

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**RATLARDA KURŞUN TOKSİKASYONUNA KARŞI
ANTİOKSİDAN YANIT**

MEDİHA KADER

**DANIŞMAN
PROF. DR. SÜLEYMAN KORKUT TEKELİ**

**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

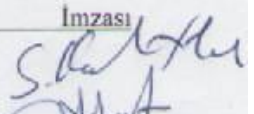
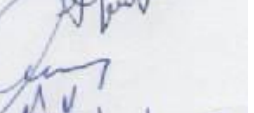
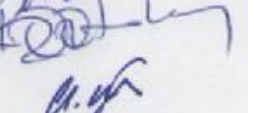
İSTANBUL-2012

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Veteriner Biyokimya Programında Mediha Kader tarafından hazırlanan Ratlarda Kurşun Toksikasyonuna Karşı Antioksidan Yanıt başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

20 / 06 / 2012

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Süleyman Korkut Tekeli (İ.Ü. Veteriner Fak., Biyokimya ABD.)	
2.Prof. Dr. Ayşen Altınır (İ.Ü. Veteriner Fak., Biyokimya ABD.)	
3.Prof. Dr. Gülhan Türkay Hoştürk (İ.Ü. Veteriner Fak., Biyokimya ABD.)	
4.Doç. Dr. Kemal Özdem Öztürk (İ.Ü. Veteriner Fak., Biyokimya ABD.)	
5.Doç. Dr. Pınar Alkım Ulutaş (ADÜ Veteriner Fak., Biyokimya ABD.)	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

"Ad Soyadı" (İmza)

İTHAF

Her zaman yanımda olan Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve Tez çalışmam süresince bilimsel destekleri ile değerli yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Süleyman Korkut TEKELİ'ye,

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimim ve tezimin tüm aşamalarındaki bilimsel katkıları ve yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ayşen FIRAT ALTINER ve Araş. Gör. Dr. Atilla ATEŞ'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilimsel katkı ve destekleri için Doç. Dr. Kemal Özdem ÖZTABAK, Doç. Dr. Hasret DEMİRCAN YARDİBİ, Araş. Gör. Dr. İraz AKIŞ, Araş. Gör. Dr. Feraye ESEN GÜRSEL'e,

Anabilim Dalımızda bulunan öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Gülhan TÜRKAY HOŞTÜRK ve Doç. Dr. Nezir Yaşar TOKER'e

Yüksek lisans eğitimimin başlangıcında ve ilerleyen aşamalarında ve tezimde daima arkamda olan kardeşimin merhum eşi Göksel ÖZTÜRK'e, yabancı dilde çeviride ve tezimin yazımı sırasında daima yanımda olup bana destek olan kardeşim Elektronik Mühendisi Aynur ÖZTÜRK'e,

Hayatımın tüm aşamalarında olduğu gibi tezim süresince bana her zaman destek olan annem Emine ÖZTÜRK, babam Ahmet ÖZTÜRK, eşim Ayhan KADER ve canım kızlarım Esin KADER, Selin KADER'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 6388

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İ
BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XVİİİ
ABSTRACT.....	XIX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serbest Radikaller.....	3
2.2. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları	3
2.3. Serbest Radikallerin Kaynakları	5
2.3.1. Biyolojik Kaynaklar	5
2.3.2. İntrasellüler Kaynaklar.....	6
2.3.3. Yaşlanma Süreci	8
2.3.4. Serbest Radikallerin Oluşumu Eksojen veya Endojen Kaynaklı Olabilir.....	10
2.4. Serbest Radikallerin Hücrede Verdiği Hasarlar.....	10
2.4.1. Lipidler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar.....	10
2.4.2. Proteinler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar.....	11
2.4.3. Kalıtsal Materyal Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar.....	11
2.4.4. Mitokondri Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar	11
2.4.5. Enzimler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar	12
2.4.6. Trombositler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar.....	12
2.4.7. Fagositler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar	12
2.5. Reaktif Oksijen Partiküllerinin (ROP) Sınıflandırılması	12
2.5.1. Radikaller	12
2.5.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$).....	12
2.5.1.2. Hidroksil Radikali ($OH^{\cdot}$)	15

2.5.1.3. Nitrik Oksit (NO ⁻)	16
2.5.2. Radikal Olmayanlar	17
2.5.2.1. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	17
2.5.2.2. Lipid Hidroperoksit (LOOH)	18
2.5.2.3. Hipoklorik Asit (HOCl)	18
2.5.3. Singlet Oksijen (O ₂)	19
2.6. Antioksidan Savunma	20
2.6.1. Antioksidanlar	20
2.6.2. Antioksidanların Etki Şekilleri.....	20
2.6.3. Vitamin Eksojen Antioksidanlar	21
2.6.3.1. Vitamin C (L- Askorbik Asit)	21
2.6.3.2. Vitamin E (α-tokoferol)	22
2.6.3.3. Karotenoidler.....	23
2.6.3.4. Flavonoidler	24
2.6.3.5. Folik Asit (Vitamin B9)	26
2.6.4. Eksojen Antioksidan İlaçlar ve Gıdalar	27
2.6.4.1. Alfa-lipoik Asit (tioktik asit, ALA)	27
2.6.4.2. Demir Şelatörleri.....	27
2.6.5. Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar	28
2.6.5.1. Glutasyon (GSH–Gama-Glutamil Sisteinil Glisin)	28
2.6.5.2. Melatonin (MLT)	28
2.6.6. Enzim Olan Endojen Antioksidanlar	29
2.6.6.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	30
2.6.6.2. Katalaz(CAT).....	31
2.6.6.3. Glutasyon Peroksidaz Sistemi	32
2.7. Kurşun (Pb).....	33
2.7.1. Kurşunun Sebep Olduğu Metabolizma Bozuklukları	34
2.7.1.1. Hematopoiyetik Sistemde Oluşan Bozukluklar	34
2.7.1.2. Sinir Sisteminde Oluşan Bozukluklar	35
2.7.1.3. Böbreklerde Oluşan Bozukluklar	36
2.7.1.4. Kemiklerde Oluşan Bozukluklar	36
2.7.1.5. Gastrointestinal Sistemde Oluşan Bozukluklar.....	36
2.7.1.6. Üreme Sisteminde Oluşan Bozukluklar	36

2.7.2. Kurşun Zehirlenmesinde Antioksidan Besinlerin Tedavi Edici Etkileri	37
2.7.2.1. Vitamin E	37
2.7.2.2. Vitamin C	37
2.7.2.3. Vitamin B6	37
2.7.2.4. Beta-karoten	37
2.7.2.5. Çinko	37
2.7.2.6. Selenyum	37
2.7.2.7. Sosyo- ekonomik Düzey	38
2.7.3. Kurşunun Hücrel Antioksidan Enzim Sistemlerine Etkileri.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Hayvan Materyali.....	40
3.2. Kullanılan Cihazlar	40
3.3. Grupların Oluşturulması	40
3.4. Yemin İçeriği	41
3.4.1. Kimyasal Özellikler	41
3.4.2. Aminoasitler.....	41
3.4.3. Mineraller.....	42
3.4.4. Vitaminler	42
3.5. Kan Örneklerinin Toplanmaları, Serumların Elde Edilmeleri ve Hayvanların Tartılmaları	43
3.6. Serumda AST Düzeyi Ölçümü	43
3.7. Serumda TBARS Düzeyi Ölçümü	44
3.8. Serumda CAT Düzeyi Ölçümü	46
3.9. Serumda SOD Düzeyi Ölçümü	47
3.10. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistikî Yöntem.....	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Yem Tüketimi Tutarları	50
4.2. Su Tüketimi Tutarları.....	50
4.3. Canlı Ağırlık Düzeyleri.....	51
4.4. Kan Parametreleri	52
4.4.1. Serum AST Düzeyleri	54
4.4.2. Serum TBARS Düzeyleri.....	54
4.4.3. Serum CAT Düzeyleri	55

4.4.4. Serum SOD Düzeyleri	56
5. TARTIŞMA	57
5.1. Serum AST Düzeyleri.....	57
5.2. Serum TBARS Düzeyleri	58
5.3. Serumda CAT Düzeyleri.....	59
5.4. Serum SOD Düzeyleri	60
5.5. Canlı Ağırlık Düzeyleri.....	61
5.6. Yem Tüketimi Tutarları	63
5.7. Su Tüketimi Tutarları.....	64
KAYNAKLAR	66
HAM VERİLER	78
ETİK KURUL KARARI	90
ÖZGEÇMİŞ	91

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: AST kiti ayıraçları.....	44
Tablo 3-2: AST ölçümünde uygulanan işlem	44
Tablo 3-3: TBARS ölçümünde uygulanan işlem.....	45
Tablo 3-4: CAT ölçümünde uygulanan işlem.....	46
Tablo 3-5: SOD ölçümünde uygulanan işlem.....	48
Tablo 4-1: Çalışma gruplarının haftalık yem tüketimleri (g)	50
Tablo 4-2: Çalışma gruplarının haftalık su tüketimleri (ml).....	51
Tablo 4-3: Hayvanların canlı ağırlık değerleri (g).....	51
Tablo 4-4: Kan parametrelerinin istatistiksel değerlendirilmesi.....	53
Tablo 0-1: Kontrol grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)	78
Tablo 0-2: PbAc grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)	78
Tablo 0-3: PbAc+ Vit C grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)	79
Tablo 0-4: NaAc grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)	79
Tablo 0-5: Kontrol grubunun yem ve su tüketim düzeyleri.....	80
Tablo 0-6: PbAc grubunun yem ve su tüketimi düzeyleri	80
Tablo 0-7: PbAc+ Vit C grubunun yem ve su tüketimi düzeyleri	80
Tablo 0-8: NaAc grubunun yem ve su tüketimi düzeyleri.....	81
Tablo 0-9: Kontrol grubuna ait AST değerleri (U/L)	81
Tablo 0-10: PbAc grubuna ait AST değerleri (U/L).....	82
Tablo 0-11: PbAc+ VitC grubuna ait AST değerleri (U/L).....	82
Tablo 0-12: NaAc grubuna ait AST değerleri (U/L)	83
Tablo 0-13: Kontrol grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml).....	83
Tablo 0-14: PbAc grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml)	84
Tablo 0-15: PbAc+ VitC grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml)	84
Tablo 0-16: NaAc grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml).....	85
Tablo 0-17: Kontrol grubuna ait CAT değerleri (U/ ml)	85

Tablo 0-18: PbAc grubuna ait CAT değerleri (U/ml).....	86
Tablo 0-19: PbAc+ VitC grubuna ait CAT değerleri (U/ml).....	86
Tablo 0-20: NaAc grubuna ait CAT değerleri (U/ml)	87
Tablo 0-21: Kontrol grubuna ait SOD değerleri (%).....	87
Tablo 0-22: PbAc grubuna ait SOD değerleri (%)	88
Tablo 0-23: PbAc+VitC grubuna ait SOD değerleri (%)	88
Tablo 0-24: NaAc grubuna ait SOD değerleri (%).....	89

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

% : Yüzde

(NH₄)₂SO₄: Amonyum sülfat.

μ: Mikro.

1,25(OH)₂D: 1,25 dihidroksi vitamin D.

ADP: Adenozin difosfat.

AH: Fenolik antioksidan.

ALA: Alfa lipoik asit.

ALAD: Delta- aminolevulinik asit dehidrataz.

ALP: Alkalen fosfataz.

ALT: Alanin aminotransferaz.

AST: Aspartat aminotransferaz.

ATP: Adenozin trifosfat.

C₁₁H₂₄O₄: Tetraetoksipropan.

CAR: Karotenoid.

CAT: Katalaz.

CCl₃: Triklorometil.

CCl₃O₂: Peroksil radikali.

CCl₄: Karbontetraklorür.

Cl: Klor.

Co: Kobalt.

Cu: Bakır.

CuCl₂: Bakır klorür.

CVO: Serebro vasküler olay.

DAG: Diasil gliserol.

dak: Dakika.

DETAE: Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü.

dL: Desilitre.

DNA: Deoksiribonükleik asit.

e: Elektron.

EDTA: Disodyum etilen diamin tetra asetik asit.

FAD: Flavın adenin dinükleotit.

Fe: Demir.

g: Gram.

G6PD: Glukoz- 6- fosfat dehidrojenaz.

GLUT 4: Glukoz transporter izoform- 4.

GOT: Glutamik oksalasetat transferaz.

GPx: Glutasyon peroksidaz.

GSH: Glutasyon (Gama-Glutamil Sisteinil Glisin).

GSH: Redükte glutasyon.

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz.

GSSG: Okside glutasyon.

GST: Glutasyon-S-transferaz.

H: Hidrojen.

H₂O: Su.

H₂O₂: Hidrojen peroksit.

HNO₂: Nitroz asidi.

HO₂: Hidroperoksit radikali.

HOCl: Hipoklorik asidi.

H.v.: Ham veri

Ig: İmmünoglobülin.

IQ: Zeka katsayısı.

IU: Uluslararası ünite.

K: Potasyum.

K₂HPO₄: Dipotasyum hidrojen fosfat.

Kcal: Kilokalori.

Kg: Kilogram.

KH₂PO₄: Potasyum dihidrojen fosfat.

L: Litre.

LDH: Laktat dehidrojenaz.

LOO[•]: Lipid peroksit radikali.

LOOH: Lipid hidroperoksit

M: Molarite.

MDA: Malondialdehit.

MDH: Malat dehidrojenaz.

Mg: Magnezyum.

mg: Miligram.

MI: Miyokard enfarktüsü.

ml: Mililitre.

MLT: Melatonin.

mmol: Milimol.

Mn: Mangan.

MPO: Miyeloperoksidaz.

N: Normalite.

Na: Sodyum.

Na₂CO₃: Sodyum bikarbonat.

NaAc: Sodyum asetat.

NAD⁺: Nikotinamid adenin dinükleotit (okside).

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotit (redükte)

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (redükte).

NaOH: Sodyumhidroksit.

NBT: Tetrazolium.

nm: Nanometre.

NO: Nitrik oksit.

NO₂: Azot dioksit.

NO₃⁻: Nitrat.

O₂⁻ : Süperoksit radikali.

O₂: Moleküler oksijen.

°C: Santigrat derece.

OH: Hidroksil.

OH[•]: Hidroksil radikali.

ONOO⁻ : Peroksinitrit.

Pb(CH₃COO)₂ (PbAc, kurşun asetat).

Pb: Kurşun.

Pb(NO₃)₂: Kurşun nitrat.

Pb₃O₄: Kurşun tetra oksit (kırmızı kurşun).

PbCl₂: Kurşun klorür.

PbCO₃: Kurşun karbonat.

PbCrO₄: Kurşun kromat (sarı kurşun).

PbN₂: Kurşun nitrür.

PbO: Kurşun oksit.

PbS: Kurşun sülfür.

PGA: Pteroilglutamik asit.

PGI: Prostoglandin. I

PGI₂: Prostatiklin sentetaz.

ppm: Milyonda bir birim.

RNA: Ribonükleik asit.

RO[•]: Alkosil.

ROA: Fenoksi radikali.

ROO[•]: Peroksil.

ROOA: Fenoksi radikali

ROOH: Lipid hidroperoksit.

rpm: Devir/ dakika

-SH: Sülfhidril.

SnCl₂: Kalay II klorür.

SOD: Süperoksit dismutaz.

SSS: Santral sinir sistemi.

TBA: Tiyobarbitürik asit.

TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif partikülleri.

TCAA: Triklorasetik asit.

TIN: Tübülointerstisyel nefrit.

TxA₂: Tromboksan.

U: Ünite.

Vit B6: B6 vitamini

Vit. B9: B9 vitamini.

Vit B12: B12 vitamini.

Vit C: C vitamini.

Vit E: E vitamini.

Vit E_{ox}: Oksitlenmiş E vitamini.

α : Alfa.

β : Beta.

ÖZET

Kader, M. (2012). Ratlarda Kurşun Toksikasyonuna Karşı Antioksidan Yanıt. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Çalışmada önemli çevre kirliliği etkeni olan kurşunun (Pb) düşük dozda 6 haftalık dönemde içme suyuyla alınmasıyla kronik Pb toksikasyonunun oluşup oluşmayacağının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla serum AST, SOD, CAT, TBARS ile canlı ağırlık yem ve su tüketimi düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada aynı yaşta 32 adet dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Biri kontrol, 3'ü deneme olarak toplam 4 grup oluşturulmuştur. Hayvanlar, bir haftalık uyum döneminde, normal yem ve su ile ad libitum beslenmişlerdir. Deney süresince 20- 22 °C oda sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık ve % 50- 60 nem uygulanmıştır. Kontrol grubuna katkısız içme suyu, deneme gruplarına ise sırasıyla 1000 ppm PbAc, 1000 ppm NaAc ve 1000 ppm PbAc+ Vit.C 42 gün süre ile içme suyuna katılarak verilmiştir. Denemenin 0., 14., 28. 42. günlerinde kan örnekleri alınmıştır. Hayvanlar çalışmanın 0., 7., 14., 21., 28., 35., 42. günlerinde tartılmışlardır. Grupların yem, su tüketimleri haftalık hesaplanmıştır. Serumda AST düzeyi ticari test kitleriyle, TBARS, CAT, SOD düzeyleri manuel olarak ölçülmüştür.

