ve Ülkemizde Bor	11
1.2.4. Bora Maruziyet	12
1.3. Lityum Metaborat Dihidrat	13
1.4. Serbest Radikaller	14
1.4.1. Serbest Radikallerin Biyokimyası	14
1.4.1.1. Süperoksit Radikali	14
1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	15
1.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH·)	15
1.4.1.4. Peroksil Radikali (RRO·)	15
1.4.2. Serbest Radikallerin Hücresel Hasarı	16
1.4.2.1. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri	16
1.4.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri	16
1.4.2.3. Lipitler Üzerine Etkileri	16
1.5. Antioksidanlar	17
1.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	17
1.5.2. Katalaz (CAT)	17
1.5.3. Glutasyon (GSH)	17
1.5.4. Malondialdehit (MDA)	18

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1. MATERYAL	21
3.2. YÖNTEM.....	22
3.2.1. Redükte Glutasyon (GSH) Tayini	22
3.2.2. Malondialdehit (MDA) Tayini	23
3.2.3. SOD ve CAT Tayini	24
3.2.4. Fe,Ca,Mg,K Düzeylerinin Tayini	24
3.2.5. İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.1. Serum MDA Düzeyleri.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.2. Serum GSH Düzeyleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.3. Serum CAT Düzeyleri	26
4.4. Serum SOD Düzeyleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.5. Serum Ca Düzeyleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.6. Serum Fe Düzeyleri	27
4.7. Serum Mg Düzeyleri	28
4.8. Serum K Düzeyleri	28
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR.....	32
ÖZGEÇMİŞ.....	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE

Sayfa

1.1. Bor elementinin fiziksel ve kimyasal özellikleri	8
1.2. Bor minerallerinin doğadaki dağılımı	12
1.3. Bazı besinlerin bor içerikleri	13



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Cd etkisiyle oluşan olası oksidatif stres.....	5
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum MDA düzeyleri.....	25
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum GSH düzeyleri.....	25
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum CAT düzeyleri.....	26
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum SOD düzeyleri.....	26
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum Ca düzeyleri.....	27
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum Fe düzeyleri.....	27
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum Mg düzeyleri	28
4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum K düzeyleri	28

SİMGELER DİZİNİ

Cd	Kadmiyum
B ₂ O ₃	Bor oksit
CdCl ₂	Kadmiyum klorid
LiOH	Lityumhidroksit
O ₂ ⁻	Süperoksit anyonu
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µm	Mikron
nm	Nanometre

KISALTMALAR DİZİNİ

MT	Metallotionein
GPx	Glutasyon peroksidaz
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
TG-DTA	Termogravimetrik Analiz Cihazı
LTMBDH	Lityummetaboratdihidrat
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
cAMP	Cyclic (Siklik) adenzin monofosfat
LPO	Lipit peroksidasyonu
GSH	Glutasyon

1.GİRİŞ

1.1. Kadmiyum (Cd)

Atom numarası 48, bağıl atom kütlesi ise 112,40 olan Cd'un periyodik cetvelde IIB grubunda bulunan toksik bir metaldir. Tabiatta düşük konsantrasyonlarda, kurşun, bakır ve çinko ile bileşikler oluşturmuş halde bulunur. Bunun yanında tabiatta çok yaygın olması nedeniyle yiyecek ve içeceklerde ölçülebilir düzeyde bulunur (Thompson ve Bannigan 2008). Beyaz renkli ve orta sertlikte bir metal olan kadmiyum, doğada genellikle saf olarak bulunmaz. Ancak; kadmiyum klorid, kadmiyum oksit, kadmiyum sülfid ve kadmiyum sülfat şeklinde mineral bileşikler olarak bulunur (Méndez-Armenta ve Rios 2007). Bunun yanında, endüstriyel ve çevresel kirliliğinin en önemli toksik elementi olarak da bilinen Cd volkanik patlamalar ve orman yangınları sonucunda atmosferde birikimi artmakta ve çevre kirleticisi olarak bilinmektedir. (Marcano vd. 2009; Cannino vd. 2009). Fakat atmosferde biriken Cd'nun tabi kaynaklara nazaran 3 ile 10 kata kadar fazlasının antropojenik yollardan meydana geldiği bildirilmiştir (Patra vd. 2011).

Cd'un sanayideki kullanımı son 50 yıla oranla artmıştır. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC), kanserojen risklerine göre kimyasal maddeleri çeşitli gruplara ayırmıştır. Bu sınıflandırmaya göre Cd akciğer kanseriyle olan bağı sebebiyle insanda 'Karsinojenik Etkili Maddeler' sınıfında bulunmaktadır (Liu vd. 2002; Murugavel vd. 2007; Méndez-Armenta ve Rios 2007) ve 1. grup karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (IARC 1986).

Cd, canlılarda fizyolojik görevi olmayan, kanserojen ve mutajen etkileri olan bir ağır metaldir (Kay vd. 1986; Tort ve Torres 1988). 20. yy metali olarak nitelendirilen Cd, 1817 yılında Friedrich Stromeyer adlı Alman kimyacı tarafından çinko elde etmek için yapılan çalışmalar esnasında keşfedilmiştir (Liu vd. 2002; Murugavel vd. 2007; Jackson ve Alloway 1992).

Cd endüstriyel olarak gemi sanayisinde, nikel/kadmiyum pillerde, boya sanayisinde, çeliklerin kaplanması, elektronik sanayisinde ve alaşımlarda kullanılır. Bunlarla birlikte deterjanlarda, fosfatlı gübrelerde ve rafine petrol türevlerinde bulunan Cd'un yaygın kullanımı sonucu önemli miktarda Cd kirliliği ortaya çıkar. Ayrıca Cd sigaradaki majör bileşiklerden biridir (Aydogdu vd. 2007). Kadmiyumun alaşımlar, pigmentler, stabilizatörler, elektronik bileşiklerin üretimi ve özellikle nikel-kadmiyum pillerinde kullanılması, atmosferdeki konsantrasyonunun sanayi gelişimiyle paralel bir şekilde yükseldiğini ortaya koymaktadır (Jarup 2003; Cannino vd. 2009; Joe vd. 2011). Bunun yanında ev eşyaları, otomobiller ve kamyonlar,

zirai aletler, uçak parçaları, endüstriyel aletler, el aletleri, tutturucu özelliği olan; vida somunu, civata, vida, çivi gibi malzemeler de genel olarak Cd'la kaplıdır. Cd aynı zamanda lastik tamiratında ve fotoğrafçılıkta da kullanılmaktadır (Kirkham 2006). Esansiyel olmayan Cd tüm dozlarında toksik olduğu demir, kalsiyum ve çinko metabolizmasıyla etkileştiği bildirilmiştir (WHO 1992).

Suyun ağır metallerin taşınmasında ve dağılımında önemli rolü bulunur. Bu nedenle Cd gibi ağır metaller öncelikle sucul ortamlarda birikir ve besin zinciri yoluyla üst trofik düzeylere taşınırlar (Simon vd. 2000).

Sunulan çalışma, Cd uygulanan ratlarda lityumboratın koruyucu etkisini araştırmak amacıyla planlandı.

1.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Bir geçiş elemendi olan Cd orta sertlikte, gümüş beyazı rengine olup doğada saf halde bulunmaz. Ancak; Cd-oksit, Cd-klorit, Cd-sülfat veya Cd-sülfid şeklinde mineral bileşiği olarak bulunur.

Kadmiyumun kimyasal özellikleri

Atom numarası	48
Atom ağırlığı	112. 41 g/mol
Kaynama noktası	767 °C
Erime noktası	321 °C
Özgül ağırlığı	8.65 g/cm ³ (20 °C)

Kaynama noktası çinkodan (907 °C) farklı olan Cd'nin koordinasyon geometrileri çinko ile eşit derecede uyumlu olduğundan kimyasal davranış olarak birbirine çok benzemektedirler. Kükürt ve karbonat bileşikler suda çözünmeyen Cd'nun sülfat, asetat, nitrat ve halojenli tuzları suda çözünür. Cd'un ekosistem ve çevresel etkileri bu bileşiklerin tabiattaki miktarına endekslidir. Cd'un neden olduğu ve gittikçe artan çevre kirliliği günümüzde sağlığımızı olumsuz etkileyen bir etkidir (Méndez-Armenta ve Rios 2007).

1.1.2. Kadmiyum Maruziyeti

Çevresel ve Endüstriyel kirleticisi olan Cd'un temel kontaminasyon kaynakları; Cd'la kontamine içme suyu ve besinlerdir. Bunların dışında endüstride kullanımından kaynaklanan atıklar da çevreyi kirlletmektedir. Çürümüş organik maddeler içeren gübreler ve atık maddelerin doğrudan doğruya toprağa eklenmesiyle ağır metaller toprağa geçerler. Hatta iç lağım suyu çamuru, kanallar veya tuvaletlerden yıkanan maddeleri ihtiva ettiklerinden ağır metallerle bulaşık halde bulunur. Örneğin tuvaletlere atılan sigara izmaritleri Cd içerir. Araç tekerleklerinin caddeleri hızla geçtiği veya ezdiği zamanlarda lastikten yayılabilir veya yağmurdan sonra çamurda topladığı yerden lağım suyu sistemlerine geçebilir (Kirkham 2006).

Ticari atıklarla kontamine gübrelerin tarımsal alanlarda kullanılması Cd maruziyetine neden olan bir diğer potansiyel kaynaktır. Ticari atıkların, kuru materyali 1500 mg/kg'dan daha fazla Cd ihtiva edebilir. Öte yandan, pestisitler ve fosfatlı gübreler de Cd içermektedir. Toprağa geçen Cd, bitkiler aracılığıyla besin zinciri içinde insan ve hayvan organizmasına geçer. Cd'un et, balık ve meyvelerde 1-50 µg/kg, tahıllarda ise yaklaşık 150 µg/kg kadar olduğu tespit edilmiştir. Kabuklu deniz canlılarında Cd düzeyi 100-1000 µg/kg'a kadar çıkabilmektedir. Hayvan karaciğeri, böbrek ve üreme organlarında yüksek miktarlarda bulunabileceğinden sakatat tüketiminde temkinli olmakta fayda vardır (Goyer vd. 2001; Kirkham 2006).

Cd vücuda sindirim, solunum ve deri yoluyla alınır. Oral yolla alınan Cd ve bileşikleri, hayvan türlerine göre % 0,5-12 oranında sindirim kanalından emilir. Protein, demir ve kalsiyum eksikliğinde, bağırsaklardan emilimi artar. Cd buharlarının neredeyse tamamı akciğerlerden emilir. Bu durum sigara dumanında Cd bulunması bakımından önemlidir. CdCl₂ gibi suda çözünabilen Cd tuzları, sağlam deriden % 4'e yakın oranda emilir (Baldwin ve Marshall 1999).

Cd'a maruziyet, daha çok solunum yoluyla veya oral şekilde olur. Deri yoluyla maruziyet toksisiteye sebep olacak düzeyde değildir. Cd toz ya da buharına maruziyet gözlerde tahriş edici hasara sebep olmaktadır. Solunum yolu ile maruziyete, endüstri ve madenciliğin bulunduğu bölgelerde daha çok rastlanmaktadır. Örneğin; Portekiz'in altın madeni çıkarılan kuzeydoğu bölgesinde yaşayan insanların kanında yüksek miktarda Cd ve kurşun tespit edilmiştir (Coelho vd. 2007). Bunun yanında Kuzey Amerika ve Avrupa'da hava, su ya da besinlerle Cd'un günlük alımının yaklaşık 10-40 µg/gün olduğu bildirilmiştir (Goyer vd. 2001).

Cd maruziyeti sonucu meydana gelen ağır zehirlenmelerde birkaç saat içinde ortaya çıkan kardiyovasküler kollaps, metabolik asidoz ve koagülopati sonucu ölüm şekillenir. Kronik toksisite, uzun süreli düşük düzeylerde Cd maruziyetinde şekillenmektedir. Bu tip maruziyetlerde solunum sistemi ve üriner sistem hastalıkları ön plandadır. Kronik

zehirlenmelerde; diş minelerinin sarıya boyanması (kadmik diş sarısı), solunum bozuklukları (rinit, kronik bronşit, amfizem) ve böbrek bozuklukları gözlenmektedir (Gökalp vd. 2005).

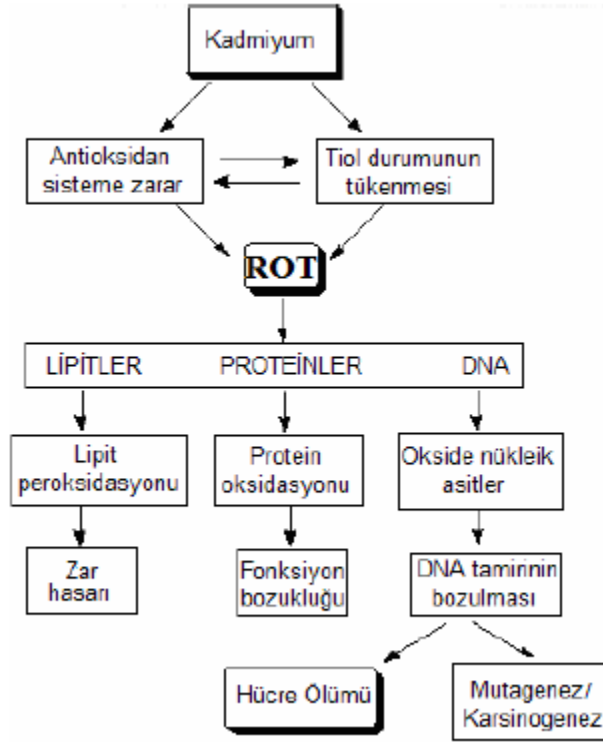
Kontamine besinler ve sigara kullanımı Cd maruziyetinin sebeplerindendir. Sigara kullanımı Cd'nun solunum ile alınmasına sebep olmaktadır. Bir adet sigara 1-2 µg kadar Cd ihtiva etse bile bu miktarın birbirini tekrarlayan dozlarında, maruz kalınan Cd miktarı toksik düzeylere ulaşabilmektedir. Cd tütünün yanı sıra tahıllar, lifli sebzeler ve patatesten de bulunmaktadır (Baker vd 2005).

1.1.3. Kadmiyum Toksisitesi

Yapılan çalışmalarda Cd'un organizmada; kofaktör olarak birçok enzimin yapısına katılan çinko ve nörotransmitter salınımı, miyelinizasyon, hemoglobin üretimi için gerekli bir element olan bakır ile etkileştiği ve bu elementlerin homeostazisini değiştirdiği bilinmektedir. Cd toksisitesinin ortaya çıkışı, bu elementlerin normal fonksiyonlarını yitirmesiyle ilgili olabilir (Bridges ve Zalups 2005).