42 gün süre ile içme suyuna 1000 ppm Pb katılan sıçanlarda karaciğerde bir tahribatın olduğu daha önce belirtilen doz ve sürede Pb alımının sonucunda TBARS ve SOD düzeylerinin bir anlam ifade etmediği, ancak CAT düzeylerinin etkilendiği, serum AST, canlı ağırlık, yem ve su tüketimi düzeylerinin ise belirtilen doz ve sürede Pb toksikasyonundan kaynaklandığı saptanmıştır. Bu sonuçların 42 gün süre ile 1000 ppm dozda içme suyu ile verilen Pb'un sıçanlarda karaciğerde bir tahribata yol açmasına karşın serbest radikal oluşumunda yeterli bir etken olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Pb, serbest radikaller, canlı ağırlık, yem- su tüketimi.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 6388

ABSTRACT

Kader, M. (2012). Antioxidant Response To Lead Poisoning Of Rats. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Biochemistry. Master Thesis, İstanbul.

This study purposes to determine if chronic Pb toxification occurs when lead (Pb) an important factor in environmental pollution is taken at a low dose with drinking water during 6-week continuously. For this purpose AST, SOD, CAT, TBARS were examined in serum levels also body weight and consumption quantity of water and feed were controlled. Thirty-two female Wistar albino rats at the same age were used in the experiment. Animals were fed with adlibitum normal food and water during one-week adaptation period. Totally 4 groups were formed that one of them was control fed with pure water for 42 days and the others were experiment fed with 1000 ppm PbAc, 1000 ppm NaAc and 1000 ppm PbAc+ Vit. C respectively into the water for 42 days. During the experiment the room was light/dark for 12/ 12 hours, the temperature was 20- 22 °C and ambient humidity was % 50- 60. Blood samples were taken at the experiment's 0., 14., 28., 42. days. Animals were weighted at the working's 0., 7., 14., 21., 28., 35., 42. days. The The feed and the water consumption were weekly calculated. In the serum, AST level was measured with commercial test kits, TBARS, CAT and SOD levels were measured manually.

It's determined that liver damage occurs at the rats given 1000 ppm Pb in water for 42 days, TBARS and SOD levels don't change but CAT levels are affected after taking defined quantity of Pb for the defined time, serum AST, body weight, consumption quantity of water and feed are because of Pb toxification at the specified amount and the specified time. These conclusions show although giving 1000 ppm Pb in water for 42 days causes liver damage at rats, it isn't an enough factor to produce free radicals.

Key Words: Pb, free radicals, body weight, food- water consumption.

This research was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. Project no: 6388.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Canlıların ağır metalleri içme suyu, bitkisel gıdalar ya da havayla aldıkları öne sürülmektedir. Kurşun (Pb) elementi de endüstriyel üretim alanında sıklıkla kullanılmaktadır ve özellikle egzoz gazlarından kaynaklanan önemli bir çevre kirliliği etkeni olduğu bildirilmiştir. Egzoz gazlarından atmosfere karışan Pb'un, yağmur suları ile birlikte yeryüzüne inerek toprağa ve su kaynaklarına karıştığı ve bu nedenle de canlıların bu elementi daha çok içme suyu ile aldıkları bildirilmektedir (Bilgili, A. ve ark. 1997¹). Bununla birlikte ağır metaller üzerinde yapılan araştırmalarda incelenecek metalin daha çok yemle birlikte verilmesi yoluna gidilmiştir (Zohouri, A., ve ark. 1999²). İçme suyu ile Pb alımı üzerine yapılan çalışmaların oldukça sınırlı sayıda olduğu belirlendiği için bu çalışmada adı geçen metalin içme suyuna ilave edilerek hayvanlara verilmesi yolu tercih edilmiştir. Böylece, içme suyu ile alınan Pb'un nasıl bir etki oluşturacağı konusunda şimdiye değin edinilen bilgilere bir nebze de olsa bir katkı sağlanacaktır.

Çalışmada önemli bir çevre kirliliği etkeni olan Pb'un düşük bir dozda 6 haftalık (42 gün) bir dönemde içme suyu ile sürekli alınması sonucunda kronik Pb toksikasyonunun oluşup oluşmayacağının ve serbest radikallerin düzeylerinin artıp artmayacağının saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, aspartat aminotransferaz (AST, EC.2.6.1.1), süperoksit dismutaz (SOD, EC.1.15.1.1), katalaz (CAT, EC.1.11.1.6), Tiyoobarbitürik Asit Reaktif Partikülleri (TBARS)'nin serum düzeylerine bakılacaktır.

Ağır metal toksikasyonlarında oluşan karaciğer tahribatının önemli bir göstergesi olan AST en yüksek konsantrasyonda kalp kasında, karaciğer hücrelerinde, iskelet kaslarında görülen bir hücresel enzimdir. Her ne kadar serum içerisindeki artmış AST seviyesi karaciğer hastalığının tam bir belirteci olmasa da, diğer enzimler ALT ve ALP ile birlikte tanı koymada ve hastalığın seyrini doğrulamada en çok kullanılan parametredir. Aynı zamanda kalp krizinden sonra, iskelet kası hastalıklarında ve diğer yerlerde hastanın kontrolü için de kullanılır (Valko, M. ve ark. 2006³).

Süperoksit dismutaz (SOD, EC.1.15.1.1) hücre içi enzimatik antioksidanların en etkililerindendir ve serbest radikal oluşumunu gösteren bir enzimdir (Valko, M. ve ark. 2006³).

Katalaz (CAT, EC.1.11.1.6) ise enzimler içinde en yüksek dönüşüm oranına (ürüne dönüşebilen substrat oranı) sahip enzimatik antioksidandır. CAT da SOD gibi serbest radikal oluşumunu gösterir (Valko, M. ve ark. 2006³).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. Malondialdehit miktarı, Tiyo Barbitürik Asit testi (TBARS) ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Altınışik, M., 2000⁴).

Çalışmada, sürekli olarak sıçanlara verilmiş olan düşük dozdaki Pb elementinin organizmada bir zarar yapıp yapmayacağı araştırılmıştır. Bu amaçla yukarıda belirtilen kan parametreleri dışında hayvanlar rutin olarak tartılmış ve yem ile su tüketimleri saptanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller

Atomlar, proton ve nötronlardan oluşan pozitif yüklü bir çekirdek ve çekirdeğin etrafında bulunan negatif yüklü elektronlardan oluşur. Elektronlar hem partikül, hem de dalga özelliğine sahip olup, çekirdek etrafında ışık hızı ile hareket ederler. Bu nedenle elektronların çekirdek etrafındaki yeri tam olarak tarif edilemez, yalnızca bulunma olasılığının en yüksek olduğu yerden bahsedilebilir. Belirli elektronların bulunma olasılığının en yüksek olduğu yer **orbital** olarak adlandırılır. Radikaller, dış orbitallerinde paylaşılmamış elektron içeren kimyasal türlerdir. Dış orbitallerinde bir elektron kaybetmiş kararsız moleküllere **serbest radikal** veya **reaktif oksijen partikülleri** denir. Her türden kimyasal ve biyokimyasal tepkime daima atomların dış orbitallerindeki elektronlar seviyesinde gerçekleşir. Dış orbitallerde paylaşılmamış elektron bulunması söz konusu kimyasal türün reaktivitesini olağanüstü arttırdığı için, radikaller reaktivitesi çok yüksek olan kimyasal türlerdir (Yurdakul, Z. 2007⁵). Bu radikallerin zararlı olmalarının nedeni bu açığı kapatabilmek için başka atomların elektronlarını paylaşmaya çalışmalarıdır (Maranki, A. 2008⁶).

Oksijen insan yaşamı için vazgeçilmez olmasına karşın, normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda yoğun bir zarar verme potansiyeline sahiptir (Diplock, A. 1998)⁷. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (Çiçek, E. 2005⁸). Çoğunu serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüyle karşılaştırıldığında, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır (Nawar, W.W. 1996⁹).

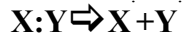
Serbest Radikaller hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar (Çiçek, E. 2005⁸). Yarı ömürleri çok kısadır. Bunlar normal metabolik olaylar sırasında oluşabilecekleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (Çiçek, E., 2005⁸, Barber, D.A. ve ark. 1994¹⁰, Halliwell, B. 1994¹¹).

2.2. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları

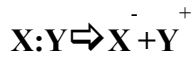
a. Kovalent Bağların Kırılması İle

Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık (500- 600°C) kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Böylece bağ yapısındaki 2 elektronun her biri

ayrı atoma gider ve her 2 atom üzerinde de paylaşılmamış elektron kalır. Bu olay **kovalent bağların homolitik kırılması** olarak isimlendirilir (Yurdakul, Z. 2007⁵, Gürsel, F.E., 2007¹²).

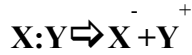


Kovalent bağların heterolitik kırılması durumunda zıt yüklü iyon çiftleri oluşur ve bu türler de reaktiftirler (Gürsel, F.E. 2007¹²).



b.Normal Bir Molekülün Elektron Kaybetmesi İle

Radikal özelliği bulunmayan bir molekülün elektron kaybetmesi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalır ve radikal formu oluşur (Yurdakul, Z. 2007⁵, Gürsel, F.E. 2007¹²).

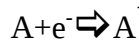


c.Normal Moleküle Elektron Transferi İle

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler ve organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler (Çiçek, E., 2005⁸).

İki serbest radikalın birbiri ile reaksiyona girmesi sonucu radikal olmayan bir bileşik ortaya çıkar ve her 2 serbest radikal ortadan kalkar. Bir serbest radikal, radikal olmayan bir yapıyla reaksiyona girince başka bir serbest radikal oluşturur. Bu özellik, serbest radikallerin zincir reaksiyonları oluşturabilmelerini sağlar (Çiçek, E. 2005⁸, Mccord, J.M. 1985¹³).

Radikal özelliği taşımayan bir moleküle elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalır ve radikal formu oluşur (Yurdakul, Z., 2007⁵, Gürsel, F.E., 2007¹²).



2.3. Serbest Radikallerin Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller normal metabolik olayların seyri esnasında ve organizmanın çeşitli dış etkilere maruz kalmasıyla meydana gelir. Serbest radikaller, iyonize radyasyon, stres yapıcı durumlar, enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimeler sonucunda vücuttaki biyolojik fonksiyonların yan ürünü olarak oluşurlar (Çiçek, E. 2005⁸, Basaga, H.S., 1990¹⁴). Hücrede ise normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluşabilir. Bazen bu serbest radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızarlar, moleküler oksijenle kazara etkileşirler ve sonuçta serbest oksijen radikalleri oluşur (Altınışik, M. 2000⁴).

2.3.1. Biyolojik Kaynaklar

a. Aktive Olmuş Fagositler

Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofillerde fagositik solunumsal patlama sırasında çeşitli serbest radikaller oluşur. Fagositik lökositler bir uyarıcıyla uyarıldıklarında lizozomal komponentleri dışarıya vermeye başlarlar ve reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışında oksijen tüketiminde bir patlama (solunumsal patlama) gösterirler. Fagosit edilmiş bakteri, solunumsal patlama ürünlerinin etkisiyle öldürülür ancak bu oksidan ürünler hücrelerin antioksidan savunma güçlerini aştığında normal konak hücrelere zarar verirler ve çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynarlar (Altınışik, M. 2000⁴, Çiçek, E., 2005⁸). Nötrofillerden toksik ajanların sızıntısı veya sekresyonu, yakın hücrelere ve çözünebilir sistemlere zarar verir. Fagosit kaynaklı oksidanlar ototoksik, immünosupresif ve mutajenik etkiler gösterirler (Altınışik, M. 2000⁴).

b. Antineoplastik Ajanlar

Antikarsinojen bir ajan olan doksorubisin hücrenin DNA replikasyonunu inhibe eder. Bu sırada H_2O_2 ve $O_2^{\cdot -}$ oluşumuna ve sonuçta lipid peroksidasyonunun başlamasına yol açar. Nitrofurantoin, bleomisin ve adrioksmisin de doksorubisin'e benzer etki gösterirler (Winterbourn, C.C. ve ark. 1985¹⁵, Weijl, N.I. ve ark. 1997¹⁶, İşbilir, Ş.S., 2008¹⁷).

c.Radyasyon

Hücreler %70- 90 oranında su içerdiğinden iyonize radyasyona maruz kaldığında radyasyon enerjisi su molekülleri ile etkileşir ve serbest radikaller meydana gelir. Oluşan serbest radikaller hücre organelleriyle özellikle DNA ile etkileşir ve zararlı etkiler ortaya çıkar. Serbest radikal oluşumunu artıran iyonize radyasyon, yaşlanmaya benzer bir tablo meydana getirir ve yaşama süresini kısaltır (Çiçek, E. 2005⁸).

d.Alışkanlık Yapan Maddeler

Alkol ve uyuşturucu maddeler serbest radikal oluşumuna neden olabilirler (Çiçek, E. 2005⁸).

e.Çevresel Ajanlar

Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler: hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar) serbest radikal oluşumuna neden olurlar (İşbilir, Ş.S. 2008¹⁷).

f.Stres

Streste katekolamin düzeyi artar (Murray, R.K. ve ark. 1996¹⁸). Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır. Bu olay stresin hastalıkların patojenezindeki rolünün serbest radikal üretimiyle ilgili olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir (İşbilir, Ş.S. 2008¹⁷, Akkuş, İ. 1995¹⁹).

2.3.2. İntrasellüler Kaynaklar

a.Küçük Moleküllerin Otoksidasyonu

Tiyoller, katekolaminler, tetrahidrofolatlar, flavinler gibi bazı bileşiklerin otoksidasyonu da süperoksit radikali kaynağıdır (İşbilir,Ş.S. 2008¹⁷).

b.Enzimler ve Proteinler

Birçok enzimin (ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, flavoprotein dehidrojenaz, aminoasit oksidaz, triptofon dioksijenaz gibi) katalitik döngüsü sırasında H_2O_2 ve $O_2^{\cdot -}$ ortaya çıkar (İşbilir, Ş.S. 2008¹⁷, Murray, R.K. ve ark. 1996¹⁸).

c.Mitokondrial Elektron Transportu

Normalde hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinden sızıntıdır. Mitokondri iç zarında yerleşmiş oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri büyük oranda indirgendiği zaman mitokondriyal süperoksit radikali üretimi artar (Altınışik, M. 2000⁴, Halliwell, B. 1994²⁰).

d.Endoplazmik Retikulum ve Nükleer Membran Elektron Transport Sistemleri (sitokrom P- 450, sitokrom b5)

Endoplazmik retikulum ve nükleer membranlarda serbest radikal üretimi, membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanır (İşbilir, Ş.S. 2008¹⁷).

e.Demir ve Bakır Başta Olmak Üzere Geçiş Metalleri

Geçiş metalleri fizyolojik şartlarda elektron alışverişi şeklinde gerçekleşen oksidoredüksiyon tepkimelerinde görev alırlar. Geçiş metalleri bu özellikleri nedeniyle serbest radikal tepkimelerini hızlandıran katalizör vazifesi görürler. Demir ve bakır, tiyollerden tiyil sentezini H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ den $OH^{\cdot}$ sentezini katalizlerler. Metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarındaki asıl önemi lipid peroksidasyonundaki etkileriyle ilgilidir. Geçiş metalleri lipid peroksidasyonunu başlatmaktan çok, sentezlenmiş olan lipid hidroperoksitlerinin (LOOH) parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalize ederler. Böylece daha az zararlı olan radikalleri daha zararlı hale getirirler (Altınışik, M. 2000⁴).

f.Plazma Membranı

Lipoksijenaz, prostoglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz, lipid peroksidasyonu diğer serbest radikal kaynaklarıdır. Araşidonik asit metabolizması da reaktif oksijen metabolitlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna ve plazma membranından araşidonik asidin serbest kalmasına yol açar. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu da çeşitli serbest radikal ara ürünleri meydana gelirler. Serbest radikallerle prostaglandin metabolizması da birbiriyle yakından ilişkilidir (Altınışik, M. 2000⁴).

g.Oksidatif Stres Yapıcı Durumlar (İskemi, Travma, İntoksikasyon)

Oksijensizliğe bağlı olarak ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunun azaldığı durumlarda (iskemi durumlarında) ADP yıkılır ve pürin bazı, ksantin oksidazın etkili

olmasıyla hipoksantine dönüştürülür. Ksantin oksidazın oksidaz olarak aktivite göstermesi durumunda hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside dönüşürken moleküler oksijen kullanılmakta, moleküler oksijen hidrojen peroksit indirgenmektedir. İskemi durumlarında oksijen seviyesi düşük olduğundan önemli hasar olmaz. Ancak oksijen seviyesi reperfüzyon sırasında normale dönünce iskemi yerinde ksantin oksidaz etkisiyle fazla miktarda hidrojen peroksit (H_2O_2) ve süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşur, bunların etkisiyle de **iskemi/ reperfüzyon hasarı** denen durum ortaya çıkar. Ksantin oksidazın özellikle intestinal mukoza hücrelerinde görülen iskemi/ reperfüzyon hasarında önemli faktör olduğu düşünülmektedir (Altınışık, M. 2000⁴).