Cd'a maruz kalan işçiler ile doğal yollarla kadmiyum maruziyetindeki toplum bireyleri arasında, biyolojik yarı ömürde farklılıklar tespit edilmiştir. Yüksek doz maruziyetinde, renal tubuler disfonksiyondan dolayı Cd yarı ömrü kısılacaktır. Cd maruziyeti riski olan çalışanlarda ise Cd yarı ömrünün 2 yıl olduğu ifade edilmiştir. Cd yarı ömrü karaciğer dokusunda 4-19 yıl, böbrekte 15-40 yıl, kanda ise 2,5 aydır (Tsalev 1993).

Cd'un sebebiyet verdiği bir diğer hücrel toksisite ile ilgili mekanizma oksidatif strestir. Oksidatif stres; reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan sistem arasındaki dengenin oksidan yönünde bozulması ile meydana gelir (Sies 1991). Cd doğrudan serbest radikal üretimine neden olmaz. Fakat farklı mekanizmalarla dolaylı bir şekilde süperoksit ve hidroksil gibi radikallerin oluşumuna neden olur (Valko vd. 2005).



Şekil 1.1 Kadmiyum etkisiyle oluşan oksidatif stres (Valko vd. 2005)

1.1.4. Kadmiyumun Farmakokinetiği

Solunum veya oral yolla alınabilen Cd, kan aracılığı ile organlara taşınır. Daha çok karaciğer ve böbrekte depolanır. Biyolojik yarı ömrü ortalama 20 yıl olan Cd, feçes ve idrarla atılır.

1.1.4.1. Emilim

Endüstriyel veya kontamine bölgelerde Cd'un solunum ile maruziyetinin, oral yolla alınan miktardan fazla olabileceği ve Cd'un solunum yolu ile absorbe edilmesinin, mide-bağırsaktaki absorpsiyonundan daha çok olduğu belirtilmektedir (Bergeron ve Jumarie 2006; Jumarie 2002). Solunum yoluyla emilim ve akciğerdeki birikimi; Cd'a maruziyet dozu, süresi ve maruziyet yolu ile Cd bileşiğinin partikül büyüklüğüne ve kimyasal özelliğine bağlı olarak değişiklik gösterir. Ancak yinede emilim oranı % 15-30 arasındadır. Çapları 2–3 µm'den daha az olanlar alveollere geçer, daha büyük olanlar ise nazofarengeal bölgede birikir. Cd-oksit ile Cd-sülfid'in her ikisinde suda çözünmez, ancak Cd-sülfid'in emilimi daha azdır. Solunumla alınan Cd,

alveollerden kan dolaşımına geçerek dokulara dağılır. Kısmen akciğerlerde de birikir, bronşit, kronik dem ve kansere neden olabilecek akciğer toksisitesine yol açar (Bergeron ve Jumarie 2006; Jumarie 2002).

Sigara içimiyle, sigarada bulunan Cd'un yaklasık % 30-40'ı kan dolaşımına geçerken, % 10'u akciğerlerde depolanır. Yapılan araştırmalara göre sigara içenlerin kandaki Cd düzeyi ve renal Cd birikimi içmeyenlere göre daha yüksektir (Baker vd. 2005).

Diyetle alınan Cd'un mide-bağırsak kanalından emilimi % 5-8 kadardır. Cd, ince bağırsakların villus hücrelerinden ve onikiparmak bağırsağından emilir. Bağırsak hücreleri Cd toksisitesinde koruyucu rol oynar, fakat bu metalin birikiminde de ilk hedef organ durumundadır (Bergeron ve Juamrie 2006).

Yapılan alışmalar Cd emiliminin kalsiyum, çinko, demir ve bakır gibi elementlerden yoksun ve düşük miktarda protein içeren diyetle beslenme sonucu artabileceği, bunun sebebinin ise Cd'nun belirtilen elementlerle aynı mekanizmayı kullanarak hücre içine alınması olduğu belirtilmiştir (Brzska vd. 2001; Vahter vd. 2002).

Cd'un hücre içine alınmasıyla ilgili bir diğer mekanizma da, Cd'un glutasyon ve sistein gibi tiyol konjgatlarının; aminoasit, oligopeptit, organik anyon/kasyon ve homeostatik diğer molekülleri hücre içine alan taşıyıcı proteinlerin moleküler olarak benzeri olması şeklinde açıklanmaktadır. Son yıllarda Cd, metallotionein (MT), albumin veya diğer proteinlerin, Cd ile konjgat oluştırmaksızın emici veya reseptör aracılı endositoz taşıyıcısının substratı gibi davrandığı da ileri sürülmektedir (Zalups ve Ahmad 2003).

1.1.4.2 Dağılım

Cd kanda MT, albumin ile aminoasit ve tiyol grupları olan proteinlerle taşınır. Sistemik kan dolaşımından, MT üretiminin indüklendiği karaciğer ve böbreğe büyük oranda taşınır. Ayrıca kalp, safra kesesi, prostat, pankreas, plasenta, beyin ve birçok organa iletilir. Sonunda da böbrekte depolanır. Dokularda esas olarak MT'ne ve diğer proteinler ile tiyol gruplarına bağlı olarak bulunur. Akut maruziyette Cd büyük oranda karaciğerde birikir, fakat hepatik MT retimi sonunda redistribisyonu böbreklerde gerçekleşir (Zalups ve Ahmad 2003; Bridges ve Zalups 2005). Vücuda alınan Cd, kan proteinlerine ve kan hücrelerine bağlanarak taşınır. Emilen kadmiyumun hızla karaciğer, böbrek ve dalakta biriktiği gözlenir. Vücut Cd yükünün % 50-70'i karaciğer ve böbrekte bulunur (Thevenod 2003).

1.1.4.3 Atılım

Oral yolla emilen Cd'un atılımı oldukça yavaştır. Cd başlıca idrarla ve feçesle atılmaktadır. Diyetle alınan Cd'un mide-bağırsak kanalından emilimi % 5-8 oranındadır. Cd'un % 90'dan fazla olan emilmeyen miktarı ince ve kalın bağırsak içinden ilerler ve feçesle atılır. Bu nedenle, Cd'a oral yolla maruziyette feçes belirteç olarak kullanılabilir (Zalups ve Ahmad 2003).

Maruziyet tipine bağlı olarak Cd'nun idrarla atılımı değişiklik gösterir. Örneğin; inorganik formda akut parenteral maruziyette idrarla atılım dikkate alınmayacak kadar azdır. Böbreklerde dağılan Cd-MT kompleksleri kolayca tübüler lümene süzülür ve buradan geri emilimi güç olduğu için büyük bir kısmı idrarla atılır. Cd-MT'ine akut ya da kronik maruziyet sonucu idrarla atılım, CdCl₂'e akut maruziyetle atılıma oranla daha fazladır. Cd'un idrarla atılımı proksimal tübüler epitelinin yapısına ve fizyolojik bütünlüğüne bağlıdır. Nefrotoksik bir madde ya da Cd tarafından tübülerde oluşturulan hasar, süzülen Cd türlerinin emiliminin azalmasına ve hasarlı bölgelerden salıverilen Cd'larla birlikte atılımın artmasına neden olur (Zalups ve Ahmad 2003).

1.2. Bor

Periyodik tabloda 'B' ile gösterilen bor, yarı iletken, metalle ametal arası iletken özelliklere sahip kimyasal elementtir. Tablonun 3A grubunun en hafif ve ilk elementidir. Doğada serbest olarak bulunmayan bor, diğer elementlerle bileşikler oluşturmuş vaziyette bulunur. Doğada yaklaşık 230 tür minerali olan bor elementinin, teknolojik ilerlemelerle birlikte yeni bileşiklerin de keşfedilmesi beklenmektedir. Bor mineralleri yapılarında bulunan kalsiyum, sodyum, magnezyum gibi metallerin oranlarına, içerdikleri su miktarı ve kristal yapılarına göre farklı isimler alırlar (Alkan 1985; Sinirkaya 1999; Çınk 2001; Yılmaz 2002).

Çizelge 1.1. Bor elementinin fiziksel ve kimyasal özellikleri (Alkan 1985; Sinirkaya 1999; Çınkır 2001; Yılmaz 2002)

Bor Elementinin Özellikleri	
Atom numarası	5
Atom ağırlığı	10,811±0.005g/mol
Atom çapı	1,78 Å°
Yoğunluğu	2,84 gr/cm ³
Ergime noktası	2300°C
Kaynama noktası	3660°C
Buharlaştırma ısısı	128 kcal/g atom
Elektronegatifliği	2.0
Oksidasyon sayısı	3
İyonlaşma enerjisi	191 kcal/g atom
Sertliği	9,3 Mohs

1.2.1. Bor Bileşikleri

Farklı metal veya ametal elementlerle oluşturduğu bileşiklerin farklı özellikte olması sanayide çok sayıda bor bileşiğinin kullanılmasına imkân vermektedir. Endüstri alanında hammadde olarak alternatifi olmayan bor elementinin üstün özellikleri sebebiyle dünyada en çok kullanılan elementlerden olmasıyla birlikte elementer olarak kullanımı oldukça kısıtlıdır. Oksijenle bağ yapabilmesi nedeniyle çok sayıda farklı bor-oksijen bileşiği bulunmaktadır. Bu tür bileşikler borat olarak adlandırılmaktadır (Yılmaz 2002). Endüstriyel olarak önemli bor bileşikleri kapsamında boraks (tinkal, sodyum kökenli bor bileşikler), kolemanit (kalsiyum kökenli bor bileşikler), üleksit (sodyum-kalsiyum kökenli bor bileşikler) ana sınıfları altında kernit, szaybelit, datolit vb. sayılabilmektedir. Bor madenlerinin değeri daha çok içeriğindeki

B₂O₃ ile ölçülmektedir. B₂O₃ miktarının yüksek olduğu bileşikler daha değerli kabul edilmektedir (Yapıcı 1987; Çınk 2001).

Bor minerallerinin işlenmesiyle boraks ve borik asit maddeleri elde edilir. Bu ana maddelerden de organik ve inorganik özelliklere sahip yüzlerce bor bileşiği elde edilmiştir. Bor bileşiklerinin kullanım alanlarının ve tüketiminin hızla artması ve boru daha da önemli hale getirmektedir (Taneri 1985; Yapıcı 1987).

1.2.2. Bor Bileşiklerinin Kullanım Alanları

İçinde bulunduğumuz bilim ve uzay çağında, nükleer sanayiden ilaç endüstrisine, gübre endüstrisinden otomobil sanayisine kadar 400'den fazla alanda kullanılmakta olan borun yeni kullanım alanları da her geçen gün artmaktadır. Mevcut kullanım alanları göz önüne alındığında bor dünyanın en stratejik madeni konumundadır. Ülkemiz dışındaki bor rezervlerinin ömrü son 50 yıllık iken, bor rezervlerinin % 72'sine sahip olan Türkiye'nin tüm dünyanın 450-500 yıllık ihtiyacını karşılayabilecek durumda olduğu bildirilmiştir (Çalık 2002).

Bor ürünlerinin başlıca kullanım alanları aşağıdaki gibi sıralanabilir: (Yapıcı 1987; D.P.T. 1995; 1999; Murray 1996; Garrett 1998; Kocatürk 1998; Aynur 2001; Yılmaz 2002; Serpek 2003; Baykal 2003; Jensen 2006).

Cam sanayi: Bor, pencere ve şişe camı gibi üretimlerde nadiren kullanılmaktadır. Özel camların üretiminde borik asit ve kolemanit daha fazla kullanılmaktadır. Ergimiş durumdaki bor cam ara ürününe katıldığında camın yüzey sertliğini ve dayanıklılığını yükseltmektedir. Bor aynı zamanda camı asite ve çizilmeye karşı korumaktadır.

Seramik sanayi: Borik asit emayelerin viskozitesini ve doyunlaşma ısını azaltarak bu sektörde % 20 oranında kullanılmaktadır. Aynı zamanda seramiği çizilmeye karşı korur.

Kimya sanayi: Kimyasal indirgeme ve elektrolit işlemler, banyo çözeltileri, katalistler, petrol boyaları ile yanmayan ve erimeyen boyaların yapımında kullanılan bor bunların yanı sıra tekstil boyaları ve soğutucu kimyasalların yapımında kullanılmaktadır. Bor ayrıca korozyon önleyici olarak, pasta ve cilaların yapımında ve kireç önleyici olarak kullanılmaktadır.

Nükleer sanayi: Reaktör aparatları, nötron emiciler ve atık depolayıcı bölümlerin imalatında bordan yararlanılmaktadır. Bunun yanında atom reaktörlerinin kontrol sistemleri ve reaktörün alarm ile kapatılmasında bor kullanılmaktadır.

Temizleme ve beyazlatma sanayi: Yumuşatıcı ve antimikrobiyal etkisi nedeni ile sabun ve deterjanlara % 10 boraks ilave edilmektedir. Yine beyazlatıcı etkisini artırmak için de toz deterjanlarda % 10-20 oranında sodyum perborat kullanılmaktadır.

Tarım sektörü: Yumru köklü bitkiler (özellikle şeker pancarı), meyve ağaçları, üzüm, zeytin, pamuk ve tütün bor eksikliği görülen bitkiler arasında sayılmaktadır. Bu durumlarda susuz boraks ve boraks pentahidrat karışımı gübre olarak kullanılır. Otların temizlenmesi ya da toprağın steril hale getirilmesi gereken durumlarda sodyum klorat ve bromosol gibi bileşiklerle birlikte bordan faydalanılmaktadır. Bunlarla birlikte bazı bor bileşiklerinin pestisid, insektisid ve fungusid olarak kullanıldığı da bilinmektedir.

Metalurji alanı: Boratlar metal sanayinde koruyucu ve ergitmeyi hızlandırıcı madde olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında çeliğin sertliğini artırmak içinde kullanılır. Bunun yanında, lehim ve döküm malzemesinde katkı maddesi olarakta kullanılmaktadır. Bazı bor bileşikleri yüksek sertlik derecesine sahiptirler. Mohs skalasına göre sertlik derecesi 9'dur. Bundan dolayı süper alaşımları kesme, bileme ve cilalamada kullanılırlar.

Süper iletkenlerde: 2001 yılında yapılan araştırmalarda magnezyum diboridin geleceğin süper iletkeni olabileceği bildirilmiştir.

İletişim alanı: İletkenlik ve koruyucu özelliğinden dolayı televizyon, mobil telefon ve modem yapımında bor kullanılmaktadır.

Elektronik ve bilgisayar alanı: Diz üstü ve avuç içi bilgisayarlar ile diğer mobil iletişim cihazlarında bulunan akım levhalarının hammaddesi olarak kullanılır.

Enerji Sektöründe: Bor güneş enerjisi depolamada ve güneş pilleri koruyucusu olarak da kullanılmaktadır.

Uzay ve havacılık sanayi: Helikopterler, uçak, uydu ve balonların yapımında bor bileşiklerinden yararlanılmaktadır. Bunun yanı sıra jet motorlarının yapımı ile roket yakıtı olarak da bor kullanılmaktadır.

İlaç sanayi: Borun mikrop öldürücü özelliğinden dolayı dezenfektan, diş macunu, göz yıkama solusyonları, ağız gargaraları, irigan solusyonlar, antiseptik ve antiepileptik ilaçların yapımında bor tercih edilmektedir.

Kozmetik sanayi: Şampuan, kolonya, parfüm ve bebek pudrası imalatında bor kullanılmaktadır.

Tıp alanı: Boron Neutron Capture Therapy: BNCT (Borla nötron yakalama terapisi) olarak bilinen kanser tedavi yönteminde bor kullanılmaktadır. Beyin kanseri tedavisinde kanser odaklarının seçimli bir şekilde ortamdan temizlenmesine olanak sağlaması ve sağlıklı hücrelere minimum düzeyde etki etmesi sebebiyle bor kullanılmaktadır. Ayrıca osteoporoz ve menopoz

tedavisinde, alerjik hastalıklarda, psikiyatride ve manyetik rezonans (MR) cihazlarında da bor kullanılmaktadır.

Otomobil sanayi: Hava yastıklarında, hidrolik ve plastik parçalar ile yağlarda kullanılan bor ısı ve ses yalıtımı da sağlanmaktadır.

İnşaat sektörü: İzolasyon ve mukavemet artırıcı olarak bu sektörde kullanılmaktadır.

Silah sanayi: Tabanca, top, tank, piyade tüfeği ve zırhlı yapımında kullanılan bor; fotoğrafçılık ve görüş sistemleri alanında (kamera, mercek ve dürbün) da kullanılmaktadır. Yukarıda belirtilen alanların yanı sıra kâğıt sanayinde (beyazlatıcı olarak), spor malzemelerinin imalatı (kayak aksamaları, tenis racketleri, olta, darbe koruyucu v.b.) ile ahşap malzeme koruyucusu, boya ve vernik kurutucusu olarak da kullanılmaktadır.

1.2.3. Dünyada ve Ülkemizde Bor

Borun dünyadaki rezervinin 1 milyar ton olduğunu tahmin etmekle birlikte kesin bir rakam verebilmek oldukça güçtür. Bilinen rezervlerin yaklaşık % 80'lik bir bölümü Türkiye ve A.B.D.'de bulunmaktadır (DPT 1995). U.S Geological Survey (USGS) tarafından hazırlanan 2001 yılı endüstriyel madenler raporuna göre Türkiye % 72,2'lik bir oranla toplam rezervler sıralamasında 1. sırada yer almaktadır. Ülkemizi sırasıyla Rusya, A.B.D, Şili ve Çin izlemektedir (Anonim 2001). Ülkemizde bor yatakları Zonguldak-Mersin hattının batısında kalan bölgelerde bulunmaktadır. Etibank'ın son yıllarda yaptığı çalışmalarla ülkemizin bor rezervi yaklaşık 780 milyon tona, görünür ve muhtemel mümkün rezervlerinin toplamı ise 2.443.142.000 tona ulaşmıştır. Türkiye'de en fazla üretilen bor cevherleri kolemanit, üleksit ve tinkal'dir (Boncukcuoğlu 1993).

Çizelge 1.2. Bor minerallerinin doğadaki dağılımı (Demirhan 1993)

Bulunduğu Yer	% Ağırlık
Yer kabuğu	1.10^{-3}
Kayalar	1.10^{-4}
Topraklar	1.10^{-3}
Deniz Suyu	$1.5.10^{-2}$
Denizsel Kil	5.10^{-2}
Tuz Kaynakları	$3-20.10^{-3}$
Yanardağ atık suyu	$6-400.10^{-2}$
Petrol kaynakları	$1-60.10^{-2}$

1.2.4. Bora Maruziyet

Karasal ve sucul bitkilerde bulunan borun beslenme yoluyla biyolojik birikimi olmaz. Pek çok populasyon için en büyük bor maruziyeti besinler yoluyla gerçekleşmektedir. İnsanların günlük olarak aldığı bor miktarları ile beslenme alışkanlıkları arasında doğru orantı vardır (Naghii ve Saman 1996).

Sular, özellikle de maden suları borun alındığı önemli kaynaklar arasında bulunurlar. Almanya’da içme suları üzerinde yapılan bir araştırmada bu suların ortalama $23.1 \mu\text{g/L}$ konsantrasyonunda bor ihtiva ettikleri tespit edilmiştir (Becker vd.1997; Umwelt-Survey 1990). Bir diğer çalışmada ise kaynak sularının ortalama bor içeriklerinin 0.75 ile 4.35 mg/L arasında olabileceği rapor edilmiştir (Moore ve ESC 1997).

Amerikan populasyonları üzerinde yapılan diğer bir araştırmada ise erkek, bayan ve hamile bayanlar için ortalama günlük alınan bor miktarları sırasıyla; 1.17 , 0.96 ve 1.01 mg/gün olarak hesaplamıştır. Ayrıca, vejeteryan erkeklerin ortalama 1.47 , vejeteryan bayanların ise 1.29 mg/gün oranlarında bor aldıklarını ifade edilmiştir. Kahve ve sütün bor içerikleri düşüktür, ancak bunların sık tüketimleri günlük alınan bor miktarının % 12’sine kaynak teşkil etmektedir. (Rainey vd. 1999).

Çizelge 1.3. Bazı besinlerin bor içerikleri (Hunt vd. 1991; Anderson vd. 1994)

Bor Konsantrasyonu (µg/g)		
Besin Türü	Hunt vd. 1991	Anderson vd. 1994
Elma	2.73	2.38
Kiraz	1,47	0.92
Kuru üzüm	25	19
Fıstık	18	13,8
Ekmek	0.20	0.48
Mısır	0.31	0.92
Bal	7.2	6.07
Yumurta	≤0.015	0,12
Süt	≤0.015	0.23
Peynir	≤0.015	0.19
Sığır eti	≤0.015	<0.05

1.3.Lityummetaboratdihidrat (LTMBDH)

LTMBDH'nın katı haldeki kristal yapısı $\text{LiB}(\text{OH})_4$ şeklinde olup, sodyum metaboratın yapısıyla benzerlik göstermektedir (Block ve Perloff 1963). LTMBDH ortorombik yapıda kristallenmekte, kristal yoğunluğu 1.825 g/mL ve 36.90 °C'nin altındaki sıcaklıklarda kendi çözeltisinde lityum metaborat oktahidrat ($\text{LiBO}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) olarak kristallenmektedir. LTMBDH ile ilgili çözelti ortamında endüstriyel üretime yönelik literatürel bir çalışma gözlemlenmemiştir. Fakat uygulama alanlarına yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. LTMBDH'nın termal bozunması TG-DTA ve X-Ray cihazlarıyla incelenmiştir (Nabuyoshi ve Takahide 2006).

LTMBDH'nın üretimi LiOH ve H_3BO_3 in sulu ortamdaki reaksiyonu Li/B mol oranı 1:1 civarında tutulmasıyla üretilebilir (Bouaziz 1962). Endüstrinin birçok dalında kullanım alanı bulan LTMBDH bu kullanım alanları günden güne artmaktadır. Kullanım alanlarının bazılarını sıralayacak olursak; tekrar şarj edilebilen pillerin üretiminde (Zhang 2002), lityum iyon pilleri

ile cam ve seramik sanayinde (Appleby ve Vontobel 2008), silikat analizinde (Ingamells 1970) ve inorganik polimerlerin hazırlanmasında (Levasseur ve Pecquenard 2009) kullanılır.

1.4. Serbest Radikaller

Bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküller olan serbest radikaller diğer maddelerle hızlı bir şekilde etkileşime girmektedirler. Radikallerle reaksiyon veren moleküllerde bir elektron kaybettiği için reaktif hale gelirler. Bir radikalin diğer moleküllerle etkileşmesi araya bir antioksidan sistem girene kadar, zincirleme reaksiyon şeklinde devam etmektedir. Ateroskleroz, kanser, alerji, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, katarakt gibi birçok hastalıktan sorumlu oldukları bildirilmiştir (Akkuş 1995; Aydılek ve Aksakal 2003). Organizmalarda birçok tipte serbest radikal oluşabilir, ancak bunlar içerisinde serbest oksijen radikalleri en yaygın olanlarıdır (Bay 2001; Baykal ve Kocabalkan 2000).

Oksijen molekülü, elektron alıcısı olarak aerob organizmalar gereklidir. Aerobik organizmalardaki ATP sentezinin büyük bir kısmı mitokondriyal elektron transport zincirinde, oksijenin su oluşturmak üzere indirgenmesiyle gerçekleşir. Lakin bu süreçte oksijenin % 1-3'ü tam olarak suya dönüşemez. Sonuç olarak ara ürün olarak reaktif oksijen türleri (ROT) ve bunlarında bazı reaksiyonları sonucunda ROT'lar oluşur (Cheeseman ve Slater 1993). Reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri normal hücrel metabolizma ürünleridir. Hem zararlı hem de yararlı bu radikallerin biyolojik sistemde ikili rol oynadıkları düşünülmektedir. Hücrenin normal fonksiyonları için gerekli en önemli moleküller olan oksijen ve nitrojenler, iç ve dış etmenlere bağlı olarak hücreye zarar veren serbest radikallere dönüşebilirler. Bu zararlı etkilerine oksidatif stres ve nitrozatif stres denilmektedir (Valko vd. 2007).

1.4.1. Serbest Radikallerin Biyokimyası

1.4.1.1. Süperoksit Radikali

Hücrenin metabolik fonksiyonları esnasında veya patolojik bir durumda, oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle meydana gelir. Moleküler oksijenin metabolizmasının ilk ara ürünüdür. Bütün oksidasyon reaksiyonları sırasında ve fagositik etkinlik sırasında oluşur. Ancak asıl olarak mitokondrideki enerji metabolizması sırasında NADH dehidrojenaz ve CoQ gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının gerçekleşmesiyle oluşur. Hidroksil radikali'ne (OH $\cdot$) göre daha az reaktif olmasına rağmen DNA'ya zarar verebilmektedir. NO ile reaksiyona

girerek peroksinitrit radikallerinin oluşmasını ve Haber-Weiss reaksiyonu ile OH[·] in oluşmasını sağlar (Valko vd. 2006; Shackelford vd 2000; Hamilton vd. 1997).

1.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hücre içindeki birçok reaksiyon tarafından oksijen molekülünün iki elektron alarak indirgenmesiyle hidrojen peroksit radikali oluşur. Makrofajların aktiviteleri ve tiroit hormonunun biyosentezi gibi birçok metabolik fonksiyonda rol oynayan H₂O₂, özellikle mitokondride oksidatif elektron taşınması esnasında üretilir. Ayrıca hücrelerde çok düşük miktarlarda da bulunur. Radikal olmamasına rağmen okside edici olan H₂O₂, NO ile reaksiyona girerek OH ve peroksinitritlerin oluşmasını sağlar. Demir, bakır gibi geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu aracılığıyla OH radikalinin oluşmasını sağlar. H₂O₂, katalaz ve peroksidazlar tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir (Shackelford vd. 2000; Jensen 2003).

1.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH[·]) :

Oksijen radikalleri içinde en reaktif olan OH[·]'ın yüzden fazla şekilde DNA modifikasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. OH[·] radikali, temel olarak üç mekanizmayla üretilir:

- 1) Suyun dekompozisyonuna neden olan iyonlaştırıcı radyasyon sonucu
- 2) Alkilhidroperoksitlerin fotolitik dekompozisyonu
- 3) Fenton reaksiyonuna göre, metallerin katalizliğinde H₂O₂'in yıkımı ile oluşur (Hamilton vd. 1997; Shackelford vd. 2000).

1.4.1.4. Peroksil Radikali (ROO[·]) :

Peroksil radikali, hidroperoksil radikalının konjuge asidi yani dioksil radikalidir. Lipit peroksidasyonunu başlatan peroksil radikali, proteinlerde modifikasyonlara neden olur. O₂⁻ ile birlikte sinerjistik etki oluşturarak DNA'da hasara neden olur (Bergendi vd. 1999; Valko vd. 2006; Sorg 2004).

1.4.2. Serbest Radikallerin Hücresel Hasarı

1.4.2.1. Nükleikasitler Üzerine Etkileri

ROT'ların fazla miktarda meydana gelmesi DNA yapısında değişikliklere sebebiyet verir. OH[•] radikali, purin ve pirimidin bazlarında hasara neden olarak zincir kırılmalarını meydana getirir. Genetik materyallerin sürekli olarak modifiye edilmesi sonucunda karsinogenezis, yaşlanma ve mutajenez meydana gelir (Valko vd. 2007; Kasprzak 2002).

1.4.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinlerin OH[•] radikali ve diğer radikaller ile kovalent modifikasyonlara uğramasıyla gerçekleşir. Birden fazla mekanizmanın protein oksidasyonuna sebep olduğu bilinmektedir. ROT'lar proteinler arası çapraz bağlar meydana getirerek oksidasyona sebep olurlar. Geçiş metalleri, serbest aminoasitler ile protein yapısındaki aminoasit dizilerinin oksidatif reaksiyonlarını destekleyerek proteinlerin oksidasyonuna sebep olurlar. Peroksinitrit radikali de proteinlerin okside olmasına neden olur. Yaşlanma, iskemi-reperfüzyon hasarı, Alzheimer hastalığı, Parkinson, ateroskleroz, karaciğer sirozu ve kanserin protein oksidasyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (Valko vd. 2006; Kasprzak 2002).

1.4.2.3. Lipitler Üzerine Etkileri

Çoklu doymamış yağ asitlerinin yan zinciri veya metilen karbonundan bir radikal ile etkileşimi sonucunda bir hidrojen atomunun çıkarılması LPO olarak tanımlanmaktadır. LPO'nun zincirleme oluşan reaksiyonları üç kısımda meydana gelir.

1- İlk basamakta OH[•] radikali, doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen atomu ayırarak LPO'yu başlatır.