2.3.3. Yaşlanma Süreci

Yaşlanmanın metabolizma hızı ile ters orantılı olduğu düşünülmektedir. Hızlı metabolizmada oksijen tüketimi ve bunun neticesinde serbest radikal üretimi artar. Bu radikaller de yaşlanmayı hızlandırırlar. Bu görüş, son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu büyük ilgi toplamıştır. 1956 yılında Harman tarafından ortaya atılan bu teoriye göre **‘yaşlanma, normal hayat süresince meydana gelen serbest radikallerin sebep olduğu yıkımların bir sonucudur’**. Buna göre, metabolizması hızlı ve fazla oksijen tüketen ve böylece serbest radikal üretimi fazla olan canlılar daha kısa ömürlü olacaklardır. Şüphesiz burada antioksidan savunma sistemleri de önemli rol oynarlar. Memeliler arasında en uzun ömre sahip olan insanlarda antioksidan bir enzim olan SOD aktivitesi en yüksek, en kısa ömürlü olan farelerde ise en düşüktür (Çiçek, E. 2005⁸, Çavdar, C. ve ark. 1997²¹).

Yaşlanmada serbest radikal teorisiyle çelişkili bazı bulgular da vardır. Serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı olan sitokrom P- 450'nin aktivitesi yaş ile ters orantılıdır. CAT ve GPx aktivitesinin de yaşla birlikte arttığı kaydedilmiştir (Çiçek, E. 2005⁸).

Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda artırılabilir. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler veya antioksidan aktiviteyi düşürürler. Bu tip maddeler 4 grupta toplanabilirler:

a.Toksinin Kendisi Bir Serbest Radikaldır

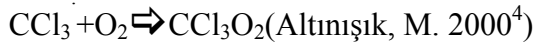
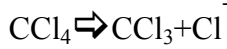
Kirli havanın koyu rengini veren azot dioksit (NO_2) gazı örnek olarak verilebilir. Bu radikal iyi bir lipid peroksidasyonu başlatıcısıdır (Altınışık, M. 2000⁴, Çiçek, E. 2005⁸).



b.Toksin Bir Serbest Radikale Metabolize Olur

Toksik bir madde olan karbontetraklorür (CCl_4) karaciğerde sitokrom P- 450 tarafından triklorometil (CCl_3) serbest radikale dönüşür. Bu radikalın moleküler oksijenle reaksiyonu sonucu meydana gelen peroksil radikali de (CCl_3O_2) kuvvetli bir lipid peroksidasyonu başlatıcısıdır. Böylece, reaktif serbest radikal üretimi, karaciğerde antioksidan savunmaları aşar. Bu da hücre membranlarının oksidatif yıkımı ve ciddi doku hasarı ile sonuçlanır (Altınışık, M. 2000⁴, Çiçek, E. 2005⁸).

P-450



c.Toksinin Metabolizması Sonucu Serbest Oksijen Radikali Meydana Gelir

Bunun tipik bir örneği parakuatdır. Özellikle karaciğerde biriken parakuat, bir serbest radikale indirgendikten sonra tekrar yükseltgenerek rejenere edilirken beraberinde oksijen indirgenir. Böylece bol miktarda süperoksit üretilmiş olur (Altınışık, M. 2000⁴, Çiçek, E. 2005⁸). Antikanserojen bir madde olan doksorubisin de DNA replikasyonunu inhibe ederken önemli miktarda süperoksit radikali ($\text{O}_2^\cdot$) ve hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) üretimine neden olur (Altınışık, M. 2000⁴).

d.Toksin Antioksidan Aktiviteyi Düşürür

Mesela parasetamolün karaciğerde sitokrom P- 450 tarafından metabolizması antioksidan etkinlikte önemli yeri olan glutatyonla tepkimeye giren bir ürün oluşturarak sonuçta glutatyonun miktarını azaltır (Altınışık, M. 2000⁴).

2.3.4. Serbest Radikallerin Oluşumu Eksojen veya Endojen Kaynaklı Olabilir

a.Eksojen Kaynaklı Olanlar

Yaşamak için ihtiyacımız olan oksijen aynı zamanda serbest radikallerin de kaynağıdır. Endüstriyel atıklar, güneş ışınları, otomobil egzozlarından çıkan gazlar, ağır metaller, ozon, virüsler, sigara, alkol ve stres oksijen tüketimine bağlı olarak serbest radikal oluşumuna neden olabilirler (Maranki, A. 2008⁶).

b.Endojen Kaynaklı Olanlar

Enzimler, fagositoz, mitokondriyal solunum ve yağ metabolizması sonucu oluşan artık ürünler iç kaynaklı serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olabilirler. (Demircan, G. ve ark. 2005²²).

2.4. Serbest Radikallerin Hücrede Verdiği Hasarlar

2.4.1. Lipidler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar (Altınışik, M. 2000⁴).

Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı **lipid peroksidasyonu** olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir tepkimesi şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır (Altınışik, M. 2000⁴). Hücre ve organellerin membranlarındaki poliansatüre yağ asitleri serbest radikallerle peroksidasyona uğrar. Bu da hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engeller, membranların bütünlüğünü bozar ve permeabiliteyi artırır. Örneğin: Memeli spermatozoasında böyle bir olay infertiliteye yol açar (Çavdar, C. ve ark. 1997²¹, Demircan, G. ve ark. 2005²²).

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. Malondialdehit kanda ve idrarda ortaya çıkar ve yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır (Altınışik, M. 2000⁴).

Malondialdehit miktarı, Tiyo Barbitürik Asit testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Sarı, S. 2008²³, Halliwell, B. 1996²⁴).

2.4.2. Proteinler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Serbest radikaller hücre içi enzimlerin ve yapısal proteinlerin konfigürasyonlarını bozarlar ve inaktivasyonlarına neden olurlar (Çavdar, C. ve ark. 1997²¹).

Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, ve sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur (Altınışik, M. 2000⁴).

Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) veya hidrojen peroksitle (H_2O_2) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (Altınışik, M. 2000⁴).

2.4.3. Kalıtsal Materyal Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Çekirdek membranının lipid ve proteinlerini yok ederek membranın fonksiyon yapamaz hale gelmesini sağlar ve çekirdekdeki genetik materyale etki ederek DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirir (Demircan, G. ve ark. 2005²²). İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar (Altınışik, M. 2000⁴, Çavdar, C. ve ark. 1997²¹).

Hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek değişikliklere yol açar. Etkinleşmiş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit (H_2O_2) membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (Altınışik, M. 2000⁴).

2.4.4. Mitokondri Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozar (Çavdar, C. ve ark. 1997²¹).

2.4.5. Enzimler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Serbest radikaller elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksijenaz, siklooksijenaz, ksantinoksidaz, indolamindioksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri etkinleştirirler (Çavdar, C. ve ark. 1997²¹).

2.4.6. Trombositler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Son derece reaktif olan serbest radikallerin membranda lipid peroksidasyonu ile biyolojik yapıyı değiştirdiği bilinmektedir (Freeman, B.A. ve ark. 1982²⁵). Trombosit membranında serbest radikallerin indüklediği lipid peroksidasyonu tepkimeleri, araşidonik asit hidrolizini ve buna bağlı olarak da Tromboksan (TxA₂) sentezini artırmaktadırlar. Serbest radikallerin, endotel hücresinde ise prostasiklin sentetaz (PGI₂)'ı inhibe ettiği bildirilmektedir (Del Principe, D. ve ark 1985²⁶).

Serbest oksijen radikalleri trombosit etkinleşmesinde önemli rolü olan diasil gliserol (DAG) hidrolizini hızlandırarak ve membran geçirgenliğinin değişmesi sonucu intrasitoplazmik Ca²⁺ düzeyinin artışına yol açarak trombositlerde agregasyona eğilimi artırmaktadır (Del Principe, D. ve ark 1985²⁶). Damar endotelinden salınan PGI'ler, kan hücrelerinin agregasyonunu azaltır, tromboksanlar ise trombositlerin agresyonunu artırır bu da trombusa neden olur ve o bölgeden geçen kan akımı azalır, o damarın beslediği doku kalp olursa kalp krizi (MI), beyin olursa beyin dolaşımı hasarı (CVO: serebro vasküler olay) oluşur. Dolayısıyla da normal fizyolojik durumda TxA₂/ PGI₂ oranının TxA₂ yönünün artması trombus oluşumunu artırır ve PGI₂ yönünün artması ise trombus oluşumunu azaltır (hacettepe.edu.tr²⁷).

2.4.7. Fagositler Üzerinde Oluşturduğu Hasarlar

Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırır (Çavdar, C. ve ark. 1997²¹).

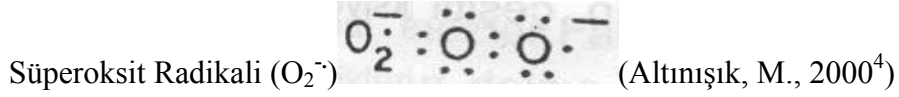
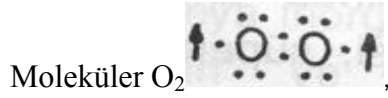
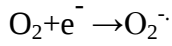
2.5. Reaktif Oksijen Partiküllerinin (ROP) Sınıflandırılması

2.5.1. Radikaller

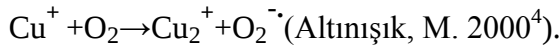
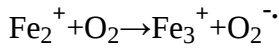
Yapısında çiftlenmemiş elektron bulundurlar.

2.5.1.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, serbest süperoksit radikal anyonu (O₂⁻) meydana gelir (Çiçek, E. 2005⁸, Brunori, M. ve ark. 1984²⁸).



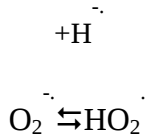
Süperoksitin etkinliği diğer radikallere oranla çok azdır. Oluşumuna neden olduğu radikallerle birlikte organizmada genel bir oksitleyici gibi davranmaktadır. Süperoksit, bir serbest radikal olmakla birlikte kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Hidrojen peroksidin kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması bakımından önemlidir (Çiçek, E. 2005⁸, Mccord, J.M. 1993²⁹). Bu tepkimeler geri dönüşümlüdürler. Bu yüzden geçiş metalleri iyonlarının oksijenle reaksiyonları geri dönüşümlü redoks tepkimeleri olarak düşünülebilirler (Çiçek, E. 2005⁸).



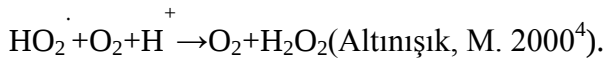
Süperoksit radikali, sülfidril gruplarının disülfidlere yükseltgenmesine ve ferrik demirin ferröz formuna indirgenerek ferritinden demirin direkt olarak ayrılmasına neden olur. Ferritin, demirin güvenli depolama formudur. Demir, süperoksit radikali ve hidrojenperoksitten OH üretimini teşvik eder (Çiçek, E. 2005⁸, Akkuş, İ. 1995¹⁹, Bilinski, T. ve ark. 1989³⁰). Süperoksit, metal iyonlarını indirgeyerek bağlı olduğu proteinlerden salınımına neden olur, kofaktörlerin oksidasyon düzeylerini bozar ve metal iyonlarının katıldığı hidroksil radikali yapım tepkimelerini hızlandırır (Yurdakul, Z., 2007⁵).

Hücre sel koşullarda üretilen süperoksit, oksitleyici veya indirgeyici olarak davranabilir. Redüktan olarak görev yaptığında, Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom C'ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir, örneğin ferrisitokrom C'nin ya da nitroblue tetrazolium'un redüksiyonunda bir elektron kaybeder ve oksijene okside olur. Sitokrom C'yi indirgemesi SOD tarafından inhibe edilir. Bundan faydalanılarak SOD etkinliği ve fagositler tarafından üretilen O₂^{·-} tayini yapılır (Weiss, S.J. 1986³¹).

Süperoksit, hücre zarlarının hidroforik ortamlarında daha uzun ömürlüdür ve çözünürlüğü daha fazladır. Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeylerinin daha asidik olmalarına ilintili olarak süperoksit burada daha reaktiftir ve kolayca bir proton alarak hidroperoksit radikalini ($\text{HO}_2^\cdot$) oluşturur. Bu radikal de çok reaktif olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilir ve antioksidanları oksitleyebilir (Yurdakul, Z. 2007⁵).

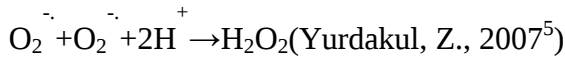


Süperoksit radikali ile hidroperoksit radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda moleküler oksijen ve hidrojen peroksit meydana gelir (Altınışık, M., 2000⁴).



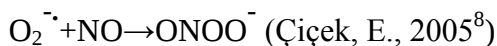
Aerobik canlılarda süperoksitlerin H_2O_2 'e çevrilmesi, katalitik etkinliği çok yüksek bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlenir (Yurdakul, Z., 2007⁵).

SOD



Süperoksit dismutaz tarafından katalizlenen bu tepkime **dismutasyon tepkimesi** diye adlandırılır. Süperoksit, özellikle hafif asidik koşullarda SOD olmadan kendiliğinden dismutasyonla da H_2O_2 'e çevrilebilir. SOD enziminin yüksek katalitik etkisi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez (Yurdakul, Z., 2007⁵).

Süperoksidin, fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO) ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan peroksinitrit (ONOO^-) meydana gelir (Çiçek, E. 2005⁸).



Böylece NO'nın normal etkisi inhibe edilir. Ayrıca, peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır ve azot dioksit (NO_2), hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) ve nitronyum iyonu gibi daha başka toksik ürünlere dönüşürler (Çiçek, E. 2005⁸).

Canlılarda olduğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit, başlıca şu mekanizmalarla üretilmektedir (Yurdakul, Z. 2007⁵).

a.Biyomoleküller: İndirgeyici özellikteki biyomoleküller oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit radikali oluşur. Hidrokinonlar, flavinler, tiyoller, katekolaminler, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotidler gibi yüzlerce biyolojik molekül aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olurlar (Yurdakul, Z. 2007⁵).

Başta çeşitli dehidrojenazlar ve oksidazlar olmak üzere, yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir (Yurdakul, Z. 2007⁵).

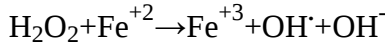
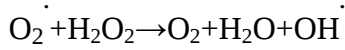
b.Mitokondri: Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1- 5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH-dehidrojenaz ve koenzim-Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçığının olmasıdır (Yurdakul, Z. 2007⁵).

c.Fagositik Lökositler: Aktive edilen fagositik lökositler bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve bulundukları ortama verirler. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır. Yani radikal yapımı, bazı hücrel fonksiyonlar için de gerekli olabilir (Yurdakul, Z. 2007⁵).

2.5.1.2. Hidroksil Radikali (OH[•])

Oksijen radikalleri içinde en reaktif ve en toksik etkili olanı hidroksil radikalidir (OH[•]). Hidroksil radikali (OH[•]), hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle meydana gelir. Yarılanma ömrü çok kısadır. Oluştığı yerde büyük hasara sebep olur (Mccord J.M. ve ark. 1978³²). Suyun yüksek enerjili radyasyona maruz kalması sonucunda parçalanmasıyla oluşur (Altınışik, M. 2000⁴). Hidrojen peroksidin eksik indirgenmesi vücutta bu radikalın en önemli kaynağıdır. Demir ile bakır'ın katılımı ile Fenton ve süperoksit radikalının varlığında Haber- Weiss tepkimeleri sonucunda hidroksil radikali oluşur (Altınışik, M. 2000⁴).

Hidroksil radikali (OH[•])  (Altınışik, M. 2000⁴)

Fenton Tepkimesi:**Haber-Weiss Tepkimesi:**

Bu radikal, nükleer ve mitokondriyal DNA, membran lipid ve karbonhidratları gibi, hücrenin makro molekülleri üzerine yıkıcı etki yapmaktadır (Çiçek, E. 2005⁸, Halliwell, B. 1994¹¹, Halliwell, B. ve ark. 1993³³).

Her tür biyolojik molekül OH[·]'ın bir hedefi ise de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedeflerdir. Nükleik asitler, proteinler ve lipidlerde başlatılan radikalik tepkimelerde binlerce farklı ara ürünler oluşabilir (Yurdakul, Z. 2007⁵).

Bu radikalın DNA ile tepkimesi sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilir. İleri derecedeki DNA hasarları tamir edilemediğinden hücre ölümüne neden olur (Yurdakul, Z. 2007⁵).

Proteinler üzerinde oluşan oksidasyonlar yapı değişimine neden olacağından proteinleri proteolitik yıkıma götürür (Yurdakul, Z. 2007⁵).

Hücre zarı su içermediğinden OH[·]'ın başlıca hedefi yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp yine hücre ölümüne neden olabilir. Özellikle OH[·] yapımını katalizlemelerindeki etkileri nedeniyle, canlılarda metal iyonların radikal hasarlarından birinci derecede sorumludurlar ve bu etkiye sahip olamadıkları formda (proteine bağlı) tutulmalıdırlar (Yurdakul, Z. 2007⁵).

2.5.1.3. Nitrik Oksit (NO[·])

Nitrik oksit (NO[·]), tek sayıda elektron içeren renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir. Bakteriler, sigara dumanı ve egzoz gazları reaktif azot oksitleri üretir. NO kararlı bir serbest radikaldir ve fizyolojik şartlar altında bir çok fonksiyonda rol oynar (Çiçek, E. 2005⁸, Simonian, N.A. ve ark. 1996³⁴). Hücre içi konsantrasyonu fazla arttığında nöron ölümü ile sonuçlanan toksik olayları başlatır. Metal ve tiyol içeren proteinlerle yürüyen tepkimeler, enzim etkinliklerinde zayıflamaya neden olurlar. NO'nun elektron transport zincirindeki demir içeren komplekslere

saldırması, bozulmuş enerji metabolizmasıyla sonuçlanır. Nitrik oksit oluşumunun artması sinir hücreleri tahribatına yol açar (Çiçek, E. 2005⁸, Reiter, R.J. 1998³⁵).

Nitrik oksit, çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği taşımaz. Bunun sonucu, bilinen diğer radikallere göre tepkiselliği baskılandığından oldukça uzun ömürlüdür (Yurdakul, Z. 2007⁵).

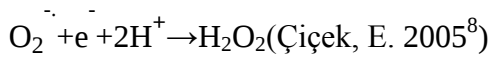
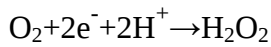
Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipid radikaller ile tepkimeye girmesi NO'ye antioksidan bir etki de kazandırır. Fizyolojik değişimde üretilen NO esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO₃⁻) oksitlenerek etkinliği sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO'yi ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir. Derişiminin artması ile oksidasyonu hızlanır. Bu nedenle ortamdaki derişimi ile kendi ömrü arasında ters bir orantı vardır (Yurdakul, Z. 2007⁵).

2.5.2. Radikal Olmayanlar

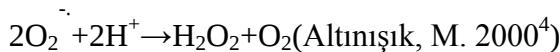
Yapısında çiftlenmemiş elektron bulundurmazlar.

2.5.2.1. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Oksijenin enzimatik olarak 2 elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve nonenzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur (Yurdakul, Z. 2007⁵).



H₂O₂ membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır (Markesbery, W.R. 1997³⁶). Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi süperoksitin (O₂^{·-}) dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, süperoksitin dismutasyonu tepkimesinde 2 proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar (Altınışik, M. 2000⁴).



Tepkime sonucu radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu bir dismutasyon tepkimesi olarak bilinir (Çiçek, E. 2005⁸). Bu dismutasyon ya spontandır ya da SOD tarafından katalizlenir. Spontan dismutasyon pH 4,8'de en hızlıdır. Bu pH'da protonlanmış ve protonlanmamış radikal konsantrasyonları eşittir. Fakat, hem protonlanmış radikalın arttığı daha asit pH'da hem de süperoksit iyonunun fazla olduğu alkali pH'da bu hız belirgin şekilde düşüktür. Süperoksidin SOD tarafından dismutasyonu ise daha geniş bir pH aralığında katalizlenir. Spontan dismutasyonun nispeten yavaş olduğu nötral ya da alkali pH'da enzimatik dismutasyon daha belirgindir (Çiçek, E. 2005⁸, Akkuş, İ. 1995¹⁹, Klebanoff, S.J. 1980³⁷, Cheeseman, K.H. ve ark. 1993³⁸).

Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü H_2O_2 , Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton, süperoksit radikalının ($O_2^{\cdot-}$) varlığında ise Haber-Weiss tepkimeleri sonucunda en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini ($OH^{\cdot}$) oluşturur (Altınışik, M. 2000⁴).

Mitokondride bol miktarda H_2O_2 bulunur. Metal iyonları da çok olduğu için çok fazla hidroksil radikali üretimi söz konusudur. Bu metal katyonları, DNA veya hücre zarına bağlanırsa hidroksil radikali oluşumuna sebep olabilir (Çiçek, E. 2005⁸, Reiter, R.J. 1998³⁵).

Oksitleyici özelliği nedeniyle, biyolojik sistemlerde oluşan H_2O_2 'nin derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz yerine getirir (Yurdakul, Z. 2007⁵).

2.5.2.2. Lipid Hidroperoksit (LOOH)

Doymamış yağ asitlerinin allil grubundan bir hidrojen çıkması ile oluşan lipid radikali, oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksit radikalini ($LOO^{\cdot}$) oluşturmaktadır. Oluşan bu radikal de diğer lipidlerle zincir reaksiyonu oluşturarak lipid hidroperoksitleri ($LOOH^{\cdot}$) oluşturmaktadır (Gürsel, F.E. 2007¹²).

2.5.2.3. Hipoklorik Asit (HOCl)

Eosinofiller, nötrofiller ve monositlerin primer lizozomal granüllerinde demir-hem içeren miyeloperoksidaz (MPO) bulunur. Lökositlerin primer granüllerinden

degranülasyon ile fagozom içine bırakılan MPO, H_2O_2 ve Cl^- kullanarak güçlü bir antibakteriyel ajan ve reaktif oksijen partikülü olan hipoklorik asidi (HOCl) oluşturur (Altınışık, M. 2000⁴, Gürsel, F.E. 2007¹²).

2.5.3. Singlet Oksijen (O_2)

Yapısında paylaşılmamış 2 elektron bulundurur Bu elektronların spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerdedir. Radikal tanımına göre oksijen diradikal yapıya sahiptir. Oysa oksijenin reaktivitesi çok düşüktür. Moleküler oksijen başka bir molekül ile tepkimeye girebilmek için ya kendisine bir veya 2 elektron aktarımı ile O_2' veya peroksi anyonunu oluşturur veya enerji absorpsiyonu ile diradikal oksijenin elektronlarından birinin uyarılması sonucu 2 form halinde **singlet oksijen** oluşur (Altınışık, M. 2000⁴).

Moleküler O_2 , Delta O_2 , Singlet O_2  (Altınışık, M. 2000⁴)

Singlet oksijen başlıca şu mekanizmalarla oluşur

a. Pigmentlerin oksijenli ortamda ışığı absorblaması ile: Örneğin, flavin içeren nukleotidler, retinal ve bilirubin bu yolla singlet oksijen oluşturabilirler (Altınışık, M. 2000⁴).

b. H_2O_2 'lerin metaller varlığındaki yıkım tepkimelerinde singlet oksijen ortaya çıkabilir (Altınışık, M. 2000⁴).

c. Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında singlet oksijen açığa çıkabilir (Altınışık, M. 2000⁴).

d. Çeşitli enzimlerin etkileri sırasında: Örneğin, myeloperoksidaz ve sitokrom P-450 bu yolla singlet oksijen oluşmasına neden olabilirler (Altınışık, M. 2000⁴).

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve $OH^\bullet$ kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (Yurdakul, Z. 2007⁵).

2.6. Antioksidan Savunma

2.6.1. Antioksidanlar

Vücudumuz serbest radikalleri tanıyan ve etkisiz hale getiren bir savunma sistemine sahiptir. Bu işlemi yapan maddelere **antioksidan** denir (Çiçek, E. 2005⁸).

Genelde oksijen, hidrojen ve hidroksil tipinde olan serbest radikaller, elektron açıklarını elektron verme özelliği yüksek olan antioksidanlardan sağlayabilirler. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederek vücudun serbest radikallerden etkilenmemesini veya kendini yenilemesini sağlayan maddelerdir. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Günümüzde serbest radikallerin tüm sistemlerle ilgili pek çok hastalığa sebep olduğu düşünülmektedir (Çiçek, E. 2005⁸).

Hücressel düzeyde ciddi miktarda üretilen serbest oksijen radikallerinin yol açtığı toksik etkiler vücuttaki antioksidan savunma sistemiyle yok edilmeye çalışılır. Antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkan oksidatif stres, yaşlanma ve birçok hastalığın oluşum sürecinde önemli rol oynar (Demircan, G. ve ark. 2005²²). Oksidanlar ve hastalıklar arasındaki ilişki, oksidan ve antioksidan arasındaki dengeye bağlıdır. Vücutta oksidanların artması veya antioksidanların yetersiz kalması oksidatif stres dediğimiz olayı ortaya çıkarır. Böylece oksidanlar normal biyolojik makromoleküllerle kolayca etkileşirler ve doku harabiyeti oluşur (Altınışik, M. 2000⁴, Halliwell, B., 2007³⁹, Gürbüz, A.K. 2007⁴⁰). Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek, bu radikalleri kendilerine bağlayarak ya da onları daha zayıf bir moleküle çevirerek radikal hasarını önlerler. Antioksidanlar, hücrenin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler (Çiçek, E. 2005⁸, Cheeseman, K.H. ve ark. 1993³⁸, Freeman, B.A. ve ark. 1982²⁵).

2.6.2. Antioksidanların Etki Şekilleri

1.Serbest Radikal Oluşumunun Önlenmesi

- a.Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırır.
- b. Oksijen uzaklaştırılır veya konsantrasyonu azaltılır,
- c. Katalitik metal iyonları uzaklaştırılır (Altınışik, M., 2000⁴).

2.Oluşan Serbest Radikallerin Etkisiz Hale Getirilmesi

a.Toplayıcı Etki

Oksidanlar tutulur veya daha zayıf bir moleküle (örneğin, enzimlere) çevrilirler (Altınışik, M. 2000⁴),

b.Bastırıcı Etki

Oksidanlara bir hidrojen aktararak aktiviteleri azaltılır veya inaktif şekle (örneğin, vitamin ve flavinoidlere) dönüştürülürler (Altınışik, M. 2000⁴),

c.Zincir Reaksiyonlarını Kırıcı Etki

Örneğin, hemoglobin, serüloplazmin ve E vitamini'nde olduğu gibi oksidanları ağır metallerle bağlayarak fonksiyonlarını engellerler (Altınışik, M. 2000⁴),

d.Onarıcı Etki

Oksidanların oluşturdukları hasar örneğin, folik asit tarafından onarılır (Altınışik, M. 2000⁴).

2.6.3. Vitamin Eksojen Antioksidanlar

2.6.3.1. Vitamin C (L- Askorbik Asit)

Suda eriyebilen vitaminlerden olan C vitamini, özellikle yeşil renkli taze sebze, meyve ve turuncgillerde bol miktarda bulunur. Bir çok memeli türünün karaciğerinde sentezlenen vitamin C, 6 karbonlu bir laktondur (Kechrid, Z. ve ark. 2001⁴¹). C vitamini bitkilerde ve hayvanlarda sentezlenebilir. Fakat insanlar, primatlar, kobaylar, yarasalar ve bazı balık türlerinde sentezlenemez. Bunun sebebi bun canlılarda bu vitaminin biyosentezinin son reaksiyonunu katalizleyen gulonolakton oksidaz'ın olmayışdır. Bu yüzden insanlarda C vitamininin diyetle dışarıdan alınması zorunludur (Erdoğan, E.⁴², Kaya, Ş. ve ark. 2001⁴³). İnce bağırsaklardan kolayca emilir. Isıtılmaya dayanıksız, dondurulmaya ise dayanıklıdır (Çiçek, E. 2005⁸, Akkuş, İ. 1995¹⁹). C vitamininin L- ve D- askorbik asit olmak üzere 2 şekli vardır. D-askorbik asit inaktiftir. L izomeri ise biyolojik olarak aktif formudur. C vitamini denildiği zaman aktif olan L-askorbik asit anlaşılır (Erdoğan, E.⁴²). Vitamin C organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar (Altınışik, M. 2000⁴). İndirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali (O₂⁻) ve hidroksil

radikali ($\text{OH}^\cdot$) ile reaksiyona girerek onları ortamdan temizler. (Altınışik, M. 2000⁴). Böylece lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterir (Bayram, İ. ve ark. 2004⁴⁴).

Askorbik asit proteine bağlı ferri demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan ferri demiri indirgeyerek Fenton tepkimesinde H_2O_2 ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$) oluşturmaya uygun ferro demire dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal tepkimelerinin önemli bir katalisti veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir (Altınışik, M. 2000⁴).

Oksidatif patlama sırasında, reaktif moleküller çevreye yayılarak mutasyonlara, hücre hasarına, koruyucu enzimlerin inaktivasyonuna sebep olurlar. C vitamini de oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini engeller (Çiçek, E. 2005⁸, Aydın, A. ve ark. 2001⁴⁵). Askorbat, sulu peroksil radikalleri ve aktif polimorfonükleer lökositlerden salınan oksidanlarca indüklenen peroksidatif hasarı önleme yeteneğine sahiptir. Plazma diğer antioksidanlara sahip olsa bile vit C'den yoksunsa lipidlerde oksidatif hasar meydana gelir (Akman, E. ve ark.⁴⁶). Asit özellik gösterir ve E ve B vitaminlerinin etkinliğini artırır (Bayram, İ. ve ark. 2004⁴⁴). Askorbik asit, E vitamini yenilenmesinde görev almaktadır. Askorbat radikali (semidehidroaskorbik asit) NAD tarafından enzimatik olarak yeniden redüksiyona uğratarak askorbik aside dönüştürülür. Bu mekanizmayla E vitamininin antioksidan fonksiyonları sürekli hale getirilir (Akman, E. ve ark.⁴⁶).

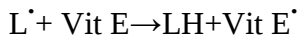
2.6.3.2. Vitamin E (α -tokoferol)

Vitamin E, yağda erir ve alfa, beta, gama ve delta olarak adlandırılan 4 tokoferol karışımıdır. α -tokoferol doğal dağılımı en geniş ve biyoaktivitesi en fazla olanıdır (Çiçek, E. 2005⁸, Aydın, A. ve ark. 2001⁴⁵).

α -tokoferol dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek vitamin E konsantrasyonları mitokondri ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre kısımlarında bulunur. Miyokard membranındaki miktarı da fazladır. Bitkisel yağlar ve tohumlar zengin E vitamini kaynaklarıdır. E vitamini en çok yer fıstığı, badem, pamuk yağı ve keten tohumunda bulunur. Zeytin yağında eser miktarda bulunur (Çiçek, E. 2005⁸, Balcıoğlu, A. 1993⁴⁷). Diyetle yağda çözünmüş olarak alınır, yağ sindirimi

sırasında açığa çıkar ve emilir. Herhangi bir taşıyıcı protein olmadan pasif diffüzyonla emilir. E vitaminin en önemli depolanma yeri yağ dokusudur (Çiçek, E. 2005⁸).

Vitamin E (α -tokoferol) çok güçlü bir antioksidandır, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Vitamin E zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu, vitamin E vasıtasıyla sonlandırılabilir (Altınışik, M. 2000⁴).



Glutasyon peroksidaz (GPx) ile E vitamini serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. GPx, teşekkül etmiş peroksitleri ortadan kaldırırken, E vitamini peroksitlerin sentezini engeller. E vitamini, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar. Selenyum E vitamini ile lipidlerin emilimi için gereklidir. Ayrıca vitamin E'nin lipoproteinler içinde tutulmasına yardımcı olur. E vitamini ise selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır (Çiçek, E., 2005⁸, Akkuş, İ., 1995¹⁹, Aydın, A., ve ark. 2001⁴⁵).

Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve E vitamini ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün gelişmesini önlediği bildirilmiştir (Altınışik, M. 2000⁴, Çiçek, E. 2005⁸, Aydın, A. ve ark. 2001⁴⁵).

Vitamin C'nin akciğerler ve göz lensi gibi su içeriği yüksek olan organ ve dokularda güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğu zaten bilinmektedir. Fakat son yapılan çalışmalar sonucunda, bu mekanizmanın döngüsel tipinde vitamin C ile beraber vitamin E'nin de görev yaptığı anlaşılmıştır (Gürsel, F.E. 2007¹², Kojo, S. 2004⁴⁸).

2.6.3.3. Karotenoidler

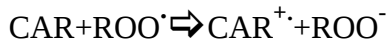
Karotenoidler, yeşil ve sarı sebzelerle sarı-turuncu renkli meyvelerde bulunan renk öğeleridir. Karotenoidlerin bir bölümü vücutta A vitaminine dönüşerek etkinlik gösterir. Bunların başlıcaları, beta, alfa ve gamma karotenle kriptoksantindir (Baysal, A.

1993⁴⁹). Bitki ve mikroorganizmalarda bulunan karotinoidlerin doğada 600'den fazla çeşidi bulunmaktadır (Gürsel, F.E. 2007¹², Stehbens, W.E. 2003⁵⁰).

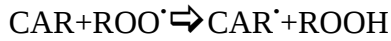
A vitamini aktivitesi taşıyan ve taşımayan karotenoid moleküllerinde çok sayıda doymamış çift bağ bulunduğundan; doğal ve yapay ışınlar, sigara, zararlı kimyasallardan kaynaklanan ve hücre lipidlerinin oksidasyonuna neden olan aktif oksijeni tutma yeteneğine sahiptirler. Bu özellikleriyle kanser, damar sertliğine bağlı kalp hastalıkları ve katarakt riskini azaltırlar. Karotenoidler ışık, oksidasyon, ısı, metal iyonlar ve asit ortamda bozularak antioksidan nitelikleri yitirirler (Baysal, A. 1993⁴⁹).