2- İlerleme basamağında, lipit radikali oksijen molekülüyle hızla reaksiyon vererek lipit peroksilleri meydana getirir. Sonrasında peroksil radikalleri diğer lipit molekülleri ile etkileşerek lipit hidroperoksitleri meydana getirir.

3- LPO, antioksidanların zincir kırıcı etkisi veya iki lipit peroksil radikalinin etkileşimi sonucunda keton ve alkol ürünlerin oluşumu ile sonlanır (Valko vd. 2006).

LPO, hücre zarının bozulması, iyon geçirgenliğinin artması ve birlikte membran akışkanlığının bozulmasına sebep olur. Bütün bu reaksiyonlar hücrenin ölümüne sebep olur.

Hücrede oluşan oksidatif ve nitrozatif hasar, daha sonra doku ve organlarda yapısal ve fonksiyonel aksaklıklara sebebiyet vererek çeşitli patolojik sonuçlara neden olur. Bunlar arasında; kanser, diyabet, iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, otoimmün hastalıklar, oftalmik patolojiler ve solunum yolu hastalıkları sayılabilir (Valko vd. 2007).

1.5. Antioksidanlar

ROT'ların sebep olduğu oksidatif reaksiyonları önleyen, serbest radikalleri yakalayan ve stabilize edebilen maddelere “antioksidan” denir (Elliot 1999). Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve katalaz gibi enzimler ROT'ları ortamdan temizleme özelliğine sahiptir (Diplock 1998).

1.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

$O_2^{\cdot-}$ radikaline karşı koruyucu olan enzimlerin en önemlisi SOD'tur. SOD enzim ailesi, $O_2^{\cdot-}$ 'in fazlasını detoksifiye etmek için kullandığı kofaktörlerine göre adlandırılır. Metal içerdiği için metalloenzim olarak tanımlanan SOD, Cu/Zn-SOD dimerik yapıdadır ve sitozolde bulunur. SOD'un iki alt ünitesine Cu ve Zn bağlanır. Mn-SOD, ilk defa Fridovich tarafından bulunmuştur. Daha çok mitokondride bulunur ve tetramerik yapıdadır. Hücre dışı SOD, damar düz kas hücrelerinde üretilir ve hücre dışına salınır (Bergendi vd. 1999; Culotta vd. 2006).

1.5.2. Katalaz (CAT)

Bitkilerde, hayvanlarda ve aerobik bakterilerde bulunan bir enzim olan katalaz, hücrede daha çok peroksisomlarda bulunur. H_2O_2 'in su ve moleküler oksijene yıkılmasını katalizleyen CAT, tüm enzimler içinde en büyük reaksiyon hızına sahip olanıdır. Bir molekül CAT, bir dakikada 6 milyon hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene dönüştürebilir. Eritrositlerde ve karaciğerde yüksek aktiviteye sahiptir (Valko vd. 2007; Szaleczky vd. 1999).

1.5.3. Glutatyon (GSH)

Glutatyon, hücre içi tiyol antioksidanların en önemlisidir. Glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden sentezlenen bir tripeptit olan glutatyon, hücre içinde yoğunluklu olarak sitozolde, mitokondride ve çekirdekte bulunur. İndirgenmiş formu redükte glutatyondur ve GSH

şeklinde belirtilir. Glutatyonun yükseltgenmiş yani oksitlenmiş formu da glutatyon disülfittir ve GSSG şeklinde ifade edilir. Glutatyon, oksidatif hasar durumunda DNA onarımı ve ekspresyonu için gerekli protein sülfidrilleri ile diğer proteinlerin sülfidrillerini redükte formda tutarak redoks dengesini gerçekleştirir. OH[•] radikalini ve singlet oksijeni doğrudan süpürür. GPx'ın katalitik etkisiyle lipid peroksitleri ve hidrojen peroksitleri detoksifiye eder. Yine diazottrioksit ve peroksinitriti detoksifiye eder. Antioksidan etkisi gösteren vitaminlerin yenilenmesini sağlar (Valko vd. 2006).

1.5.4 Malondialdehit (MDA)

MDA, lipid peroksidasyonunun bir biyobelirteci olarak kabul edilir (Zahir vd. 1999). MDA, hücre zarının iyon geçirgenliğini etkileyerek membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına neden olarak iyon geçirgenliğini olumsuz etkiler. MDA böylelikle DNA'nın ile reaksiyona girebilir ve mutajenik etki gösterir (Kalender vd. 2002; Porter 1984).

2.ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Akut Cd maruziyetinin hücreler üzerindeki ilk toksisitesinin ROT üretimini artırarak DNA hasarı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu şeklinde geliştiği bilinmektedir, ancak antioksidan enzimler üzerindeki etkisi yeterince aydınlatılamamıştır (Eybl vd. 2004; Casalino vd 2002; Ognjanovic vd. 2006). Sıçanlar ile yapılan bir çalışmada 3mg/kg Cd 21 gün boyunca uygulanmış ve karaciğer dokusunda; glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı gözlenmiş ve Cd'un oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir (Pari ve Shagirtha 2010).

Yapılan diğer bir çalışmada CdCl₂ uygulanan sıçanlarda, antioksidan enzimlerden olan SOD ve GSH-Px düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir şekilde azaldığı görülmüştür. Ayrıca önemli bir parametre olarak kullanılan MDA miktarlarında da, kadmiyum klorür uygulanan grupta yine istatistiki olarak önemli bir artış bildirilmiştir (Karaca vd. 2014).

Değişik doz ve sürelerde uygulanan Cd'la GSH düzeylerinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (El-Sharakly vd. 2007; Pari ve Murugavel 2005). Bunun yanında yapılan bir çalışmada Cd bütün dokularda GSH düzeylerini anlamlı oranda arttırdığı ifade edilmiştir. Bunun nedeni Cd'un GSH üzerindeki farklı etkilerinin, maruz kalınan doz ve süreyle yakından ilgili olduğunu gösterdiği belirtilmektedir. Uzun süreli ve yüksek dozlardaki maruziyetlerde organizmanın GSH deposu tükendiği ve düzeyinin azaldığı ifade edilmiştir. Akut Cd toksisitesini takiben gelişen GSH düzeylerindeki değişikliğin henüz yeterince aydınlatılamamasına rağmen bulgulara görülen GSH düzeylerindeki artışın, Cd'un neden olduğu oksidatif hasara karşı, organizmanın akut bir yanıtı olabileceği düşünülmektedir (Göktaş 2007).

Bir metalloenzim olan SOD, O₂⁻'i detoksifiye ederek, hücreleri serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasara karşı korur. Cd'un SOD'da bulunan metaller olan bakır, çinko veya manganla yer değiştirerek enzimi inhibe ettiği ya da doğrudan enzimle etkileşip proteinin yapısını bozduğu düşünülmekte ise de SOD üzerine olan etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalara göre akut Cd maruziyeti, sıçanlarda doku SOD aktivitesini azaltmaktadır (Yalın vd. 2006; Casalino vd. 2002).

Ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada Cd uygulamasına maruz bırakılan deneklerde oksidatif strese bağlı gelişen böbrek hasarının kuersetin uygulamasıyla önlenilebileceği bildirilmiştir (Morales vd. 2006). Yeşil çay ekstresinin CdCl₂ (kadmiyum klorür) uygulamasına maruz bırakılan ratlarda testislerinde meydana gelen oksidatif hasarı ve hücrel apoptozisi engellediği saptanmıştır (Heba vd. 2016). Bir başka çalışmada ise Cd uygulanan ratlarda

meydana gelen oksidatif stres ve karaciğer hasarına karşı selenyumun antioksidan enzim düzeylerini artırarak iyileştirici etki gösterdiği bildirilmiştir (Mohamed vd. 2015).

Ağır metallere bağlı oksidatif stresi önlemede bor bileşiklerinin çok etkili olduğu ve bu bileşiklerin antioksidan etki gösterdiğini belirten çalışmalar literatürde mevcuttur (Geyikoğlu ve Türkez 2008). Yapılan bir çalışmada borun arseniğe bağlı lipidperoksidasyonu oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (Küçükkurt vd. 2015). Aynı zamanda arseniğin dokulardaki hücresel hasarına karşı borun antioksidan savunma sistemi aktivitesini arttırarak koruyucu bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Arseniğin önemli bir oksidan olduğu ve serbest radikal oluşumunu arttırdığının gösterildiği çalışmada MDA seviyesinde önemli oranda artış saptanmıştır (Küçükkurt vd. 2015). Aynı çalışmada kan, karaciğer ve böbrek dokularında tedavi amaçlı uygulanan bor GSH seviyelerini arttırmış, arsenik ise bu seviyeyi düşürmüştür. Bu durum arseniğe bağlı oksidatif strese karşı borun direkt olarak lipidperoksidasyonunu inhibe ettiği ve GSH seviyelerini arttırdığı belirtilmiştir. Çalışmada SOD ve CAT enzimlerinin arseniğin sebep olduğu oksidan durumu dengelediği rapor edilmiştir (Küçükkurt vd. 2015). *In vitro* yapılan bir çalışmada ise uleksitin (bir bor bileşiği) arsenik toksisitesine karşı etkili bir koruma gösterdiği belirtilmiştir (Türkez vd. 2012). Yine aynı çalışmada, borik asit, uleksit, ve boraksın Cd toksisitesine, borik asitin ise civa (Hg) toksisitesine karşı koruyucu etki gösterdikleri belirtilmiştir.

Bir başka *in vitro* çalışmada ise vanadyumtetraoksit (5, 10 ve 20 mg/l) uygulanan insan kan kültürlerinde vanadyumun total antioksidan kapasite üzerine gösterdiği olumsuz etkilerin borik asit ve boraks (5 ve 10 mg/l) uygulamaları sonucunda iyileştirildiği bildirilmiştir. Bunun yanında vanadyum kaynaklı genotoksitenin bertaraf edilmesinde bor bileşiklerinin güvenli bir şekilde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Geyikoğlu ve Türkez 2008).

Türkez (2008) tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise titanyumdioksit uygulanan insan kan kültürlerinde titanyumdioksitin (TiO₂) sebep olduğu genotoksitenin borik asit ve boraks uygulamaları ile önlenebileceği bildirilmiştir. Diğer bir ağır metal olan aliminyum toksitesine karşı yapılan çalışmada da boraksın antioksidan etki gösterdiği açıklanmıştır (Türkez vd. 2013).

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 MATERYAL

Yapılan araştırmada, 200–220 gr canlı ağırlığa sahip, 20 adet Wistar Albino ırkı, erkek, 8 haftalık ratlar kullanıldı. Ratlar Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) rat üretim ünitesinden temin edildi ve denemeye alınmadan önce ortama adaptasyonlarının sağlanması amacıyla bir hafta süreyle bekletildiler. Ratlara adaptasyon süresince pelet yem ve su adlibitum beslenmeye tabi tutuldular. Çalışmada Cd kaynağı olarak $\text{CdCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Kadmiyumklorürpentahidrat, CAS NO: 7790-78-5, Sigma), lityum borat (LTB) kaynağı olarak lityummetaboratdihidrat kullanıldı. Lityummetaboratdihidrat daha önceki bir çalışmamızda sentezlendi (Çelikezen vd. 2016).

Denemeye alınacak hayvanlar her grupta n=5 adet olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldı.

Grup I: Kontrol grubuna standart pelet yem, içme suyu ve intraperitoneal (İ.P.) olarak serum fizyolojik (SF) verildi.

Grup II: Cd 0.025 mmol/kg olacak şekilde İ.P. olarak tek doz verildi (Göktaş 2007).

Grup III: LTB 15 mg/kg/gün oral yolla 5 gün boyunca verildi.

Grup IV: LTB 15 mg/kg/gün oral yolla 5 gün süreyle verildi ve Cd 0.025 mmol/kg İ.P. olarak 5. gün uygulandı.

Tüm maddeler SF içinde çözülerek hazırlandı. Grup II'ye 5 gün boyunca SF uygulandı, 5. Gün SF uygulamasından 1 saat sonra Cd İ.P. olarak uygulandı. Grup IV'e ise LTB 5 gün süre ile 15 mg/kg/gün oral olarak uygulandı 5. gün LTB uygulamasından 1 saat sonra da Cd 0.025 mmol/kg/ip olarak uygulandı. Son uygulamadan 24 saat sonra deney dokular ve kan örnekleri alınmak üzere sonlandırıldı. 6. günde ratlardan kan örnekleri alındı.

Araştırmada kullanılan tüm sıçanlar 6. gün sonunda ketamin ile anestezi edilerek kalplerinden kanları alındıktan sonra sonra dekapite edildi. Alınan kan numunelerinden GSH, MDA, SOD, CAT, Fe, Ca, Mg ve K düzeyleri aşağıda belirtilen yöntemlerle araştırıldı. Sunulan çalışma Bitlis Eren Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BEBAP) tarafından 2014.16 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

3.2 YÖNTEM

3.2.1 Redükte Glutasyon (GSH) Tayini

Deneyin Yapılışı:

EDTA'lı kan örneklerinin distile suyla oluşturulan hemolizinde, sülfidril (SH) taşımayan tüm proteinler çöktürücü (presipitasyon) çözelti ile çöktürülerek elde edilen berrak sıvıda sülfidril gruplarının DTNB (5',5'-(2-ditiobis nitrobenzoik asit) ile etkileşimi sonucunda meydana gelen sarı rengin spektrofotometrik ölçümü ile GSH düzeyleri belirlendi. EDTA'lı örneklerde GSH düzeyleri ölçümü 24 saat içerisinde Perkin Elmer UV/Vis Spektrofotometre kullanılarak 412 nm dalga boyunda absorbanları okunarak gerçekleştirildi (Beutler vd. 1963; Rizzi vd. 1998).

Kullanılan Çözeltiler:

1. Fosfat çözeltisi: 0.3 molar disodyum fosfat çözeltisi çözücü olarak distile su kullanarak hazırlandı.
2. DTNB (Ellman's ayırıcı): 40 mg DTNB ve % 1 sodyum sitrat, 100 ml distile su kullanılarak çözelti hazırlandı.
3. Presipitasyon (Çöktürücü) Çözeltisi: 1.67 gr metafosforik asit, 0.2 gr EDTA, 30 gr NaCl 100 ml distile suda çözünerek hazırlandı.