Karotenoidler ile serbest radikaller arasındaki tepkimeler genellikle 3 mekanizma ile şekillenir (Gürsel, F.E. 2007¹², El Agamey, A. ve ark. 2004⁵¹):

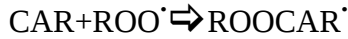
a.Radikal ilavesi



b.Karotenoidden hidrojen çıkışı



c.Elektron transfer reaksiyonu



Karotenoidler (özellikle β -karoten) düşük oksijen basıncında, genellikle 150 Torr altında, antioksidan etki gösterirlerken, yüksek oksijen basınçlarında bu etkilerini kaybedebilmekte veya pro-oksidan olabilmektedirler (Valko, M. ve ark. 2006³, Gürsel, F.E. 2007¹²).

2.6.3.4. Flavonoidler

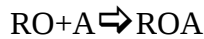
Flavonoidlerin antioksidan etkinliği C ile E vitaminleri, selenyum ile çinko gibi antioksidan elementlerle karşılaştırıldığında daha güçlüdür ve daha geniş bir oksidan grubuna karşı etkilidirler. C vitamininin vücuttaki emilimini ve kullanımını arttıırırlar (Maranki, A. 2008⁶, Kümeli, T.⁵²).

Flavonoidler ve diğer bitki fenoliklerinin süperoksit, alkoksil, peroksil ve nitrik oksit gibi radikalleri temizleme, demir ve bakır şelasyonu, α - tokoferol rejenerasyonu

foksiyonlarına ek olarak, vazodilatör, immünstimulan, antiallerjik, östrojenik ve antiviral etkileri de söz konusudur (Burak, M. ve ark.1999⁵³).

Flavonoidlerin esas kaynaklarını, çay (% 61), soğan (% 13) ve elma (% 10) oluşturmaktadır. Bunun yanında Akdeniz kültüründe 10- 20 mg/ L flavonoid içeren kırmızı şarabın önemli bir kaynak oluşturduğu belirlenmiştir. Soya fasulyesi, yerfıstığı, hardal, pirinç, susam, zeytin, soğan, patates, yulaf, zeytin gibi sık tüketilen gıdalarda flavonoid içerik gösterilmiştir. Adaçayı, kekik, biberiye, karabiber ve karanfil gibi baharatların güçlü antioksidan aktiviteye sahip oldukları uzun süredir bilinmekte ve gıda korunmasında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Sarımsak vitaminden zengin bir antioksidandır. Kardiyoprotektif etkisinin lipid ve kan basıncını düşürmesi, antiplatelet, antioksidan ve fibrinolitik etkileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Çay yapraklarından izole edilen kateşin ve derivelerinin antioksidan etkinlikleri bilinmekle birlikte düşük dozlarda prooksidan etkilerinin olabileceği de bildirilmiştir (Burak, M. ve ark. 1999⁵³).

Flavonoidler, glikozidler gibi canlı hücrelerde ortaya çıkarlar, sıcak asit ve enzimlerle sırasıyla aglikon ve şekere parçalanabilirler (Burak, M. ve ark. 1999⁵³, Feredoon, S. ve ark. 1992⁵⁴, Tüzün, C. 1996⁵⁵). Fenolik antioksidan (AH), lipid radikallere hızla H⁺ vermesi şeklinde lipid oksidasyonu ile etkileşir. Görevi lipid peroksi (ROO·) ve alkoksil (RO·) radikalini parçalamak ve böylece lipid peroksidasyonunun tepkime zincirini sonlandırmaktır (Burak, M. ve ark. 1999⁵³).



Sonuçta oluşan fenoksi radikali yeni bir serbest radikal oluşumunu başlatmamalı veya zincir tepkimesi ile hızlı bir oksidasyona maruz kalmamalıdır. Bu yönden fenolik antioksidanlar mükemmel H⁺ ve elektron donörleridirler. Oluşan fenoksi radikali aromatik halka etrafında çiftlenmemiş elektronların lokalizasyon değişiklikleri ile dengelenir. Bir fenolün orto veya para pozisyonundaki iki OH- grubu onun antioksidan aktivitesini artırır (Burak, M. ve ark. 1999⁵³).

2.6.3.5. Folik Asit (Vitamin B9)

Kan yapımı, hücre oluşması, yenilenmesi ve tamiri, DNA ve RNA yapımı için gereklidir. 1941’de ıspanaktan elde edilen bir maddenin anemi tedavisinde etkili olduğu fark edildi ve bu maddeye folik asit (folium- yaprak) adı verildi. Bugün vit. B9 ve pteroilglutamik asit (PGA) olarak da bilinen bu maddenin sentetik olanına folik asit, doğal olanına ise folat adı verilmektedir. Sentetik formu, doğal olandan daha dayanıklıdır. Sarı- turuncu renkte ve kristal yapıdadır. Suda çözünürlüğü o kadar iyi değildir, alkali ortamlarda daha kolay çözünür. Vücutta depolanmaz (www.fizikoterapi.com⁵⁶).

Vit B9, diğer B vitaminleri gibi karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında görevli birçok enzimin koenzimidir. Proteinlerin emilmesi, kullanılması ve yeni protein sentezinde görev alır. Hücre bölünmesi, DNA sentezi ve tamiri için gereklidir. DNA ve RNA için gerekli olan pürin ve timin sentezine yardımcı olur (www.fizikoterapi.com⁵⁶).

Serotonin gibi moral, uyku ve iştahı düzenleyen nörotransmitterlerin üretimine katılarak mental ve emosyonel sağlıkta önemli rol oynar. Cilt, saç, göz, karaciğer sağlığı ve barsak fonksiyonlarının korunması için gereklidir. Barsak parazitlerine ve gıda zehirlenmelerine karşı koruyucudur (www.fizikoterapi.com⁵⁶).

Vit B12 ile birlikte eritrosit formasyonunu düzenler ve demirin kullanılmasına yardım eder. Vit B6 ve B12 ile birlikte kan homosistein seviyesini kontrol eder. Homosistein, henüz iyi bilinmeyen bir mekanizma ile kalp hastalığı ve (muhtemelen) depresyon, Alzheimer gibi kronik hastalıkların gelişmesine yardımcı olmaktadır (www.fizikoterapi.com⁵⁶).

Hafif Vit.B9 eksikliği oldukça sıktır. Alkolizm, iritabl barsak sendromu ve çöliak hastalığı Vit B9 eksikliğine neden olabilir. Bazı ilaçlar Vit. B9 seviyesini düşürür. Dengesiz beslenenlerde, sigara tiryakilerinde, alkoliklerde, yaşlılarda, B12 eksikliği ya da hemolitik anemisi olanlarda, hızlı büyüme ve doku tamiri dönemlerinde, hamilelerde ve bakım merkezlerinde yaşayanlarda vit. B9 gereksinimi artar. Hafif B9 vitamini eksikliği genellikle bulgu vermez veya anlaşılamaz. Ağır yetmezliklerde büyüme geriliği, makrositer anemi, güçsüzlük, çabuk yorulma, irritabilite, unutkanlık, mental yavaşlama, solunum sıkıntısı, iştahsızlık, diare, kilo kaybı, baş ağrısı, çarpıntı ve dilde enflamasyon (glossit) ortaya çıkabilir (www.fizikoterapi.com⁵⁶).

2.6.4. Eksojen Antioksidan İlaçlar ve Gıdalar

2.6.4.1. Alfa-lipoik Asit (tioktik asit, ALA)

Alfa lipoik asit (ALA), hem hayvanlar hem insanlarda sentezlenebilen doğal bir maddedir. Ancak, antioksidan aktivite gösterebilecek kadar serbest alfa lipoik asit dolaşıma katılamaz (Biewenga, G.P. ve ark. 1997⁵⁷). Bu yüzden dışarıdan alınması gerekir. Hem suda hem yağda çözünebilen tek antioksidan maddedir (Gürsel, F.E. 2007¹²).

Bazı enzimlerin çalışması için gerekli olduğu gibi kuvvetli bir antioksidandır. R ve S izomerleri vardır. Kandaki ve dokulardaki zararlı oksijen ürünlerini ve nitrojen parçalarını yok eder. Suda ve yağda eriyebilir ve bu özelliği nedeniyle birçok dokuya ulaşabilir. Bu arada vücuttaki antioksidan glutatyon enzimini artırır. GLUT 4 denen kan şekerini hücreye sokan proteini artırarak kan şekerinde azalma yapabilir (Özata, M. 2008⁵⁸). ALA, ağır metallerle oluşan zehirlenmelerde detoksifikasyon ajanı olarak kullanılan bir antioksidandır. Kandaki zararlı serbest demir ve bakır iyonları ile şelat yaparak onların serbest radikal oluşturmasını önler (Özata, M. 2008⁵⁸, Memişoğulları, R. 2005⁵⁹). Kan şekerini düzeltir ve insülinin etkisini artırır. Özellikle şeker hastalarında sinir hasarını önler. Sinir dokusundan salınan büyüme faktörünü artırır. Diyabetik nöropatisi olan hastalarda 3 haftada belirgin düzelme yapar. ALA sakatat olarak inek böbreği, kalbi ve karaciğeri ile brokoli, ıspanak, domates, brüksel lahanası ve yumurta sarısında vardır. Son yapılan çalışmalar bir besin desteği olan alfa- lipoik asitin trigliserid düzeylerinde azalma yaptığı saptanmıştır (Özata, M. 2008⁵⁸).

a. ALA, direk olarak C vitamininin, indirek olarak E vitamininin rejenerasyonunu sağlayabilir (Griffith, O.W. 1999⁶⁰) ve hücreler arası glutatyon seviyesini artırır. (Özata, M. 2008⁵⁸).

b. Reaktif oksijen türlerini yok eder (Gürsel, F.E. 2007¹²).

c. Reperfüzyon hasarlarından korunmada etkinliği pek çok hayvan çalışması ile ispatlanmıştır (Scheer, B. ve ark. 1993⁶¹, Cao, X. ve ark. 1995⁶²).

2.6.4.2. Demir Şelatörleri

Demirin, dokuda hasara neden olabilecek güçlü oksidan faaliyeti vardır. Kalp, karaciğer, akciğer, beyin, kemik iliği ve endokrin organlarda aşırı miktarda demir biriktiğinde çeşitli hastalıklar için elverişli bir ortam hazırlanmış olur. Bu olası

hastalıkların arasında, kalp yetmezliği, karaciğerde siroz ve fibroz, safra kesesi bozuklukları, şeker hastalığı, artrit, depresyon, cinsel iktidarsızlık, kısırlık ve kanser de bulunur (İlhan, O. 2008⁶³).

Demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak sureti ile etkisizleştirirler. Böylece Fenton tepkimesini ve sonuçta hidroksil radikalının oluşumunu inhibe ederler (Altınışik, M. 2000⁴).

2.6.5. Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar

2.6.5.1. Glutatyon (GSH–Gama-Glutamil Sisteinil Glisin)

Doğada çok yaygın bulunan bu sülfürlü bileşik 1921 yılında Hopkins tarafından keşfedilmiştir. Önceleri glutamil-sisteinden oluşan bir dipeptid olarak bilinse de, 1929 yılında kristal halde elde edildikten sonra yapısının tripeptid olduğu anlaşılmıştır. 1935 yılında ise Harrington ve Mead tarafından L-glutamil-L-sistein-glisin halinde sentez edilmiştir (Gürsel, F.E. 2007¹²).

Hücrelerde düşük moleküler ağırlığa sahip olan ve tiyol içeren en önemli madde glutatyondur. Glutatyona antioksidan özelliğini, yapısındaki sisteinin tiyol grubu kazandırmaktadır. Hücrenin protein yapısı dışındaki sülfidril grup içeriğinin % 90 kadarını içermektedir ve hidroksil ile singlet oksijen radikalleri gibi reaktif oksijen partiküllerini yok etmektedir. Hücreleri oksidatif hasara karşı korumanın yanında, proteinlerdeki –SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupları oksidasyona karşı korumaktadır (Gürsel, F.E. 2007¹²).

Glutatyon genelde karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutatyona güçlü antioksidan özelliği kazandıran tiyol grubu sayesinde serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller (Altınışik, M. 2000⁴).

2.6.5.2. Melatonin (MLT)

Karanlıkta pineal bezden salgılanan; uyku, üreme, ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon olan melatonin'in bir antioksidan olduğu ilk kez 1991 senesinde Ianas ve ark. tarafından öne sürülmüş ve daha sonra yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla da desteklenmiştir. Melatoninin

antioksidan özelliği, yapısında bulunan pirol halkasından kaynaklanmaktadır (Yazıcı, C. ve ark. 2004⁶⁴).

Lipofilik bir antioksidandır. Lipofilik bir antioksidan olduğu için hücrenin bütün organellerine ulaşabildiği gibi kan-beyin bariyerini de geçerek geniş bir alanda etki gösterir. Aynı zamanda pineal bezden salgılanan ve tümör oluşumunun sınırlandırılması, immun sistemin düzenlenmesi, reproduktif fonksiyonların kontrolü gibi fonksiyonlara sahip bir hormondur. Lipofilik olduğu için hücrenin bütün organellerine ulaşabildiği gibi kan-beyin bariyerini de geçerek geniş bir alanda etki gösterir. Yapılan çalışmalarda, diyabette artan oksidatif stresi azalttığı belirtilmektedir (Cam, M. 2003⁶⁵, Guerrero-Romero, F. ve ark. 2005⁶⁶). Bilinen en reaktif radikal olan hidroksil radikali ile reaksiyonu sonucu indolil katyon radikali oluşturur. Bu radikal de ortamdaki süperoksit radikalini tutarak etkisizleştirir (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Cam, M. ve ark. 2003⁶⁵, Guerrero-Romero, F. ve ark. 2005⁶⁶).

Melatoninin antioksidan özelliği üç ana başlık altında toplanabilir

a.Direk antioksidan etki: Melatoninin hidroksil, H_2O_2 , süperoksit radikali, hipoklorik asit, NO gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiği ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiği bildirilmektedir (Gürsel, F.E. 2007¹², Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Yazıcı, C. ve ark. 2004⁶⁴, Beyer, C.E. ve ark. 1998⁶⁷, Genç, S. ve ark. 1998⁶⁸, Reiter, R.J. ve ark. 2000⁶⁹).

b.Antioksidan enzim aracılı etki: SOD, GSH-Px gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ve etkinliklerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi baskıladığı ileri sürülmektedir (Gürsel, F.E. 2007¹², Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Yazıcı, C. ve ark. 2004⁶⁴, Beyer, C.E. ve ark. 1998⁶⁷, Genç, S. ve ark. 1998⁶⁸, Reiter, R.J. ve ark. 2000⁶⁹).

c. Prooksidan enzim aracılı etki: Bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu şekilde antioksidan sistemi desteklediği bildirilmektedir (Gürsel, F.E. 2007¹², Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Yazıcı, C. ve ark. 2004⁶⁴, Beyer, C.E. ve ark. 1998⁶⁷, Genç, S. ve ark. 1998⁶⁸, Reiter, R.J. ve ark. 2000⁶⁹).

2.6.6. Enzim Olan Endojen Antioksidanlar

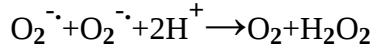
Oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler.

2.6.6.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Hücre içi enzimatik antioksidanların en etkililerinden olan SOD, 1939 senesinde izole edilmiş olmasına rağmen, antioksidan aktivitesi Mc Cord ve Fridovich tarafından 1969'da keşfedilmiştir (Valko, M. ve ark. 2006³).

Metalloprotein olan SOD bir süperoksit molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü H₂O₂'e indirgenme reaksiyonunu katalizler. Bu dismutasyon tepkimesi sırasında süperoksit radikali, ekstra elektron alabilmek veya verebilmek için hem oksidan hem redüktan olarak rol oynamaktadır. SOD, bir süperoksiti diğer süperoksit radikalini okside edebilmek için kullanmaktadır (Gürsel, F.E. 2007¹², Memişoğulları, R. 2005⁵⁹).

SOD



(Gürsel, F.E. 2007¹², Memişoğulları, R. 2005⁵⁹)

Bu dismutasyon tepkimesi süperoksit radikalinin anyon ve kation formlarının eşit oranda bulunduğu pH 4,8 de kendiliğinden de cereyan eder. Ancak fizyolojik şartlarda, yani pH'nın 7,35- 7,45 arasında iken bu tepkime çok daha yavaş olacaktır. SOD varlığında pH'nın en az 7,4 olduğu koşullarda bu tepkime 4 kat daha hızlı olacaktır (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Cherubini, A. ve ark. 2005⁷⁰).

Birkaç tip SOD mevcuttur

a.Sitoplazmik SOD (Cu-Zn SOD)

Birbirinin aynısı iki 2 üniteden (homodimer) oluşmaktadır. Her bir alt ünite bakır ve çinko iyonlarından oluşan aktif bölge içermektedir. Hücrelerin sıvı dolu kısımları (örneğin sitozolde) ve mitokondriyi çevreleyen 2 membran arasında bulunur (Valko, M. ve ark. 2006³, Gürsel, F.E. 2007¹², Mariani, E. ve ark. 2006⁷¹, Scandalios, J.G. 1993⁷², Wu, D. ve ark. 2003⁷³).

b.Mitokondrial SOD (Mn SOD)

Homotetramer yapıda olup, her alt ünite için bir manganez atomu içermektedir ve en güçlü anti-tümör etkiye sahip olan antioksidan enzimdir. Süperoksitin 2 basamaklı dismutasyonu sırasında Mn⁺³'ü Mn⁺²'ye ve sonra tekrar Mn⁺³'e dönüştürmektedir.

Mitokondrinin matriksinde bulunur (Valko, M. ve ark. 2006³, Gürsel, F.E. 2007¹², Mariani, E. ve ark. 2006⁷¹, Scandalios, J.G. 1993⁷², Wu, D. ve ark. 2003⁷³).

c.Ekstrasellüler SOD

Tetramerik yapıda, heparin ve heparin sülfat gibi bazı glikoaminoglikanlara eğilim gösteren SOD tipidir. Etkinliği için bakıra, stabilitesi için çinkoya ihtiyaç duymaktadır. Memeli dokularındaki regülasyonu, oksidanlara karşı farklı hücrelerin yanıtı yerine daha çok sitokinler tarafından koordine edilmektedir. Vasküler endotele bağlıdır (Valko, M. ve ark. 2006³, Gürsel, F.E. 2007¹², Mariani, E. ve ark. 2006⁷¹, Scandalios, J.G. 1993⁷², Wu, D. ve ark. 2003⁷³).

d.Nikel SOD

Diğer SOD sınıflarından çok farklı bir sekansa sahip olan ve 117 aminoasitten oluşan bir SOD tipidir. Streptomyces ve siyanobakterilerde bulunmaktadır (Valko, M. ve ark. 2006³, Gürsel, F.E. 2007¹², Mariani, E. ve ark. 2006⁷¹, Scandalios, J.G. 1993⁷², Wu, D. ve ark. 2003⁷³).

2.6.6.2. Katalaz(CAT)

Sumer ve Dounce tarafından 1937'de kristalize halde saflaştırıldı. Her biri bir prostetik grup olan ve yapısında Fe⁺³ bulunduran 4 hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. CAT'ın % 20'si hücre sitoplazmasında geri kalanı peroksisomların matriksinde lokalizedir (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Cherubini, A. ve ark. 2005⁷⁰, Young, I.S. ve ark. 2001⁷⁴, Taysi, S. ve ark. 2002⁷⁵, Taysi, S. ve ark. 2002⁷⁶).

CAT, bitki, hayvan ve aerobik bakterilerde bulunmaktadır ve glutatyon peroksidaz sisteminin yaptığı gibi H₂O₂'nin detoksifikasyonunda görev almaktadır (Valko, M. ve ark. 2006³). SOD'ın oluşturduğu H₂O₂'i CAT peroksidazlarla beraber oksijen ve suya parçalar (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Ozban, N. 1988⁷⁷).

CAT

$2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Ozban, N. 1988⁷⁷).

Enzimler içinde en yüksek dönüşüm oranına (ürüne dönüşebilen substrat oranı) CAT sahiptir (Valko, M. ve ark. 2006³). Düşük konsantrasyonlarda H₂O₂'i glutatyon peroksidaz parçalar, yüksek konsantrasyonlarda ise CAT etkinleştirir. CAT etkinliği eritrosit, karaciğer ve böbrekte yoğundur (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Cherubini, A. ve

ark. 2005⁷⁰, Young, I.S. ve ark. 2001⁷⁴, Taysi, S. ve ark. 2002⁷⁵, Taysi, S.ve ark. 2002⁷⁶).

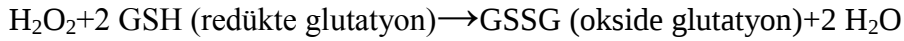
2.6.6.3. Glutatyon Peroksidaz Sistemi

İki izoformu mevcuttur ve 3 enzimden oluşur,

a.Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px, E.C.1.11.1.19)

Her birinde selenosistein içeren 4 alt birimden oluşur. Bulunduğu dokularda membran lipidlerini peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Redükte glutatyonu oksitlerken H_2O_2 'yi de suya çevirir ve böylece membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur (Akkuş, İ. ve ark. 1996⁷⁸). Bu sayede hücre membranlarının bütünlüğü sağlanır ve DNA da lipid peroksidasyon ürünlerine karşı korunur (Demircan, G. ve ark. 2005²², Memişoğulları, R. 2005⁵⁹).

GSH-Px

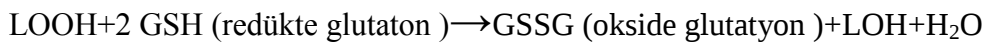


GSH-Px, E vitamini yetersiz olursa membranı peroksidasyona karşı korur. Eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. Glutatyon peroksidaz yetersizliği selenyum eksikliği sonucu olabilir. Çünkü selenyum bu enzimin bir integral parçasıdır (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Young, I.S. ve ark. 2001⁷⁴, Chao, J.C. ve ark. 2002⁷⁹, Jialal, I. ve ark. 1993⁸⁰).

b.Glutatyon-S-Transferaz (GST, E.C.2.5.1.18)

Toksik metabolitlerle glutatyonun konjugasyonunu katalizleyen GST toksik metabolitlerin detoksifikasyonunu sağlayan başka bir antioksidandır (Memişoğulları, R. 2005⁵⁹, Van Haaften, R.I. ve ark. 2001⁸¹). GST'ler başta araşidonik asit (araşidonik asit metabolizmasında ROP'nin önemli bir kaynağıdır) ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere, lipid hidroperoksitlere (LOOH) karşı selenyum- bağımsız glutatyon peroksidaz etkinliği gösterirler (Gürsel, F.E. 2007¹², Griffith, O.W. 1999⁸²).

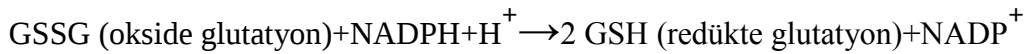
GST



c.Glutatyon Redüktaz

Yükseltgenmiş glutatyonu indirgenmiş hale çeviren 2 alt üniteden oluşmuş bir dimerdir. Her bir alt ünite NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere 3 yapısal alan içerir (Cherubini, A. ve ark. 2005⁷⁰). Glutatyonun etkin olarak hücreyi koruyabilmesi için büyük kısmı redükte halde tutulmalıdır. Glutatyon peroksidaz vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonda (GSSH) bir alt ünitenin FAD alanı ve diğer alt ünitenin arayüz alanından oluşan bir bağlanma bölgesi vardır (Demircan, G. ve ark. 2005²², Cherubini, A. ve ark. 2005⁷⁰). Glutatyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilir. Daha sonra alt ünitelerdeki 2 sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyonla aktarılmış olur (Cherubini, A. ve ark. 2005⁷⁰).

Glutatyon redüktaz



(Demircan, G. ve ark. 2005²²)

2.7. Kurşun (Pb)

Atom numarası 82 ve atom kütlesi 207,19'dir ve 4a grubu elementidir, Geçiş metallerinin bir alt serini oluştururlar ve toprakta eser miktarda bulunmaları nedeniyle, **nadir toprak elementleri** olarak da isimlendirilirler. Yaygın olarak bilinen metallerin en yumuşağı ve en ağırdır. Mavi- gümüş rengi karışımı bir elementtir. 327,5 °C'de erir ve 1740 °C'de kaynar. Doğada, kütle numaraları 204, 206, 207 ve 208 olmak üzere 4 izotopu vardır (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Kur%C5%9Fun>⁸³).

Doğada yaygın olarak bulunan Pb, insan ve hayvanlarda zehirlenme kaynağı oluşturan metallerin başında yer alır. Genellikle kolay çözünen Pb bileşiklerinin toksisitesi daha yüksektir. Buna göre, toksisitesi en yüksek olan Pb bileşiği Pb nitrat (Pb(NO₃)₂) olup, bunu Pb klorür (PbCl₂), Pb asetat [Pb(CH₃COO)₂, PbAc], Pb oksit (PbO), Pb sülfür (PbS) ve Pb fosfat bileşikleri izler. Bir defada verilince akut Pb zehirlenmesi doğuran dozlar, küçük dozlara bölünerek verildiğinde de canlılarda kronik zehirlenmeye neden olabilmektedirler (Özçelik, D. ve ark. 2000⁸⁴). Pb bileşikleri zehirlidirler. Aşınmaya dayanıklı boyaların yapımında geniş çapta kullanılırlar. Kurşun karbonat (2PbCO₃) beyaz renklidir ve yüksek aralıktaki metalin önce asetik asitte

çözündürülmesiyle, sonra da CO₂ ile çökeltilmesiyle elde edilir. Kırmızı kurşun (Pb₃O₄) ve sarı kurşun kromat (PbCrO₄) da, boya yapımında kullanılırlar. Kırmızı kurşun, PbO ile birlikte, akümülatör levhalarının kaplanması için kullanılır. PbO, silisle eritildiğinde, seramikçilikte kullanılan Pb sırlara karıştırılan cam hamuru elde edilir. Öteki bileşikler arasında, dinamit detonatörleri olarak kullanılan cıva fülminat yerine geçen patlayıcı Pb nitrür (PbN₂) ve benzinlerde vuruntuyu önleyici olarak kullanılan Pb tetraetil sayılabilir (<http://www.nuveforum.net/1225-elementler/62768-kursun-kursunun-ozellikleri-kullanimi/>⁸⁵).

Kurşun, organik ve inorganik bileşikleri halinde boya üretimi, akümülatör imalatı ve yenileştirilmesi, şehir su şebekesi, seramikçilik ve kauçuk üretimi, matbaacılık, pestisid ve antelmentik, avcılık ve benzin katkı maddesi olarak geniş kullanım alanı bulur. Bu şekilde yaygın kullanımı sonucu Pb hayvanlarda sık olarak akut ve kronik nitelikli zehirlenmelere sebep olur. Diğer yandan, gerek sanayi artık ve atıklarıyla, gerekse de benzinin yanması neticesi ortaya çıkan kalıntılarıyla önemli bir çevre kirleticisi olan Pb bir yandan ekolojik dengenin bozulmasına, bir yandan da besin zincirine girerek insanlar için önemli bir sağlık sakıncası doğurur (Kaya, S. ve ark. 1991⁸⁶).

Pb ya doğrudan solunum ve cilt yoluyla ya da sindirim sistemi aracılığı ile vücuda girerek depolanan bir metaldir. Pb zehirlenmesi de hiçbir belirti vermeden seyredebilir. Çoğunlukla tanı konulamaz ve çeşitli hastalıklar ile karışabilir. Bu yüzden kansızlık (anemi), bayılma nöbetleri (konvülziyon), zihinsel gelişme geriliği (mental retardasyon), belirgin davranış bozuklukları, karın ağrısı gibi belirtilerin görüldüğü durumlarda Pb zehirlenmesi akla gelmelidir (<http://www.kocaelisistemlab.com/meslek-hastaliklari-kanda-kursun.asp>⁸⁷).

2.7.1. Kurşunun Sebep Olduğu Metabolizma Bozuklukları

2.7.1.1. Hematopoietik Sistemde Oluşan Bozukluklar

Pb, hem (haem) sentezinde rolü olan enzimleri inhibe eder ve eritrositlerin ömrünün kısalmasına sebep olur. Sonuçta anemi meydana gelir. Toksikasyonun en önemli etkileri hematolojik sistem üzerinedir. Pb zehirlenmesi hipokrom mikrositik anemi ayırıcı tanısında yer almasına karşın, hafif hipokrom normositik anemi en sık rastlanan bulgusudur. Pb, eritrositlerde Na⁺/K⁺ ATP'az pompası ile eritrosit membran yapısını bozarak eritrosit ömrünü kısaltır ve ekstrasellüler sıvı ile eritrosit arasındaki su

elektrolit alışverişinin bozulması sonucu hemolize neden olur. Ayrıca Hb sentezinin bozulması ile eritrosit yapımının azalması aneminin ortaya çıkmasının diğer bir nedenidir. Pb'un hem biyosentezi yolunda birçok basamakta da etkisi olduğu gösterilmiştir. En önemli etkileri deltaaminolevülinik asit dehidrataz ve ferroşelataz üzerine olan inhibitör etkileridir. İkinci inhibitör etkiden dolayı, eritrositlerde protoporfirin birikimi olur. Bunun sonucunda demirin tutulduğu yerle çinko birleşir ve çinko protoporfirinler birikir. Bu özellikten dolayı, eritrositlerde protoporfirin artışının çocuklarda kan Pb düzeyinin tahmininde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda eritrosit protoporfirin düzeyinin kan Pb düzeyini gösteren daha iyi bir gösterge olduğu da gösterilmiştir (Şanlı, C. ve ark, 2005⁸⁸).

2.7.1.2. Sinir Sisteminde Oluşan Bozukluklar

Düşük düzeylerdeki Pb kan- beyin bariyerini bozar beyin omurilik sıvısına geçer ve beyin ödemine yol açar. Pb çok yüksek miktarda alındığında delta aminolevulinik asid dehidrojenazda tama yakın inaktivasyon ile nörotoksik bir madde olan delta aminolevulinik asit birikimine yol açarak Santral Sinir Sistemi'nde (SSS) ensefalopati ve periferik nöropatiye neden olur. Çocuklarda düşük kan Pb düzeyinde bile birçok gizli nörolojik hasar gözlenmektedir. Geri dönüşümsüz sağlık etkileri küçük çocuklarda, özellikle SSS'nde görülmektedir. En yüksek duyarlılık 2 yaş dolayındadır. Düşük düzeylerdeki (20- 35 µg/dL) Pb kan- beyin bariyerini bozar ve bu bariyerin önemli elemanlarından olan astrosit ve endotelial hücreleri zedeler. Bu zedelenme Pb'un kalsiyumu mobilize etmesi ve endotelial hücrelerde protein kinaz C'yi etkinleştirmesi ile olur. Prefrontal korteks etkilenmesi sonucu hastalarda davranış bozukluğu ve dalgınlık olur. Oksipital korteks etkilenmesi ile de görme ile ilgili bozukluklar ortaya çıkar. Serebellum etkilenmesi sonucunda ise, nöronal büyümeyi ve sinaps oluşumunu kontrol eden nöral adhezyon molekülü olan NCAM'nin gelişimi bozularak, hastalarda ince motor hareketlerde beceriksizlik, postural dengesizlik ortaya çıkar. Birçok çalışma, erken gelişim sırasında düşük doz Pb ile karşılaşmanın, geç çocukluk çağında nörodavranışsal bozukluklara neden olabileceğini göstermiştir. Bunlar, IQ'da azalma, zayıf akademik başarı, entelektüel yeteneklerde azalma, davranış bozuklukları, işitme azlığı vb. bozukluklar olup bu belirtiler 10 µg/ dL kan Pb düzeylerinden sonra görülmeye başlar (Şanlı, C. ve ark, 2005⁸⁸).

2.7.1.3. Böbreklerde Oluşan Bozukluklar

Bir ağır metal olan Pb tübüler reabsorbsiyon mekanizmasını bozar. Bunun sonucunda idrarla glukoz, amino asitler ve fazla miktarda fosfat atılır. Pb'a bağlı renal toksik etkiler, akut Pb nefropatisi, kronik yavaş ilerleyen tübülointerstisyel nefrit (TIN) ve hipertansiyon olmak üzere 3 biçimde görülür (Şanlı, C. ve ark, 2005⁸⁸).

2.7.1.4. Kemiklerde Oluşan Bozukluklar

Düşük kalsiyum içeren diyetle Pb emilimi % 20- 50 oranındadır. Kalsiyum varlığında ise emilim 10 kat azalmaktadır. Yüksek kalsiyum içeren diyet varlığında gelişen kalsiüri nedeniyle idrarla Pb atılımı artmaktadır. Besinlerdeki kalsiyum ve fosfor eksikliğinde Pb daha hızlı emilir ve kemiklerde depolanır. Pb, osteoblast sentezini azaltarak kemik oluşumunu inhibe eder. 1,25(OH)₂ tübülointerstisyel nefrit, (TIN D₃) düzeyini azaltıp kalsiyum metabolizmasını bozar ve vitamin D aracılığıyla yapılan birçok işlevin aksamasına neden olur. Sonuç olarak Pb ile teması olanlarda aşırı iskelet harabiyeti, kemik tümörleri (osteosarkom), osteoporoz ve rikets görülebilir (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.1.5. Gastrointestinal Sistemde Oluşan Bozukluklar

Pb temasının ilk göstergeleri iştahsızlık, epigastrik ağrı, hazımsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, ishal, ağızda metalik tat gibi bulgulardır. Artan Pb teması ile iştahsızlık ve konstipasyon belirginleşir ve Pb koliği diye adlandırılan şiddetli karın ağrısı oluşur. Pb koliğinde karın kasları sert ve göbek bölgesi hassaslaşmıştır. Pb'un oluşturduğu vasküler spazm ile birlikte artan asidite toksikasyonda sık görülen gastrik ve duodenal ülserlerin de nedenidir (Şanlı, C. ve ark, 2005⁸⁸). Araştırmacılar demir ve Pb'un gastrointestinal sistemden emilim için aynı reseptöre bağlandığını, o nedenle diyetteki demirin azaldığı durumlarda reseptörlerin boş kaldığını ve böylece daha çok Pb'un bağlanıp emildiğini ifade etmişlerdir (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹, www.Gezicisağlık.com⁹⁰).