Deneyin yapılışı:

Kan numunelerinden (EDTA'lı) 200 µl alınarak, üzerine 1.8 ml distile su bırakıldı ve hemoliz oluşturuldu. Presipitasyon ayırıcından 3 ml hemolizata eklenerek 5 dakika bekletildikten sonra karışım süzgeç kâğıdı kullanılarak süzüldü. Oluşan süpernatanttan 2 ml alındı ve farklı deney tüplerine aktarıldıktan sonra üzerine 8 ml fosfat çözeltisi ile 1 ml DTNB çözeltisi eklendi. Blank solusyonu için 2 ml presipitasyon çözeltisi (3 hacim presipitasyon ayırıcı+ 2 hacim distile su), 8 ml fosfat çözeltisi ve 1 ml DTNB solusyonu kullanıldı. Standart olarak, 40 mg GSH standardı distile su ile hazırlandı. 412 nm'de (Perkin Elmer UV/Vis) blanka karşı standart numunelerin absorbanları saptandı ve sonuçlar mg/dl tüm kan cinsinden hesaplandı.

3.2.2 Malondialdehit (MDA) Tayini

Yağ asitlerinin, serbest radikaller ile etkileşimi ile meydana gelen MDA miktarı, tiobarbitirik asit (TBA) ile renkli forma dönüşmesinden faydalanılarak spektrofotometrik olarak belirlenir (Gutteridge 1995; Sushil vd. 1989).

Deneyin yapılışı:

Deney tüpüne tüm kandan 200 ml alınarak üzerine 800 ml fosfat tamponu, 25 ml BHT ve 500 ml % 30'luk TCA eklendi. Deney tüpleri vortekste karıştırıldıktan sonra 2 saat süresince -20 °C'de buzda bekletildi. Daha sonra 15 dk 2000 rpm'de santrüfjüldü. Süpernatantın 1 ml'si alınarak farklı tüplere eklendi. Daha sonra üzerine 75 ml EDTA ve 250 ml TBA bırakıldı. Tüpler karıştırılarak 15 dk sıcak su banyosunda (90 °C'de) bekletildi. Sonra oda sıcaklığına getirilerek 532 ve 600 nm'de uv/vis spektrofotometre kullanılarak alınan absorbansları kaydedildi. Eritrositler üzerinde yapılan incelemede 600 nm'deki absorbanslar 532 nm'de alınan absorbanslardan çıkartılarak hemoglobindeki MDA düzeyleri bertaraf edildi. Eritrosit MDA seviyeleri, MDA-TBA karışımının ekstinksiyon katsayısında (64, 7636) faydalanılarak belirlendi.

Hesaplama → $A = a.b.c$

A= absorbans, a= ekstinksiyon katsayısı, b= ışık yolu, c= konsantrasyon (Abs.532 – Abs 600) × 64.7636 = MDA nmol/ml.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. EDTA çözeltisi (0.1 M): 37.224 gr EDTA- $\text{Na}_2\text{H}_2\text{O}$ 1 lt distile suda çözünerek hazırlandı.
2. BHT çözeltisi (%88): 0.220 gr BHT e 25 ml saf alkol kullanılarak hazırlandı.
3. NaOH çözeltisi (0.05 N): 2 gr NaOH 1 lt distile suda çözöldüröldü.
4. TBA çözeltisi (% 1): 1 gr TBA 100 ml'ye 0.05 N NaOH ile tamamlandı
5. TCA (% 30): 30 gr TCA 100 ml distile suda çözöünerek hazırlandı.
6. Fosfat Tamponu: 8,1 gr NaCl, 2.302 gr Na_2HPO_4 , 0.194 gr NaH_2PO_4 1 lt'ye tamamlandı ve pH'sı 4,7'ye ayarlandı.

3.2.3 SOD ve CAT Tayini

SOD ve CAT tayinleri Cayman Catalase Assay Kit (Seri No: 707002) ve SOD Assay Kit (Seri No: 706002) ticari kitleri kullanılarak yapıldı.

3.2.4. Fe, Ca, Mg ve K Düzeylerinin Tayini

Fe, Ca, Mg, K düzeyleri ticari kitler kullanılarak biyokimya otonalizatöründe gerçekleştirildi.

Kullanılan Cihazlar

Perkin Elmer UV/Vis, Spektrofotometre, Santrifuj (Sigma), Vorteks, Hassas Terazi (Mettler Toledo), Isolab, Sıcak Su Banyosu (Memmert WNE 10), Micro Elisa Plate Okuyucu (Biyotek), Derin Dondurucu (Beko), Watman Süzgeç Kâğıdı No.42.

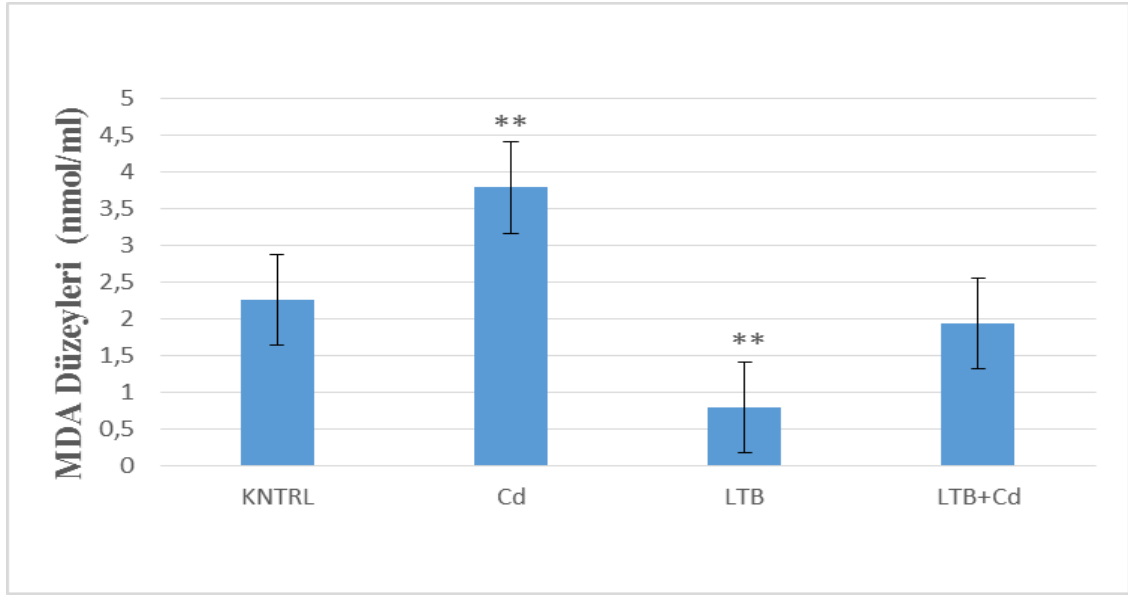
Kullanılan Kimyasal Maddeler

$\text{CdCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Kadmiyum klorür pentahidrat, CAS No: 7790-78-5, Sigma), redükte glutatyon (GSH, Sigma), metafosforik asit (Sigma), tiyobarbitürik asit (TBA, Sigma), 5-5'-Ditiobis (2-nitrobenzoik asit, DTNB, Sigma), 2,6-ditert-butyl-4-methylophenol (BHT, Sigma), Triklor asetik asit (TCA, Sigma), Sodyum klorür (Sigma), Sodyum hidroksit (NaOH, Sigma), Etilen daimin tetra asetik asit (EDTA, Sigma), Hidroklorik asit (%37 HCL, Sigma).

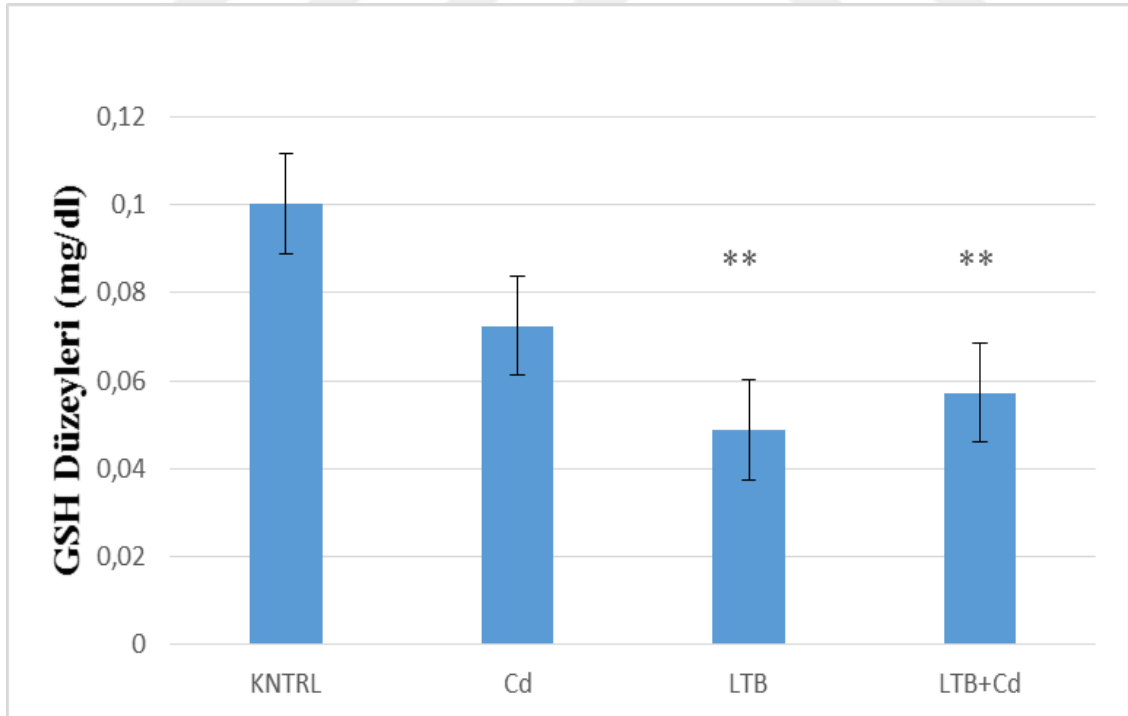
3.2.5. İstatiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics Version 20 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

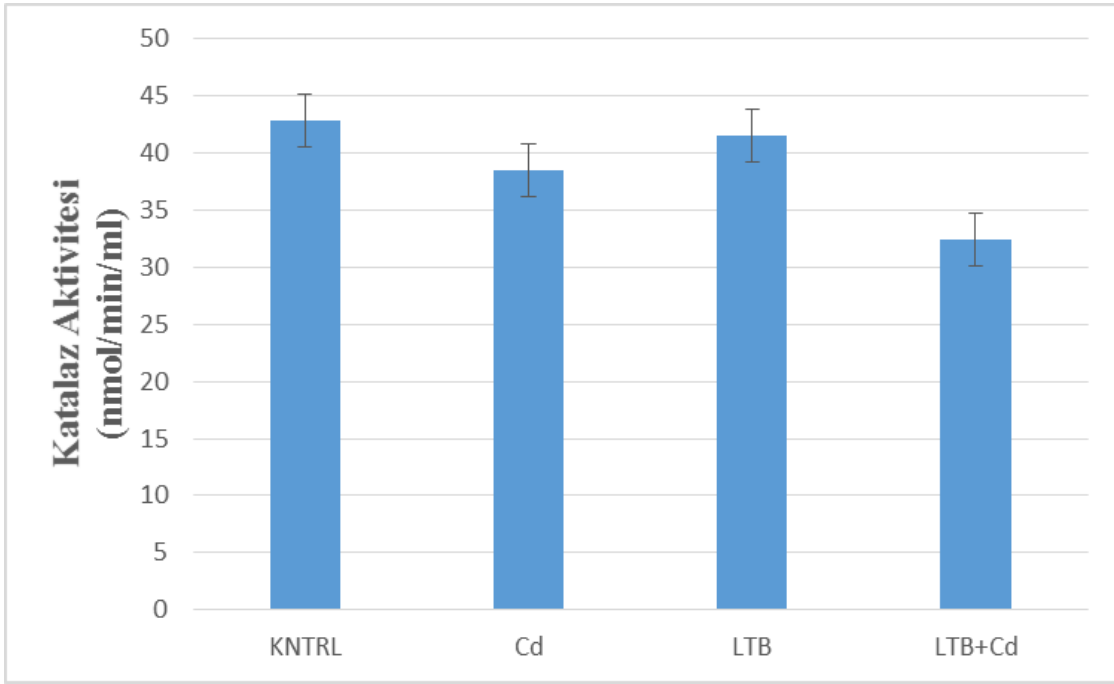
4. BULGULAR



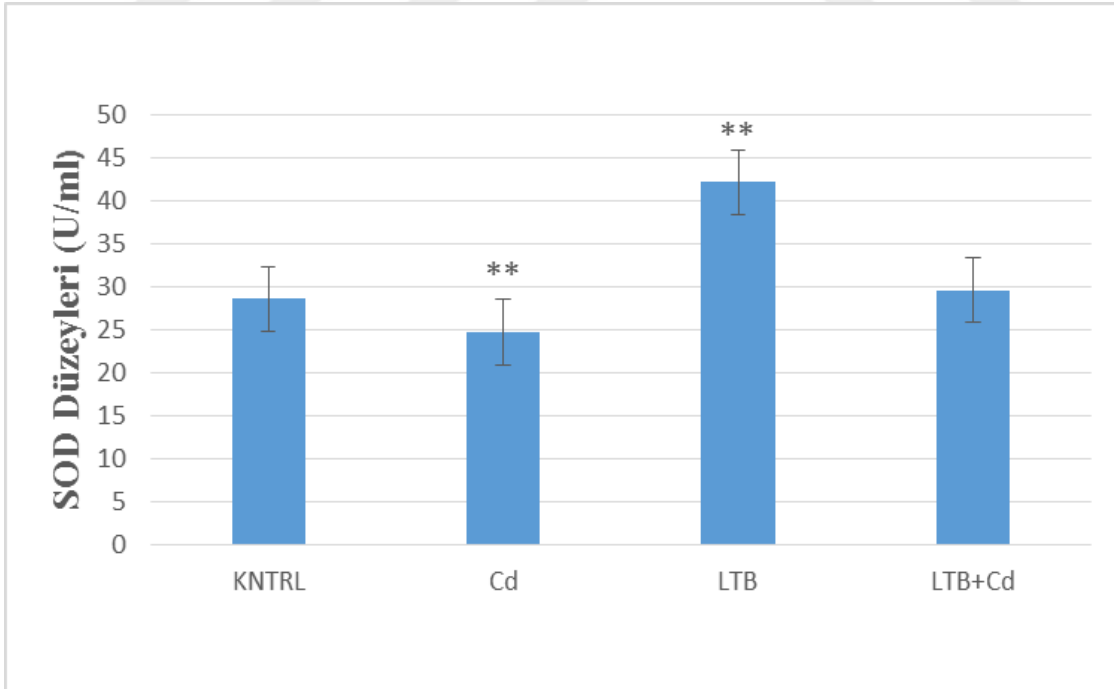
Şekil 4.1. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum MDA düzeyleri (**p<0.05)