2.7.1.6. Üreme Sisteminde Oluşan Bozukluklar

Pb'un kadın ve erkek üreme sisteminde toksik etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pb ile çalışan kadın işçilerde spontan abortus ve ölü doğumlar bildirilmiştir. Erkeklerde mesleki nedenlere bağlı olarak Pb'a maruz kalma sonucunda

hiperspermi, teratospermi, asthenospermi ve hipogonadizm olabilmektedir (Şanlı, C. ve ark, 2005⁸⁸).

2.7.2. Kurşun Zehirlenmesinde Antioksidan Besinlerin Tedavi Edici Etkileri

Bu besin öğelerinden bazıları şunlardır.

2.7.2.1. Vitamin E

Karaciğerde tip I iodoironin 5' monodeiodinaz'ın yıkımını önler, reaktif oksijen türevlerini baskılar. Spermilerin hareket ve oosite penetrasyon yeteneğinin azalmasını önler. Beyin ve karaciğerde Pb'a bağlı artmış lipid peroksidasyon seviyelerini azaltır (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.2.2. Vitamin C

İdrarla Pb atılımını artırarak, bu elementin karaciğer ile böbrekteki birikimini ve spermde oluşan oksidatif stresi önler, beyin ve karaciğerde artmış lipid peroksidasyon düzeylerini azaltır (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.2.3. Vitamin B6

Karaciğer glutatyon ve glutatyon redüktaz etkinliklerini artırır (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.2.4. Beta-karoten

Pb'nun toksik etkisini inhibe eder (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.2.5. Çinko

Pb'a bağlı delta aminolevulinik asit dehidrojenaz ve SOD etkinliklerinin azalmasını önler. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, çinkodan fakir diyetle beslenme sonrası kemik Pb düzeyinin arttığı ve çinkonun diyetle alımı ile kemik Pb düzeyi ve toksikasyonu belirtilerinin azaldığı gösterilmiştir (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.2.6. Selenyum

Endojen SOD'ın antioksidan kapasitesini artırır. Karaciğer ve böbrek hücrelerinde Pb'a bağlı lipid peroksidasyonunu azaltır (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.2.7. Sosyo- ekonomik Düzey

Düşük sosyoekonomik düzey ve uzun süreli yetersiz beslenme organizmayı Pb' un oksidatif stresinden koruyan antioksidan besin öğelerinin yeterli alınmasını engeller (Hızel, S. ve ark. 2006⁸⁹).

2.7.3. Kurşunun Hücresel Antioksidan Enzim Sistemlerine Etkileri

Pb zehirlenmesinin patogenezi multi-faktöriyel olup, doğrudan bu elementin enzim akti-vasyonunu engellemesi, yarışmalı inhibisyonla iz minerallerin emiliminin engellenmesi, sülfhidrilli proteinlere bağlanması (yapısal proteinlerin sentezinin engellenmesi), kalsiyum homeostazının bozulması ve vücut için gerekli olan sülfhidrilli antioksidanların miktarının azaltılması şeklinde sıralanabilir (Ercal, N. ve ark. 2001⁹¹). Pb'a maruz bırakılmış sıçanlarda ve insanlarda δ - aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD), glukoz- 6- fosfat dehidrojenaz (G6PD), glutatyon (GSH), glutatyon redüktaz (GR), GST, GSH-Px, CAT ve SOD gibi bazı antioksidanların değişimleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Ercal, N. ve ark. 2001⁹¹, Kalia, K. ve ark. 2005⁹², Gurer, H. ve ark. 2000⁹³, Costa, C.A. ve ark. 1997⁹⁴). Pb zehirlenmesinin biyokimyasal basamaklarının bilinmesi bu elementin hücrelerin antioksidan komponentlerine etki ederek, prooksidan/ oksidan oranında bozulma ile oksidatif zedelenme oluşturduğunu düşündürmektedir. Çünkü Pb, civa ve kadmiyum gibi metaller amino asitlerin az stabil yan zincirlerine, merkaptit, sülfhidril gruplarına ve sisteinin -SH grubuna yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Çaylak, E. ve ark. 2010⁹⁵).

Pb, birçok enzimin -SH grubuna bağlanarak onları inhibe etmektedir. Hem sentezinde yer alan ALAD, bunlardan en çok bilinen enzimdir (Ercal, N. ve ark. 2001⁹¹, Kalia, K. ve ark. 2005⁹², Gurer, H. ve ark. 2000⁹³, Costa, C.A. ve ark. 1997⁹⁴). Kandaki Pb'un % 70'i eritrositlerde ALAD'a bağlanıp onu inhibe etmekte; ancak geri kalan kısmı hem sentezi enzimlerini ve sülfürlü antioksidan enzimleri inhibe edebilmektedir (Fujita, H. ve ark. 1982⁹⁶). ALAD, 8 adet benzer alt ünitelerden oluşmakta ve 8 adet de -SH grubu taşımaktadır. ALAD, Pb'u yüksek oranda bağlayarak vücudu oksidatif stresten korumaktadır (Fujita, H. ve ark. 1999⁹⁷). Ayrıca sıçanlar ve insanlarda yapılan incelemelerde Pb inhibisyonuna cevap olarak ALAD etkinliğinde kompenzasyon için bir artış olduğu da gösterilmiştir (Fujita, H. ve ark. 1981⁹⁸). İlk olarak bu artış dolaşımdaki eritrositlerde gerçekleşmekte: 5- 7 gün sonra ise kemik iliğindeki eritroblastlarda Pb ile karşılaşmaya bağlı olarak uyarılan genlerin etkisiyle enzim

indüksiyonu gerçekleşmektedir (Fujita, H.ve ark. 1988⁹⁹). Hücresiz gerçekleştirilen bir inceleme de Pb'un ALAD'ın de novo sentezini indüklediğini desteklemektedir (Fujita, H. ve ark. 1982⁹⁶). Muhtemelen benzer şekilde dolaşımdaki ve kemik iliğindeki eritrositlerde GSH-Px, CAT ve SOD da Pb'a bağlı enzim indüksiyonuna uğramaktadır. (Çaylak, E. ve ark. 2010⁹⁵).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE)'nden temin edilen aynı yaşta 32 adet dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Bu çalışmada biri kontrol, diğer 3'ü deneme grubu olarak toplam 4 grup oluşturulmuştur. Çalışma İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında bulunan deneme odasında Ekim, Kasım 2010 döneminde gerçekleşmiştir. Sıçanlara deney süresince İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında bulunan deneme odasında 4'erli gruplar halinde polipropilen kafeslerde bakılmıştır. Hayvanlar, kafeslerine yerleştirildikten sonra bir haftalık adaptasyon dönemine alınmışlardır. Adaptasyon dönemi sonrasında 6 haftalık deneme periyodu başlatılmıştır. Tüm bu zaman zarfında hayvanlar normal standart sıçan yemi ve normal su ile ad libitum beslenmişlerdir.

Deney süresince sıçanlara 20- 22°C oda sıcaklığı, 12/ 12 saat aydınlık/ karanlık uygulanmıştır. Bulundukları ortamdaki bağıl nem oranının % 50- 60 olması sağlanmıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Hayvan tartım terazisi: Chyo MK-500C

Hassas terazi: Presica 125 A SCS

Santrifüj: Elektromag M4818M

Otomatik pipet: 10- 100 µl Isolab

100-1000 µl Isolab

5- 50 µl Socorex

Sıcak su banyosu: Termomix 1440

Spektrofotometre: Helios UVG 151207

3.3. Grupların Oluşturulması

Çalışma grupları, aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak oluşturulmuşlardır

I.grup (kontrol grubu): Bu gruptaki hayvanların içme sularına hiçbir şey katılmamıştır.

II.grup (deneme- 1 grubu, PbAc grubu): Bu gruptaki hayvanların içme sularına deneme süresince 1000 mg/ L kadar kurşun içerecek şekilde (1000 ppm Pb) PbAc katılmıştır.

III.grup (deneme- 2 grubu, NaAc grubu): II. grubun eş grubunu oluşturmak için oluşturulmuşlardır. Böylece, elde edilecek bulguların Pb'dan mı yoksa asetattan mı kaynaklandığının anlaşılmasını sağlamıştır. Bu gruptaki hayvanların içme sularına deneme boyunca, II. gruptaki hayvanların sularına katılan Pb kadar Na içerecek şekilde (1000 ppm Na) NaAc katılmıştır.

IV.grup (PbAc+ Vitamin C grubu): Bu gruptaki hayvanların içme sularına deneme-1 grubundakilere eşit miktarda PbAc ve 4000 mg/ L Vit. C katılmıştır.

3.4. Yemin İçeriği

3.4.1. Kimyasal Özellikler

Nem: % 10.

Ham protein: % 20.

Ham yağ: % 5,6.

Ham sellüloz: % 3,3.

Ham kül: % 5,7.

Metabolik enerji: En az 2600 Kcal/ kg.

3.4.2. Aminoasitler

Arjinin: % 1,35.

Glisine: % 0,85.

Histidin: % 0,57.

İsolösin: % 0,88.

Lösin: % 1,46.

Metiyonin: % 0,62.

Sistin: % 0,28.

Fenilalanin: % 0,87.

Tirozin: % 0,61.

Treonin: % 0,68.

Triptofan: % 0,23.

Valin: % 0,94.

Serin: % 0,71.

3.4.3. Mineraller

Ca: % 1,25 g.

P: % 0,95 g.

Mg: % 0,26 g.

K: % 0,52 g.

Na: % 0,19 g.

Fe: % 0,03 g.

Cu : % 0,50 mg

Co: % 0,30 mg

Mn: % 13,38 mg

Zn: % 4,20 mg

3.4.4. Vitaminler

Vitamin A: 2400 IU/ 100 g.

Vitamin D₃: 300 IU/ 100 g.

Vitamin E: 30 mg/ 100 g.

Vitamin K: 3 mg/ 100 g

Vitamin B1: 2 mg/ 100 g

Vitamin B2: 2 mg/ 100 g

Vitamin B6: 1,2 mg/ 100 g

Vitamin B12: 10 µg/ 100 g.

Nicotinic asit: 10 mg/ 100 g

Pantothenic asit: 4,1 mg/ 100 g

Biotin: 0,63 mg/ 100 g

Kolin: 100 mg/ 100 g

3.5. Kan Örneklerinin Toplanmaları, Serumların Elde Edilmeleri ve Hayvanların Tartılmaları

Adaptasyon süresinin sonunda deneme periyodunun ilk gününden başlamak üzere 14 gün aralıklarla 0., 14., 28. ve 42. günler olmak üzere toplam 4 defa kan alınmıştır. Kan örnekleri sıçanların kuyruklarının kesilmesi yöntemi ile jelli serum tüplerine alınmışlardır. Alınan kanlar 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edilmiştir. Örneklerin hepsi küçük porsiyonlara bölünerek -20°C’de analizleri yapılana kadar mikro santrifüj tüplerinde saklanmışlardır. Hayvanlar çalışmanın 0., 7., 14., 21., 28., 35. ve 42. günlerinde tartılmışlardır. Her bir gruptaki sıçanların yem ve su tüketimleri de grup düzeyinde (bireysel olarak değil) haftalık olarak ölçülmüşlerdir.

3.6. Serumda AST Düzeyi Ölçümü

Prensip: Serumlardaki AST düzeylerine ticari test kiti kullanılarak ölçüm yapılmıştır. AST analizi bsm firmasının Ref: GOT- 008: GOT- 008S katalog numaralı ticari test kiti kullanılarak yapılmıştır.

Öncelikle AST (Aspartat aminotransferaz), aspartat ile α -ketoglutarat’tan glutamat ve oksalasetat oluşturan bir amino grubun geri dönüşümlü transferini katalize eder ve glutamik oksalasetat transferaz (GOT) olarak da adlandırılır. Üretilen oxalacetat, malat dehidrogenaz (MDH, E.C.1.1.1.37) ve NADH ile Malat’a indirgenir.

AST

L-Aspartat+ α -Ketoglutarat $\rightleftharpoons$ Glutamat+Oksalasetat

MDH

Oksalasetat+NADH+H⁺ $\rightleftharpoons$ Malat+NAD⁺

Fotometrik olarak ölçülen NADH konsantrasyonundaki azalma oranı örnek içindeki mevcut AST’nin katalitik konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Testte Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları

Testin Yapılışı

Tablo 3-1: AST kiti ayıracıları

	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
R1 Buffer	Lactat dehidrojenaz (LDH)	800U/L
	Malat dehidrojenaz (MDH)	600U/L
	L-aspartat	200 mmol/L
R2 Substrat	NADH	0,18.mmol/L
	α -ketoglutarat	12 mmol/L

Kitin içerisinde bulunan 1 numaralı çözelti ile 2 numaralı çözelti 4: 1 oranında karıştırılarak yeni bir monoreaktif çözelti hazırlanır. Hazırlanan çözelti stabilitesini 21 gün boyunca 2- 8 °C’de veya 72 saat oda sıcaklığında korur.

Tablo 3-2: AST ölçümünde uygulanan işlem

Kullanılan maddeler	Örnek
Serum (μ L)	100 μ L
Monoreaktif çözelti (ml)	1.0 ml

Örnek tüpüne plazma ve monoreaktif çözeltisi konularak karıştırılmış ve 37 °C ısıda 1., 2., ve 3. dakikalarda havaya karşı 340 nm’de okunmuşlardır. Bu okuma sonucu elde edilen değerler aşağıda gösterilen formüle yerleştirilerek AST değerleri hesaplanmıştır.

$$\text{AST aktivitesi (U/ L)} = \Delta A / \text{dak} \times \text{faktör} (= 1750)$$

3.7. Serumda TBARS Düzeyi Ölçümü

Prensip: İki molekül tiyobarbitürik asitin (TBA) bir molekül MDA ile asit ortamda reaksiyona girerek pembe renkli ürün oluşturması esasına dayanmaktadır. Oluşan bu bileşik 535 nm’de maksimum absorbans vermektedir (Yoshoiko, T. ve ark. 1979¹⁰⁰).

Ayıracılar

Triklorasetik asit (TCAA) çözeltisi (% 20)

200 g triklorasetik asit (TCAA) bidistile suda çözülerek 1000 ml'ye tamamlandı.

Tiyobarbitürik asit (TBA) Çözeltisi (% 0,67)

1,675 g tiyobarbitürik asit bidistile suda çözülerek 250 ml'ye tamamlandı ve + 4° C'de saklandı.

n-Butanol

1.1.3.3. Tetraetoksipropan standardı (C₁₁H₂₄O₄)

Tetraetoksipropandan 0,494 ml alarak 100 ml'ye etanol ile tamamlandı. Bu çözeltiden 0,1 ml alarak 100 ml'ye bidistile su ile tamamlamak suretiyle standart elde edildi. Standart çözeltinin konsantrasyonu 20 µmol/ L'dir.

Yöntem

TBARS parametresinin analizinde uygulanan yöntem tablo 3-3'de anlatılmıştır.

Tablo 3-3: TBARS ölçümünde uygulanan işlem

Kullanılan maddeler	Kör	Örnek	Standart
Serum	-----	0,5 ml	-----
Tetraetoksipropan standardı	-----	-----	0,5 ml
TCAA çözeltisi	3,0 ml	2,5 ml	2,5 ml
TBA çözeltisi	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
30 dakika kaynar su banyosunda inkübasyon ve soğutma			
n-Butanol	4,0 ml	4,0 ml	4,0 ml

Son olarak tüpler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, üst kısımlarda oluşan butanol tabakaları alınarak 535 nm'de okundu. Bu okuma sonucu elde edilen değerler aşağıda gösterilen formüle uygulanarak TBARS düzeyleri hesaplanmıştır.

Testin Absorbansı x Standartın Konsantrasyonu

N mol/ ml = _____

Standartın Absorbansı

3.8. Serumda CAT Düzeyi Ölçümü

Prensip: Yöntem, uygun tampon içinde bulunan H_2O_2 ’in örnekte bulunan CAT enziminin ile yıkılması sonucu, bu maddenin 240 nm’de sebep olduğu absorbans azalmasının ölçülmesi esasına dayanır (Yasmineh, W.G. ve ark.1995¹⁰¹).

Ayırıcılar

Tampon I: Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4): KH_2PO_4 ’dan 1,7011 g alındı ve hacim bidistile su ile 250 ml’ye tamamlandı.

Tampon II: Dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4): K_2HPO_4 ’dan 4,3545 g alındı ve hacim bidistile su ile 500 ml’ye tamamlandı.

pH 7 Tampon: Tampon I’den 39,2 ml alındı ve hacim Tampon II ile 100 ml’ye tamamlandı. Bu karışımdan 2 adet hazırlandı. Bu karışım +4 °C’de saklandı ve her kullanımda pH kontrol edildi.