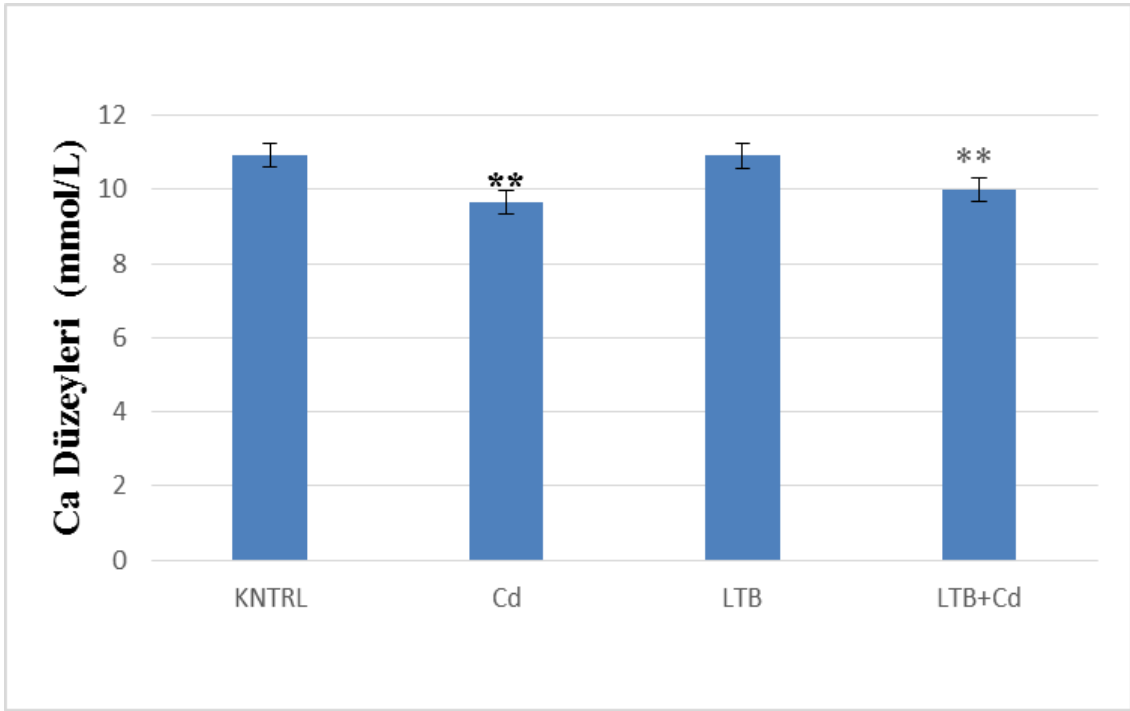
Şekil 4.2. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum GSH düzeyleri (**p<0.05)



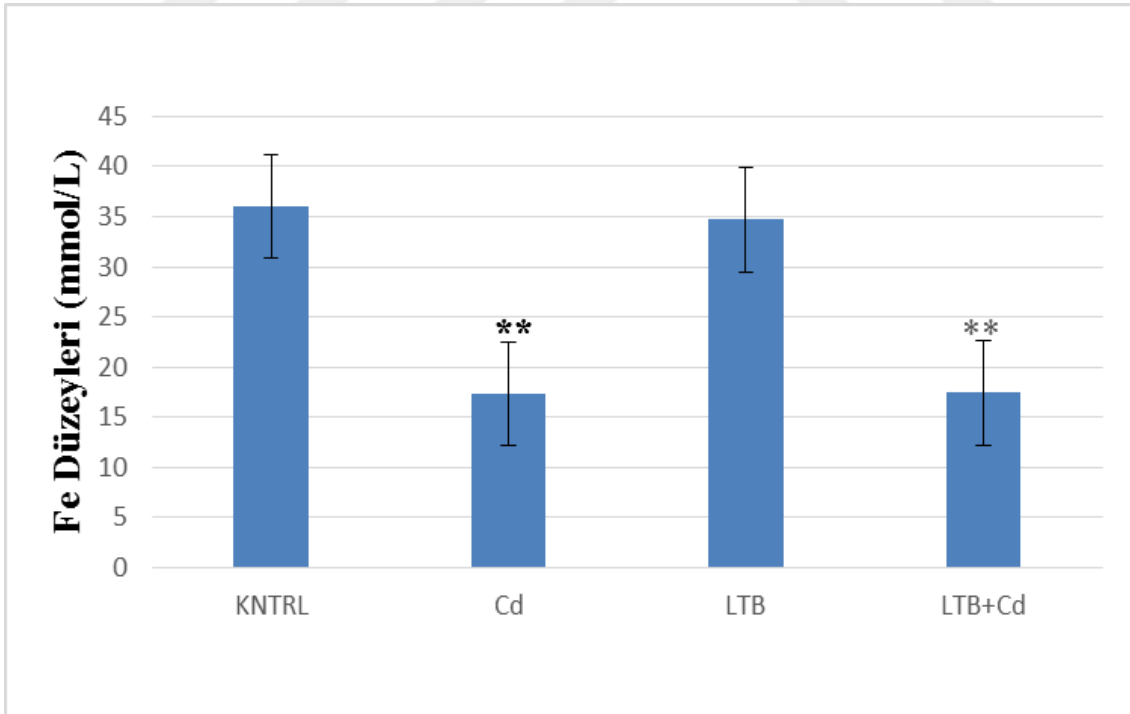
Şekil 4.3. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum CAT düzeyleri



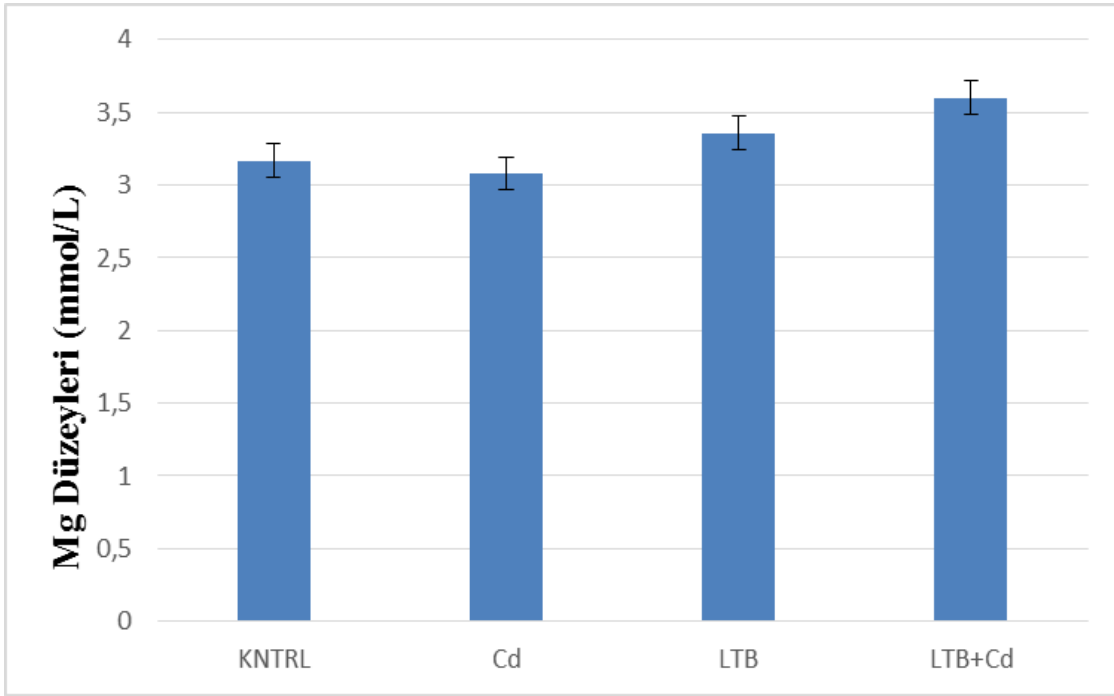
Şekil 4.4. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum SOD düzeyleri (**p<0.05)



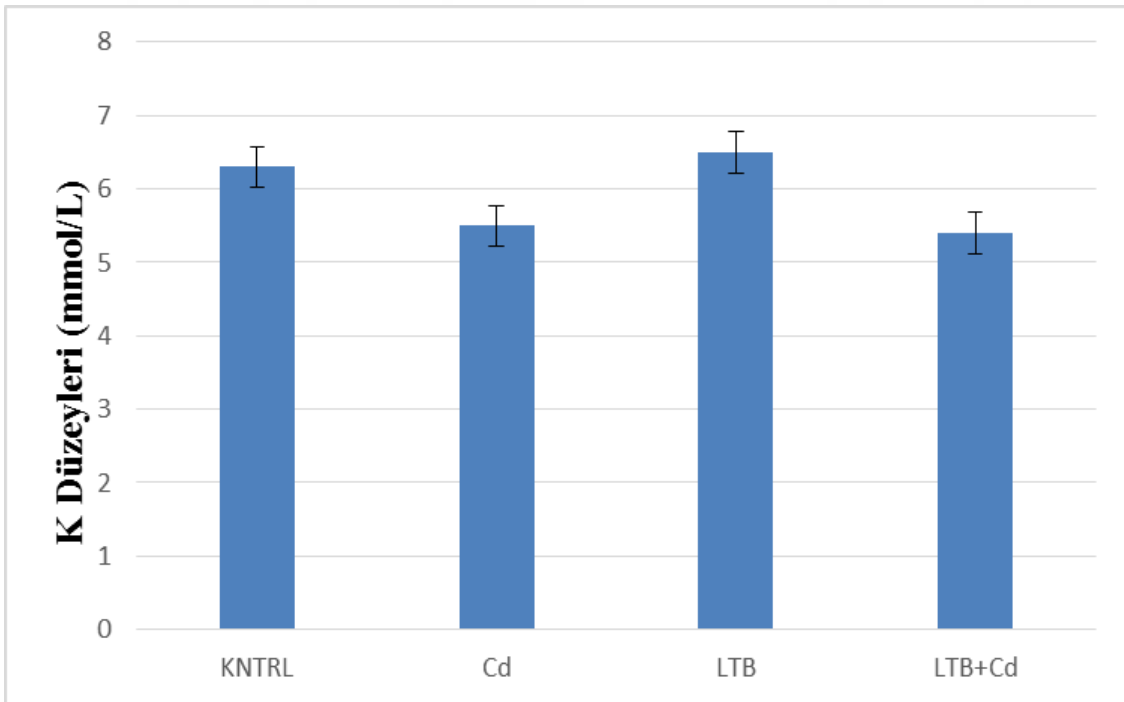
Şekil 4.5. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum Ca düzeyleri (**p<0.05)



Şekil 4.6. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum Fe düzeyleri (**p<0.05)



Şekil 4.7. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum Mg düzeyleri



Şekil 4.8. Cd, LTB, Cd ve LTB uygulanan ratların serum K düzeyleri

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Cd süperoksit ve nitrik oksidin de bulunduğu birçok serbest radikalın oluşumuna sebep olur ve hücre zarındaki komponentlerin peroksidasyonuna, DNA hasarına ve protein oksidasyonuna sebebiyet verir. Membran lipidlerinin oksidasyonu sonucu membran yapısı polimerizasyona uğrar ve çapraz bağlarla bozulmasına neden olur. Mitokondri membranındaki hasar, Cd'un mitokondriden hücre içerisine salınmasına neden olur. Bu şekilde DNA hasarı, apoptoz ve nekroza yol açan kaspaz-3 aktivasyonu gerçekleşir (Bridges ve Zalups 2005; Waisberg vd. 2003; Bertin ve Averbeck 2006). Cd'nun DNA zincir kırıkları oluşturarak ve DNA onarım mekanizmalarını etkileyerek, oksidatif DNA hasarı, LPO, apoptoz gibi dolaylı ve direkt genotoksik etkiye neden olduğu bunun yanında Cd maruziyetinin mutajenik ve karsinojenik olabileceği bildirilmiştir (Mourón vd. 2001).

Yapılan çalışmalarda, borun insan ve hayvanlar için gerekli olduğu ve makromineral metabolizması, D vitamini metabolizması, endokrin fonksiyonlar (kalsitonin, östrojen, insulin, troid hormonları) görme olayında, kemik metabolizmasında ve immun fonksiyonlarda rol oynadığı rapor edilmiştir (Nielsen vd. 1987; Hunt ve Herbel 1993). Bunun yanında, glikoz ve triaçilgliseroller gibi enerji substratları yanında aminoasit ve protein gibi azot içeren maddeler üzerine etkisinin bulunduğu 1981'den bu yana yapılan araştırmalarla saptanmıştır (Rainey vd. 1999; Hegsted vd. 1991; Nielsen 2000). Buna ek olarak, bor bileşiklerinin antioksidan etki gösterdikleri literatürde bildirilmiştir (Çelikezen vd. 2014a, 2014b, 2015, 2016, Çelikezen 2016). Borun biyokimyasal fonksiyonu tam bilinmese de hücre zarının yapısı ve fonksiyonu üzerinde özel bir etki oluşturan dolaylı bir proton vericisi olarak görev yapabileceği belirtilmiştir (Barr vd. 1996).

Sunulan çalışmada Cd uygulanan ratlarda MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre artış gösterdiği ve bu artışların istatistiki olarak önem gösterdiği ($p<0.05$) belirlendi. LTB uygulanan grupta ise MDA seviyesinin kontrol grubuna göre azalma gösterdiği ve bu azalmanın da istatistiki olarak önemli olduğu ($p<0,05$) tespit edildi. LTB + Cd uygulanan gruptaki MDA düzeyleri de kontrol ve Cd uygulanan gruplara göre düşüş gösterdi (Şekil.1). Elde edilen sonuçlar LTB'nin MDA oluşumunu engellediğini göstermektedir. Çalışma sonuçlarına paralel olarak yapılan bir araştırmada, boraks (100 mg/kg) uygulanan ratlarda MDA seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (İnce vd. 2010). Bir diğer çalışmada çeşitli dozlarda borik asit uygulanan ratlarda, 40 mg borik asit içeren diyetle beslenen grupta MDA düzeylerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (Quianqian vd. 2014). Yakın zamanda

yapılan bir araştırmada ise boraks uygulanan ratlarda MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiki olarak önemli miktarda azalma gösterdiği bildirilmiştir ( elikezen 2016).

Glutasyon gibi serbest radikal süpürücülerin tiyol gruplarına bağlanan Cd'un, CAT, SOD ve GSHPx gibi antioksidan enzimleri baskıladığı bildirilmiştir (Leonard vd. 2004). Yapılan  alışmada Cd, LTB ve LTB + Cd uygulanan gruplarda GSH seviyelerinin kontrol grubuna göre azalma gösterdiği saptandı. Cd uygulanan gruptaki azalmalar istatistiki olarak bir önem arzetmedi. LTB ile LTB + Cd uygulanan gruptaki azalmalar ise istatistiki olarak $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu. Elde edilen sonuçlara benzer olarak yakın zamanda yapılan bir çalışmada boraks uygulanan ratlarda GSH düzeylerinin azalma gösterdiği belirtilmiştir ( elikezen 2016). Bunun yanında, yapılan bir araştırmada farklı dozlarda (40, 80 ve 160 mg/l) borik asit uygulanan ratlarda GSH-Px seviyelerinde azalmalar saptanmıştır (Quianqian vd. 2014).

Yapılan araştırmada, Cd uygulanan grupta CAT seviyeleri azalma gösterdi fakat bu azalmalar istatistiki olarak anlam ifade etmedi. LTB uygulanan grupta da katalaz seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olmayan düşüşler gösterdi. LTB + Cd uygulanan grupta ise katalaz seviyeleri diğer tüm gruplara göre azalış gösterdi. CAT seviyelerindeki bu düşüşler istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Elde edilen sonuçlara uygun olarak, çelikezen (2016) tarafından yapılan bir araştırmada boraks uygulanan ratların serum CAT seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir. Benzer olarak, Türkez (2007) tarafından yapılan bir çalışmada sırasıyla 100 mg/L ve 80 mg/L borik asit ve boraks uygulamasının CAT seviyelerinde ($P < 0.1$) düzeyinde negatif etki gösterdikleri bildirilmiştir.

Yapılan  alışmada Cd uygulanan grupta SOD seviyelerinin kontrol grubuna oranla istatistiki olarak önemli seviyede $p < 0.05$ azaldığı gözlendi. LTB uygulanan grupta ise SOD seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde artış belirlendi ($p < 0.05$). Bunun yanında yapılan bir çalışmada cAMP seviyelerindeki artışların antioksidan enzim aktivitelerini destekleyebildiği rapor edilmiştir (Sugino vd. 2002). Yapılan araştırmada, SOD seviyelerindeki artışlar LTB'in SOD'un yapısında yer alan Mn, Cu veya Zn ile etkileşiminden kaynaklanmış olabileceği gibi LTB'nin cAMP birikimini artırmasından da kaynaklanmış olabilir. LTB + Cd uygulanan grupta ise SOD seviyeleri kontrol grubuna göre azalma göstermiş olsa dahi yalnızca Cd uygulanan gruptaki SOD seviyeleri ile kıyaslandığında daha yüksek bulundu. Elde edilen sonuçlara paralel olarak yapılan bir araştırmada; sırasıyla 40, 160, 320 ve 640 mg/L dozlarda borik asit uygulamasının ratlarda SOD düzeylerinde yükselişe sebep olduğu belirtilmiştir (Quianqian vd. 2014). Bir başka çalışmada ise 100 mg/kg bor uygulanan ratların eritrosit SOD düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği rapor edilmiştir (Küçükkurt vd. 2015). Benzer olarak 100 mg/kg

boraks uygulanan ratlarda SOD düzeylerinde artış gözlemlendi fakat bu artışların istatistiki olarak anlam ifade etmediği bildirilmiştir (Çelikezen 2016).

Sunulan çalışmada kalsiyum ve demir düzeyleri yalnız Cd ve Cd+ LTB uygulanan gruplarda anlamlı düzeylerde azalma gösterirken ($p<0.05$) yalnız LTB uygulanan gruplarda herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Elde edilen sonuçlara benzer olarak yapılan bir araştırmada Cd'un tüm dozlarda toksik olduğu ve Fe, Ca ve Zn metabolizmasıyla etkileştiği rapor edilmiştir (WHO 1992).

Mg düzeyleri Cd uygulanan grupta azalırken diğer gruplarda artış gösterdi. Fakat bu değişiklikler istatistiki olarak anlam ifade etmedi. K düzeylerinde ise Cd ve Cd+ LTB uygulanan gruplarda azalma saptanırken yalnız LTB uygulanan grupta ise hafif artış gözlemlendi. Fakat bu değişikliklerde istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Elde edilen sonuçlara paralel olarak (Hunt ve Nielsen 1981) borun tavuklarda magnezyum eksikliğine bağlı olarak gelişen anomalileri azalttığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise (Pardue vd. 1989) *in ovo* bor uygulamasının hindi embriyolarının boy, ağırlık ve kalsiyum içeriğini yükselttiğini rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak, LTB uygulaması MDA düzeylerini azaltarak ve SOD düzeylerini artırarak oksidan/antioksidan dengenin korunmasını sağladı. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Cd maruziyetine karşı korunmada LTB kullanımının faydalı olabileceğini göstermektedir. Fakat LTB'nin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Alkan M, 1985. Bazı Bor Minerallerinin Kükürt Dioksitli Sulardaki Çözünürlükleri. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Akkuş, 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza yayınları: 1-47.
- Anderson DL, Cunningham WC, Lindstrom, T.R, 1994. Concentrations and Intake of H, B, S, K, Na, Cl and NaCl in Foods. J Food Compos Anal., 7: 59-82.
- Anonim, 2001. US Geological Survey. Mineral Commodity Summaries, Industrial Minerals, March. <http://minerals.usgs.gov/> (Erişim Tarihi:08.10.2016).
- Appleby GA, Vontobel, P, 2008. Optimisation of lithium borate- barium chloride glass- ceramic thermal neutron imaging plates, Nuclear Instruments and Methods in physics research Section A; accelerators Spectrometers, detectors and Associated Equipment, 594 (2): 253-254.
- Aydilek N, Aksakal M, 2003. Testosteronun Tavşanlarda Karaciğer Antioksidan Sistemi Üzerine Etkisi. YYU Vet Fak Derg., 14 (2), 22-25.
- Aydogdu N, Kanter M, Erbas H, Kaymak K, 2007. Kadmiyuma Bağlı Karaciğer Hasarında Taurin, Melatonin ve Asetilsisteinin Nitrik Oksit, Lipit Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidanlar Üzerindeki Etkileri. Erciyes Tıp Derg. (Erciyes Medical Journal), 29 (2): 089-096.
- Aynur H, 2001. Menopoz Tedavisinin Bor Elementi İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.B.D., Kayseri.
- Baker JR, Edwards RJ, Lasker JM, Moore MR, Satarug S, 2005. Renal and Hepatic Accumulation of Cadmium and Lead in the Expression of CYP4F2 and CYP2E1. Toxicol Lett., 159 (2): 182-191.
- Baldwin DR, Marshall WJ, 1999. Heavy Metal Poisoning and it's Laboratory Investigation. Ann Clin Biochem, 36: 267-300.
- Barr RD, Barton SA and Schull WJ, 1996. Boron Levels in Man: Preliminary Evidence of Genetic Regulation and Some Implications for Human Biology. Med. Hypotheses, 46: 286-289.
- Bay C, 2001. Anti-Aging Advances. 168 (3): 44-52, in: Global Cosmetic Industry.
- Baykal ED, 2003. Hidrotermal ve Mikrodalga Enerjiyle, Lityum İçeren Boratlı Fosfatlı Bileşiklerin Sentezlenmesi, Kristal Yapı ve Termokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Baykal Y, Kocabalkan F, 2000. Serbest Radikaller ve Hücre Hasarı. Sendrom, 9: 31-9.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Hoffmann K, Krause C, Meyer E, Nöllke P, Schulz C, Seiwert M, 1997. Umwelt-Survey 1990/92 Band V: Trinkwasser. Deskription der

Spurenelementgehalte im Haushaltsund Wasserwerks Trinkwasser der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland.

- Bergendi L, Bene L, Duracková Z, Ferencik M.: Chemistry, 1999. Physiology and Pathology of Free Radicals. Life Sci., 65 (18-19): 1865-1874.
- Bergeron PM, Jumarie C, 2006. Characterization of cadmium uptake in human intestinal crypt cells HIEC in relation to inorganic metal speciation. Toxicology, 219 (1-3): 156-166.
- Bertin G, Averbek D, 2006. Cadmium: Cellular Effects, Modifications of Biomolecules, Modulation of DNA Repair and Genotoxic Consequences (review). Bio., 88 (11): 1549-1559.
- Beutler E, Dubon O. And Kelly BM. 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med., 61: 882-888.
- Block S. and Perloff A, 1963. Acta Crystallography (Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology), 16, 1223-1224.
- Boncukcuoğlu R, 1993. Bor Endüstrisi Atıkların Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Bouaziz R, 1962. Bull. Soc. Chim. Fr., 1451.
- Bridges CC, Zalups RK, 2005. Molecular and Ionic Mimicry and the Transport of Toxic Metals. Tox. Appl Pharm., 204 (3): 274-308.
- Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, 2001. Interactions Between Cadmium and Zinc in the Organism. Food Chem Toxic., 39 (10): 967-980.
- Cannino G, Ferruggia E, Luparello C, Rinaldi AM, 2009. Cadmium and Mitochondria. Mitochondrion, 9: 377-384.
- Casalino E, Valzarette G, Sblano C, Landriscina V, Felice Tecce M, Landriscina C, 2002. Antioxidant Effect of Hydroxytyrosol (DPE) and Mn²⁺ in Liver of Cadmium-Intoxicated Rats. Comp. Biochem. Physiol., 133: 625-632.
- Cheeseman KH, Slater TF, 1993. An Introduction to Free Radical Biochemistry. Br. Med. Bull, Review., 49 (3): 481-493.
- Coelho P, Silva S, Roma-Torres J, Costa C, Henriques A, Teixeira J, Gomes M, Mayan O, 2007. Health impact of living near an abandoned mine – Case study: Jales mines. Int J Hyg Enviro Heal, In Press, Corrected Proof, Available online 23 February 2007.
- Culotta VC, Yang M, O'Halloran TV, 2006. Activation of Superoxide Dismutases: Putting the Metal to the Pedal. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Mol. Cell Res., 1763 (7): 747-758.
- Çalık A, 2002. Türkiye'nin bor madenleri ve özellikleri. Mühendis ve Makine, 508-510.

- Çelikezen B, 2016. Ratlarda Doksorubusin İle Teşvik Edilen Kardiyotoksisite Üzerine Boraks'ın Koruyucu Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Çelikezen FÇ, Turkez H, Başak T, İzgi MS, 2014b. DNA damaging and biochemical effects of potassium tetraborate. EXLIJ, 13: 446–450.
- Çelikezen FÇ, Türkez H, Aydın E, İzgi MS, 2015. Potent antioxidant and genotoxic effects of ammonium tetraborate in vitro. NSD, 1 (2): 45-9.
- Çelikezen FÇ, Türkez H, Başak T, 2014a. In Vitro Assessment of Genotoxic and Oxidative Effects of Zinc Borate. Tox. and Env. Chem. 777-782.
- Çelikezen, FÇ, Toğar B, Özgeriş FB, İzgi MS, Turkez H, 2016. Cytogenetic and oxidative alterations after exposure of cultured human whole blood cells to lithium metaborate dehydrate. Cytotechnology, 68: 821. doi:10.1007/s10616-014-9833.
- Çinkı M, 2001. Ulusal Maden Varlığımız ve Bor Gerçeği, Ankara Ticaret Odası, Ankara.
- D.P.T., 1995. T. C. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı, Madencilik Özel İhtisas Komisyonu, Endüstriyel Hammaddeler Alt Komisyonu, Kimya Sanayi Hammaddeleri Alt Komisyonu Çalışma Grubu Raporu. Bor mineralleri. FD: 2414-ÖİK: 474.
- D.T.P., 1999. T. C. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı, Madencilik Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Ankara.
- Demirhan MH, 1993. Kolemanitin Borik Asit Çözeltilerindeki Çözünürlüğü. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Diplock A. 1998. Healthy lifestyles nutrition and physical activity. 59, in: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, Belgium.
- Elliot JG, 1999. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. Food Tech., 53: 46-48.
- El-Sharakly AS, Newairy AA, Badreldeen MM, Eweda SM, Sheweita SA, 2007. Protective Role of Selenium Against Renal Toxicity Induced by Cadmium in Rats Toxic., 235 (3): 185-193.
- Eybl V, Kotyzová D, Bludovská M, 2004. The Effect of Curcumin on Cadmium-Induced Oxidative Damage and Trace Elements Level in the Liver of Rats and Mice. Toxicol Lett., 151 (1): 79-85.
- Garrett D, 1998. Borates: Handbook of Deposits, Processing and Use. San Diego Academic Press.
- Geyikoğlu F, Türkez H, 2008. Boron compounds reduce vanadium tetroxide genotoxicity in human lymphocytes. Envir. Toxic. and Pharm., 26: 342–347.
- Goyer RA, Clarkson WT, 2001. Toxic Effects of Metals. 811–827, in: Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, 6th ed, McGraw-Hill, USA.

- Gökalp O, Özer MK, Koyu A, Çiçek E, Sütçü R, Koçak A, Özdem S, Aktürk O, 2005. Ratlarda Kadmiyumun Pankreasa Etkileri. SDÜ Tıp Fak Derg.,12 (3): 27-30.
- Göktas Ö, 2007. Kadmiyumun Neden Olduğu Oksidatif Stres Üzerine Resveratrolün Koruyucu Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Gutteridge JM, 1995. Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. Clin Chem., 41: 1819–1828
- Hamilton RJ, Kalu C, Prisk E, Padleyb FB, Pierceb H, 1997. Chemistry of Free Radicals in Lipids. Food Chem., 60 (2): 193-199.
- Heba MA, Abdelrazeka-Seham A, Helmyb-Doaa H, Elsayed HM, Ebaide RM, Mohamed E, 2016. Ameliorating Effects of Green tea Extract on Cadmium Induced Reproductive Injury in Male Wistar Rats With Respect to Androgen Receptors and Caspase- 3. Repd. Biol., 16: 300–308.
- Hegsted M, Keenan MJ, Siver F, Wozniak P, 1991. Effect Of Boron On Vitamin D Deficient Rats. Biol. Trace Elem. Res., 28: 243-255.
- Hunt CD, Herbel JL, 1993. Trace elements in man and animals--TEMA 8. Proceedings of the Eighth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals, Gersdorf, Germany, Verlag Media Touristik, s: 714-718.
- Hunt CD, Nielsen FH, 1981. Trace Element Metabolism in Man and Animals-4, J. Howell McC, Gawthorne JM, White CL, eds., Australian Academy of Science, Canberra City, 1981, pp. 597-600.
- Hunt CD, Shuler TR, Mullen LM, 1991. Concentration of Boron and Other Elements in Human Foods and Personal-Care Products. J Am Diet Assoc., 91: 558-568.
- IARC, 1986. Tobacco Smoking. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. 38. Lyon, France: IARC. Natascha A, Wolff WKL, Frank, T (2011). Role of Arf1 in endosomal trafficking of protein–metal complexes and cadmium–metallothionein-1 toxicity in kidney proximal tubule cells. Tox. Lett., 203: 210-218.
- Ince S, Küçükkurt I, Ciğerci IH, FatihFidan A, Eryavuz A, 2010. The Effects of Dietary Boric Acid and Borax Supplementation on Lipid Peroxidation, Antioxidant Activity, and DNA Damage in Rats. J Trace Elem Med Biol., 24: 161–164.
- Ingamells CO, 1970. Lithium metaborate flux in silicate analysis Analytica Chimica Acta, 52 (2): 323-324.
- Jackson A, Alloway B, 1992. The Transfer of Cadmium from Agricultural Soils to the Human Food Chain. In: Biogeochemistry of Trace Metals. Levis Publisher, Boca Raton: London, 109-158.
- Jarup L, 2003. Hazards of heavy metal contamination. Br. Med. Bull., 68: 167–182.
- Jensen JP, 2006. The rise and fall of borax as an antiepileptic drug. Arch Neurol., 63 (4): 621-662.

- Jensen SJK, 2003. Oxidative Stress and Free Radicals. *J Mol Struc-Theochem* 666–667.
- Joe MH, Sun WJ, Seong H, Sang YL, Hyun PS, Ohsuk K, Dong HK, 2011. Genome-Wide Response of *Deinococcus Radiodurans* on Cadmium Toxicity. *Microbiol. Biotechnol*, 21: 438–447.
- Jumarie C, 2002. Cadmium Transport Through Type II Alveolar Aell Monolayers: Contribution of Transcellular and Paracellular Pathways in the Rat ATII and the Human A549 cells. *BBA – Biomembranes*. 1564 (2): 487-499.
- Kalender S, Kalender Y, Ögütçü A, Uzunhisarcıklı M, Durak D, Açıkgöz F, 2002. Endosulfan-Induced Cardiotoxicity and Free Radical Metabolism in Rats the Protective Effect of Vitamin E. *Tox.*, 202: 227–235.
- Karaca Ö, Sunay FB, Kuş MA, Gülcen B, Özcan E, Ögetürk M, Kuş İ, 2014. Kadmiyum ile Oluşturulan Deneysel Karaciğer Hasarına Karşı Melatoninin Etkilerinin Biyokimyasal ve Histopatolojik Düzeylerde İncelenmesi. *Fırat Tıp Derg.*, 19 (3): 110-115.
- Kasprzak KS, 2002. Oxidative DNA and Protein Damage in Metal-Induced Toxicity and Carcinogenesis. *Free Radical Bio Med.*, 32 (10): 958-967.
- Kay T, Thomas DG, Brown MW, Cryer A, Shurben D, Solbe JF, Del G, Garvey JS, 1986. Cadmium Accumulation and Protein Binding Patterns in Tissues of Rainbow Trout, *Salmo gairdneri*. *Env. Health Persp.*, 65: 133-139.
- Kirkham MB, 2006. Cadmium in plants on polluted soils: Effects of soil factors, hyperaccumulation, and amendments. *Geoderma*, 137 (1-2): 19-32.
- Kocatürk PA, 1998. Rat Testis Dokusu Üzerine Akut Borik Asit Uygulamasının Fizyopatolojik ve Histopatolojik Etkileri. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Küçükkurt I, Ince S, Demirel HH, Turkmen R, Akbel E, Celik Y, 2015. The Effects of Boron on Arsenic-Induced Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Male and Female Rats *J Biochem Mol. Tox.*, 29 (12): 564-571.
- Leonard, S.S., Haris, G.K., Shi, X, 2004. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radical Bio Med.*, 37 (12): 1921-1942.
- Levasseur A., Pecquenard, A., 2009. Brigitte Method for the manufacturing of sputtering targets using an inorganic polymer (Centre National de la Recherche Scientifique), European Patent Application).
- Liu J, Kadiiska MB, Corton JC, Qu W, Waalkes M, Mason RP, Liu Y, Klaassen CD, 2002. Acute Cadmium Exposure Induces Stress-related Gene Expression in Wild-Type and Metallothionein-I/II-null mice. *Free Radical Bio Med.*, 32: 525-535.
- Marcano LBC, Carruyo IM, Montiel XM, Morales CB, De Soto PM, 2009. Effect of Cadmium on Cellular Viability in Two Species of Microalgae (*Scenedesmus* sp. and *Dunaliella viridis*). *Biol. Trace Elem. Res.* Doi. 10.1007/s120110098316.

- Méndez-Armenta M, Rios C, 2007. Cadmium Neurotoxicity. *Environ Toxicol Phar.*, 23 (3): 350-358.
- Mohamed E, El-Boshy, Engy F. Risha, Fatma M. Abdelhamid, Mohammad S. Mubarak, Taibi Ben Hadda, 2015. Protective Effects of Selenium Against Cadmium Induced Hematological Disturbances, Immunosuppressive, Oxidative Stress and Hepatorenal Damage in Rats. *J. of Trace Elem. Med. and Bio.*, 29: 104–110.
- Moore JA, Expert Scientific Committee, 1997. An assessment of boric acid and borax using the IEHR Evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Repr. Tox.*, 11 (1): 123-160.
- Morales AIC, Vicente-Sanchez JM, Santiago SJ. Egido P, Mayoral MA, Arevalo M, Fernandez-Tagarro JM, Lopez-Novoa F, Perez-Barriocanal, 2006. Protective Effect of Quercetin on Experimental Chronic Cadmium Nephrotoxicity in Rats is Based on its Antioxidant Properties. *Food and Chem. Tox.*, 44: 2092–2100.
- Mourón SA, Golijow CD, Dulout FN, 2001. DNA Damage by Cadmium and Arsenic Salts Assessed by the Single Cell Gel Electrophoresis Assay. *Mutation Res.*, 498: 47–55.
- Murray FJ, 1996. Issues in Boron Risk Assessment; Pivotal Study, Uncertainly Factors and ADIS. *J Trace Elem. Exp Med.*, 9: 231-43.
- Murugavel P, Pari L, Sitasawad SL, Kumar S, Kumar S, 2007. Cadmium Induced Mitochondrial Injury and Apoptosis in Vero Cells: Protective Effect of Diallyl Tetrasulfide From Garlic. *The Int. J. of Biochem. & Cell Bio.*, 39 (1): 161-170.
- Nabuyoshi K, Takahide U, 2006. Thermal Dehydration of Lithium Metaborate Dihydrate and Phase Transitions of Anhydrous Produced. *Thermochim. Acta*, 443, 443 (2): 197-205.
- Naghii MR, Saman S, 1996. The Effect of Boron Supplementation on the Distribution of Boron in Selected Tissues and on Testosterone Synthesis in Rats. *J Nutr. Bio.*, 7: 507–512.
- Nielsen F, 2000. The Emergence Of Boron As Nutritionally Important Throughout The Life Cycle. *Nutrition*, 16: 521-514.
- Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR, 1987. Effect of Dietary Boron on Mineral, Estrogen and Testosterone Metabolism in Postmenopausal Women. *FASEB J*, 1: 394-397.
- Ognjanovic BI, Markovic SD, Pavlovic SZ, Zikic RV, Stajn AS, Saicic ZS, 2006. Combined Effects of Coenzyme Q10 and Vitamin E in Cadmium Induced Alterations of Antioxidant Defense System in the Rat Heart. *Environ Toxicol Phar.*, 22: 219–224.
- Pardue SL, Odom TW, King N, Sampson HW, 1989. *FASEB J*. 3, A1072.
- Pari L, Murugavel P, 2005. Role of Diallyl Tetrasulfide in Ameliorating the Cadmium Induced Biochemical Changes in Rats. *Environ Toxicol Phar.*, 20 (3): 493-500.
- Pari L, Shagirtha K, 2010. Hesperetin Protects Against Oxidative Stress Related Hepatic Dysfunction by Cadmium in Rats. *Exp. and Tox. Pat.*, 63 (5); 513-520.

- Patra RC, Amiya K, Swarup D, 2011. Oxidative Stress in Lead and Cadmium Toxicity and Its Amelioration. SAGE-Hindawi Acc. to Research Vet. Med. Int., 9: 4061.
- Porter NA, 1984. Chemistry of lipid peroxidation. Methods Enzymol. 105: 273– 283.
- Quianqian H, Shenge L, Enmei Q, 2014. Effects of Boron on Structure and Antioksidative Activities of Spleen in Rats. Biol Trace Elem Res., 158: 73-80.
- Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, 1999. Daily Boron Intake From the American Diet. J Am Diet Assoc., 99: 335–340.
- Rizzi R, Caroli A, Bolla P, Acciailoi A, Pagnacco G, 1998. Variability of Reduced Glutathione Levels in Massese Ewes and Its Effect on Daily Milk Production. J of Dairy Resear., 55: 345–353.
- Serpek E, 2003. Bor mucizesi II: Kullanım alanları. Pivolka, 2 (4): 8-9.
- Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS, 2000. Oxidative Stress And Cell Cycle Checkpoint Function. Free Rad. Bio & Med., 28 (9): 1387–1404.
- Sies H, 1991. Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application. Am J Med., 91: 31-38.
- Simon O, Ribeyre F, Boudou A, 2000. Comparative Experimental Study of Cadmium and Methylmercury Trophic Transfers between the Asiatic Clam *Corbicula fluminea* and the Crayfish *Astacus astacus*. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 38: 317-326.
- Sinirkaya M, 1999. Boraks Atıklarından Borun Geri Kazanılması. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Sorg O, 2004. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? Comptes Rendus Biologies, 327 (7): 649-662.
- Sugino N, Karube-Harada A, Sakata A, Takiguchi S, Kato H, 2002. Different Mechanisms for the Induction of Copper-Zinc Superoxide Dismutase and Manganase Superoxide Dismutase by Progesterone in Human Endometrial Stromal Cells. Hum Reprod., 17: 1709-1714.
- Sushil JK, Mcuie R, Duett J, Herbest JJ, 1989. Erythrocyte Membrane Lipid Peroxidation and Glycosylated Hemoglobin in Diabetes. Diabetes., 38: 1539–1543.
- Szaleczky E, Prechl J, Fehér J, Somogyi A, 1999. Alterations in Enzymatic Antioxidant Defence in Diabetes Mellitus - a Rational Approach. Postgrad Med J., 75: 13-17.
- Taneri A, 1985. Organik ve Anorganik Bor Bileşikleri. Etibank Bülteni, 74: 20-28.
- Thevenod F, 2003. Nephrotoxicity and the Proximal Tubule Insights From Cadmium. Nephron Physiol., 93: 87-93.
- Thompson J, Bannıgan J, 2008. Cadmium: Toxic Effects on the Reproductive System and the Embryo. Repr. Toxic., 25: 304–315

- Tort L, Torres P, 1988. The Effects of Sublethal Concentrations of Cadmium on Haematological Parameters in the Dogfish, *Schylorhinus canicula*. J. Fish Biol., 32: 277-282.
- Tsalev D, 1993. Cadmium, Chapter 2. In: Tsalev DL Edit, In: Atomic absorption spectrometry in occupational and environmental health practice, vol. I, Florida CRC. Pres Inc. p.352-57.
- Türkez H, 2007. Bazı Bor Bileşiklerinin İn Vitro Şartlarda Periferel İnsan Kanı Üzerine Genetik Ve Biyokimyasal Etkileri. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Türkez H, 2008. Effects of Boric Acid and Borax on Titanium Dioxide Genotoxicity. J. Appl. Toxicol. 2008; 28: 658–664.
- Türkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles MS, Kaplan I, 2012. The Effects of Some Boron Compounds Against Heavy Metal Toxicity in Human Blood. Exp Toxicol Pathol;64:93–101.
- Türkez H, Geyikoğlu F, Tatar A, 2013. Borax Counteracts Genotoxicity of Aluminum in Rat Liver. Tox and Ind Health 29: 775-779.
- Umwelt-Survey, 1990. Band V: Deskription der Spurenelementgehalte im Haushaltsund Wasserwerks- Trinkwasser der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland.
- Vahter M, Berglund M, Akesson A, Lidén C, 2002. Metals and Women's Health. Environ Res 88 (3): 145-155.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J. Cronin MTD, Mazur M, Telser J, 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The Inter. J. of Biochem. & Cell Biol., 39 (1): 44-84.
- Valko M, Morris H, Cronin MTD, 2005. Metals, Toxicity and Oxidative Stress, Curr. Med. Chem., 12 (10): 1161-1208.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M, 2006. Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer. Chem-Biol Interact 160 (1): 1-40.
- Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D, 2003. Molecular and Cellular Mechanisms of Cadmium Carcinogenesis. Toxicology, 192 (2-3): 95-117.
- WHO, 1992. Cadmium.Geneva. Environmental Health Criteria. 134.
- Yalın S, Çömelekoğlu U, Bagis, S, Sahin NO, Ogenler O, Hatungil R, 2006. Acute Effect of Single-Dose Cadmium Treatment on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Ovariectomized Rats. Ecotox Environ Safe 65 (1): 140-144.
- Yapıcı S, 1987. Uleksitten Borik Asit Üretiminin Optimizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Yılmaz A, 2002. Her Derde Deva Hazineimiz Bor. Tübitak Bil. Tek. Der. Ankara.

- Zahir AS, Thanhtam T, Zaman K, 1999. Oxidative Stress as a Mechanism of Chronic Cadmium Induced Hepatotoxicity and Renal Toxicity and Protection by Antioxidants. *Tox. and Applied Pharmacology*, 154: 256-63.
- Zalups RK, Ahmad S, 2003. Molecular Handling of Cadmium in Transporting Epithelia. *Toxicol Appl. Pharm.*, 186 (3): 163-188.
- Zhang M, 2002. E-One Moli Energy Canada Limited, Use of Lithium Borate on Non-Aqueous Rechargeable Lithium Batteries, European Patent, PatNo. EP1237212.



ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bitlis ili Tatvan ilçesinde doğdu. İlköğretimini Tatvan Tuğ İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Tatvan Dumlupınar İlköğretim Okulu'nda ve liseyi Tatvan Endüstri Meslek Lisesi'nde tamamladı. 1998 yılında kazandığı Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 2003 yılında mezun oldu. 2013-2014 eğitim öğretim yılında Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

Muhammed TAŞDEMİR