H_2O_2 (38 mmol/ L): 0,3267 ml H_2O_2 alındı ve hacim pH 7 tampon ile 100 ml’ye tamamlandı. Taze olarak hazırlandı.

Yöntem

Katalaz parametresinin analizinde uygulanan yöntem tablo 3- 4’de anlatılmıştır.

Tablo 3-4: CAT ölçümünde uygulanan işlem

Kullanılan Maddeler	Örnek
Serum	10 µl
pH 7 Tampon	790 µl
H_2O_2 Çözeltisi (38 mmol)	400 µl

Örnek tüpüne tüm ayırıcılar konulduktan sonra örnek 30 °C’de 5 dk bekletildi, 240 nm’de ilk okuma yapıldı. Örnek tekrar 30 °C’de 5 dk bekletildi ve 2. okumalar

yapıldı. Okumalarda kuvertz küvetler kullanıldı. Bu okuma sonucu elde edilen değerler aşağıdaki formüle yerleştirilerek serum CAT etkinlikleri hesaplandı.

$$\text{AKTİVİTE (Kü/ L=U/ ml)} = \frac{\Delta A / \text{dak} \times \text{toplam hacim} \times 1}{\text{numune hacmi} \times 0,04}$$

3.9. Serumda SOD Düzeyi Ölçümü

Prensip: Yöntem, ksantin-ksantin oksidaz enzimatik reaksiyonu ile oluşan süperoksit radikallerinin ortamda bulunan nitroblue (azot mavisi) tetrazoliumu (NBT) indirgememesinin örnekte bulunan SOD tarafından engellenmesi esasına dayanır. Renksiz NBT iyonu, süperoksit radikali ile indirgendiğinde maksimum absorbansını 560 nm’de veren mavi renkli formazona dönüştür (Sun, Y. ve ark. 1988¹⁰²).

Ayırıcılar

Ksantin stok çözeltisi (3 mmol/ L)

23 mg ksantin, 50 ml’lik balon joje içinde 5 ml 0,1 N NaOH ile hafifçe ısıtılıp çözüldü ve bidistile su ile 50 ml’ye tamamlandı. Stok çözeltisi 10 kat seyreltilerek çalışma çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti + 4 °C’de 1 hafta dayanıklıdır.

Disodyum EDTA çözeltisi (0,6 mmol/ L)

0,2233 g EDTA bidistile su ile çözüldü hacim 1 litreye tamamlandı ve +4 °C’de saklandı.

NBT çözeltisi (0, 15 mmol/ L)

30,75 mg NBT bidistile su ile çözüldü hacim 250 ml’ye tamamlandı ve + 4 °C’de saklandı.

Sodyum karbonat (Na₂CO₃) çözeltisi (400 mmol/ L)

10,599 g, Na₂CO₃ bidistile su ile çözüldü hacim 250 ml’ye tamamlandı ve + 4 °C’de saklandı.

Sığır serum albumini (1,0 g/ L)

100 mg sığır albumini bidistile suda çözüldü hacim 100 ml’ye tamamlandı ve + 4 °C’de saklandı.

Amonyum sülfat [(NH₄)₂SO₄] çözeltisi (2mol/ L)

26,428 g (NH₄)₂SO₄ bidistile suda çözüldü ve hacim 100 ml'ye tamamlandı ve + 4 °C'de saklandı.

Bakır klorür (CuCl₂) çözeltisi (0,8 mmol)

26,75 mg CuCl₂ bidistile suda çözüldü ve hacim 250ml'ye tamamlandı ve + 4 °C'de saklandı.

Ksantin oksidaz çözeltisi

16,66 U/ ml etkinliğe sahip ksantin oksidaz çözeltisinden 20 µl ve daha önce hazırlanmış olan 2 M (NH₄)₂SO₄ çözeltisinden 2 ml alınarak karıştırıldı.

SOD deney reaktifi (20 testlik)

20 ml ksantin çalışma çözeltisi 10 ml EDTA çözeltisi, 10 ml NBT çözeltisi, 6 ml Na₂CO₃ çözeltisi ve 3 ml sığır albumini çözeltisi 100 ml'lik bir erleninde karıştırıldı.

Yöntem

SOD parametresinin analizinde uygulanan yöntem tablo 3- 5'de anlatılmıştır.

Tablo 3-5: SOD ölçümünde uygulanan işlem

Kullanılan maddeler	Kör	Örnek
SOD Deney reaktifi	2,45 ml	2,45 ml
Serum	-----	0,5 ml
Bidistile su	0,50 ml	-----
Ksantin oksidaz çözeltisi	50 µl	50 µl
20 dakika 25 °C su banyosunda inkübasyon		
CuCl ₂ Çözeltisi	1,0 ml	1,0 ml

İnkübasyon süresinin sonunda CuCl₂ eklenerek tepkime durduruldu ve kör ile örnek tüplerinde oluşan rengin absorbanansı deney reaktifine karşı 560 nm'de okundu. Bu okuma sonucu elde edilen değerler aşağıda gösterilen formüle yerleştirilerek SOD değerleri hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{\text{Körün absorbansı} - \text{örneğin absorbansı} \times 100}{\text{Körün absorbansı}}$$

Bir SOD ünitesi, NBT'nin indirgenmesini % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi olarak kabul edilmiştir.

3.10. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiki Yöntem

Elde edilen veriler SPSS 10. 0 Windows istatistiksel analiz paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar One-way Anova metodu ile yapılmıştır.

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (ort $\pm$ SH) olarak gösterilmiştir. Araştırma gruplarına ait veriler $p \leq 0,05$ güvenlik eşiğine göre istatistiksel analize tabi tutulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Yem Tüketimi Tutarları

Her bir grubun haftalık total (bireysel değil) yem tüketimi tutarları Tablo 4- 1’de sunulmuştur.

Tablo 4-1: Çalışma gruplarının haftalık yem tüketimleri (g)

YEM TÜKETİMİ (g)	Kontrol (n=8)	PbAc (n=8)	NaAc (n=8)	PbAc+VitC (n=8)
1. Hafta	871	778	785	772
2. Hafta	915	634	613	604
3. Hafta	829	750	810	796
4. Hafta	740	626	916	701
5. Hafta	814	737	778	751
6. Hafta	778	546	541	540

Yem tüketimi miktarlarına bakılınca, en fazla yemi kontrol grubunun (4. hafta hariç) tükettiği, deneme gruplarının en az yemi 6. haftada yedikleri görülmektedir. Deneme gruplarında son haftada yem tüketiminin düşmesinin Pb ve Na alımına bağlı olarak gelişen bir zehirlenmeden kaynaklabileceği düşünülmektedir.

4.2. Su Tüketimi Tutarları

Her bir grubun haftalık total (bireysel değil) su tüketimi tutarları Tablo 4- 2’de sunulmuştur.

Su tüketimine bakılınca, en az suyun PbAc grubu tarafından tüketildiği, PbAc+ Vit C grubunun su tüketiminin genellikle ilk haftadan başlayarak arttığı, NaAc grubunun tüketim miktarının istikrarlı bir şekilde birbirlerine yakın seyrettiği görülmektedir. En az suyun PbAc grubu tarafından tüketilmesine karşın PbAc+ Vit C grubunun su tüketiminin artmasının Vit C’nin antioksidan hasarı bir nebze de olsa engelleyebildiğini gösterdiği ileri sürülebilir.

Tablo 4-2: Çalışma gruplarının haftalık su tüketimleri (ml)

SU TÜKETİMİ (ml)	Kontrol (n=8)	PbAc (n=8)	NaAc (n=8)	PbAc+VitC (n=8)
1.Hafta	830	816	942	746
2. Hafta	1066	760	875	800
3. Hafta	1233	896	1120	898
4. Hafta	820	740	916	889
5. Hafta	850	868	982	964
6. Hafta	900	780	911	867

4.3. Canlı Ağırlık Düzeyleri

Her bir grubun haftalık canlı ağırlık ortalamaları Tablo 4- 3’de sunulmuştur.

Tablo 4-3: Hayvanların canlı ağırlık değerleri (g)

Ağırlıklar (g)	Kontrol (n= 8)	PbAc (n=8)	NaAc (n=8)	PbAc+VitC (n=8)
1.Tartım	156,86±7,78 ^a	154,63±16,47 ^a	162,14±22,33 ^a	155,43±19,89 ^a
2.Tartım	161,86±9,16 ^a	162,25±16,85 ^a	159,00±22,20 ^a	157,00±18,02 ^a
3.Tartım	163,33±4,80 ^{ab}	175,71±10,27 ^b	151,71±21,56 ^a	158,14±16,89 ^{ab}
4.Tartım	176,13±13,66 ^b	177,43±9,85 ^b	154,71±21,32 ^a	158,29±15,80 ^a
5.Tartım	180,63±14,76 ^b	180,29±9,09 ^b	157,43±21,09 ^a	159,14±15,44 ^a
6.Tartım	179,25±14,45 ^b	174,00±13,86 ^{ab}	158,00±20,18 ^a	159,57±14,91 ^a
7.Tartım	178,5±14,76 ^b	171,00±14,38 ^{ab}	159,29±19,66 ^a	158,57±14,64 ^a

^{abc}: Aynı satırda gruplar arasındaki istatistiki fark $p \leq 0,05$

^{ABC}: Aynı sütunda günler arasındaki (grup içi) istatistiki fark $p \leq 0,05$

Kontrol grubunun ilk 3 tartımdan sonraki canlı ağırlık değerlerinde artış görülmüş ve deneme sonuna kadar düşme olmamıştır.

PbAc grubunun canlı ağırlık değerleri ilk 2 tartımdan sonra yükseltilmiş, ancak 5. tartımdan sonra son 2 tartımda düşme olmuştur.

PbAc+ VitC grubunun canlı ağırlık düzeyleri çalışma boyunca değişmemiştir.

NaAc grubu canlı ağırlık değerleri yüksek başlangıç yapmış 3. ve 4. tartımlarda düşme olduğu halde canlı ağırlık değerlerinde 5. tartımdan itibaren deneme sonuna kadar sürecek olan artış görülmüştür.

Birinci tartımlarda NaAc grubunun canlı ağırlık değerleri diğer gruplara göre daha yüksek görülürken 2. tartımlarda tüm grupların canlı ağırlık değerleri birbirine yakınlaşmıştır.

3. tartımda PbAc grubunun canlı ağırlık değerlerinde hızlı bir yükselme görülmüştür. Kontrol ve PbAc+ VitC gruplarındaki yükselme ise daha düşük düzeylerde kalmıştır, ancak NaAc grubunda belirgin bir düşme tespit edilmiştir.

4. tartımda Kontrol grubu hızlı yükseliş gösterirken PbAc ve NaAc gruplarındaki canlı ağırlığın yükselişi daha düşük olmuştur. PbAc+ VitC grubunda yükselme görülmemiştir.

5. tartımda tüm grupların canlı ağırlık değerlerinde düşük düzeylerde artış belirlenmiştir.

6. tartımda diğer gruplara göre PbAc grubunda biraz daha fazla canlı ağırlık düşüşü görülürken NaAc grubunda düşük düzeyde artış olmuştur. Kontrol ve PbAc+ VitC grupları da aynı düzeylerde kalmıştır.

7. tartımda Kontrol, PbAc+ VitC ve NaAc gruplarında canlı ağırlık değerlerinin aynı düzeylerde kaldığı görülürken, PbAc grubunun canlı ağırlık değerlerindeki düşüşü son tartımda da devam etmiştir.

4.4. Kan Parametreleri

Kan parametrelerine ilişkin veriler Tablo 4- 4'de sunulmuştur.

Tablo 4-4: Kan parametrelerinin istatistiksel değeriendirilmesi

	Günler	Kontrol (n=8)	PbAc (n=8)	NaAc (n=8)	PbAc+VitC (n=8)
AST (U/L)	0. Gün	31,75±3,67 ^{bc}	34,03±4,87 ^{bc}	24,65±2,24 ^{aC}	30,52±8,44 ^{abC}
	14. Gün	53,32±5,93 ^{ba}	44,48±10,34 ^{ab}	49,10±3,82 ^{abB}	61,25±4,86 ^{ca}
	28. Gün	57,24±1,88 ^{aA}	56,88±10,20 ^{aA}	59,94±8,35 ^{aA}	57,53±7,51 ^{aA}
	42. Gün	47,28±3,31 ^{abB}	54,31±11,94 ^{baB}	47,03±8,99 ^{abB}	41,32±10,33 ^{ab}
TBARS(mol/ml)	0. gün	10,57±2,03 ^{aB}	11,71±5,53 ^{aA}	12,00±2,24 ^{aB}	9,29±3,45 ^{aC}
	14. gün	22,50±15,06 ^{aA}	15,71±6,07 ^{aA}	17,57±5,59 ^{aA}	19,38±5,63 ^{aA}
	28. gün	11,57±1,72 ^{aB}	12,50±4,63 ^{aA}	11,50±2,27 ^{aB}	14,00±2,00 ^{aB}
	42. gün	13,00±1,73 ^{aB}	10,63±4,17 ^{aA}	11,71±3,73 ^{aB}	9,25±3,20 ^{aC}
CAT (U/ml)	0. gün	25,17±18,22 ^{aB}	9,86±9,32 ^{bb}	21,47±13,48 ^{abA}	14,20±9,38 ^{abA}
	14. gün	38,18±34,98 ^{aAB}	39,23±24,21 ^{aA}	38,63±30,02 ^{aA}	25,00±12,62 ^{aA}
	28. gün	16,56±2,48 ^{bb}	33,23±29,01 ^{abAB}	56,73±60,15 ^{aA}	25,65±17,83 ^{abA}
	42. gün	55,46±20,89 ^{aA}	31,40±21,67 ^{baB}	23,55±14,48 ^{ba}	21,94±15,89 ^{ba}
SOD (%)	0. gün	15,39±8,12 ^{ba}	16,19±9,74 ^{ba}	3,52±2,11 ^{cB}	29,11±6,87 ^{aA}
	14. gün	26,13±12,35 ^{aB}	24,26±7,60 ^{aA}	22,46±10,64 ^{aA}	23,86±11,59 ^{aA}
	28. gün	20,74±8,47 ^{aAB}	17,19±10,70 ^{aA}	16,57±9,29 ^{aA}	20,24±7,91 ^{aA}
	42. gün	25,14±4,35 ^{aAB}	22,83±19,30 ^{aA}	22,64±18,00 ^{aA}	20,07±10,68 ^{aA}

^{abc}: Aynı satırda gruplar arasındaki istatistiksel fark $p \leq 0,05$

^{ABC}: Aynı sütunda günler arasındaki (grup içi) istatistiksel fark $p \leq 0,05$

4.4.1. Serum AST Düzeyleri

Sıfırıncı günde AST düzeylerinin tüm gruplarda birbirine yakın olduğu görülmüştür.

14. gün Kontrol ve PbAc+ Vit C gruplarında AST düzeylerinde artışlar görülmüştür. Bu artış PbAc+ VitC grubunda anlamlıdır ($p \leq 0,05$).

28. gün AST düzeyleri tüm gruplarda birbirine yaklaşmıştır, 14. güne nazaran PbAc ve NaAc gruplarında artış görülmüştür.

42. gün Kontrol, NaAc ve PbAc+ VitC gruplarının AST düzeyleri düşüş göstermiştir, PbAc grubunun AST değeri aynı seviyede kalırken, PbAc+ VitC grubunun AST düzeyindeki geri dönüş anlamlıdır ($p \leq 0,05$).

Kontrol grubunda 14. günde yükselen AST değerleri 28. günde yükselmeye devam etmiştir. AST düzeyi 42. günde düşüş göstermiştir.

PbAc grubunda AST düzeyi 14. gündeki hafif yükselmeden sonra 28. günde belirgin bir artış göstermiştir 42. günde de bu düzeyde kalmış ve düşüş göstermemiş olması anlamlıdır ($p \leq 0,05$).

PbAc+ VitC grubunda 14. günde AST belirgin bir artışı göstermiştir bu artış 28. günde de devam etmiştir, fakat 42. günde anlamlı ($p \leq 0,05$) bir düşüş gözlenmiştir.

NaAc grubu 14. günde belirgin bir yükselme görülmüş ve 28. günde de AST düzeyindeki artış devam etmiştir, 42. günde anlamlı ($p \leq 0,05$) bir düşüş gözlenmiştir.

4.4.2. Serum TBARS Düzeyleri

Sıfırıncı günde tüm grupların TBARS değerleri aynı düzeylerde dir.

14. gün Kontrol grubu ve PbAc+ VitC grubunda TBARS değerlerinde biraz daha belirgin bir yükselme tespit edilmiştir, PbAc ve NaAc gruplarındaki yükselme diğer gruplara göre daha düşüktür.

28. günde Kontrol ve NaAc gruplarındaki yükselmeler başlangıç değerlerine geri dönerken PbAc ve PbAc+ VitC gruplarındaki TBARS düzeyleri yüksek kalmıştır.

42. günde Kontrol grubunun TBARS düzeyinde görülen yükselme anlamsızdır, NaAc grubunun TBARS düzeyi sabit kalırken PbAc ve PbAc+ VitC gruplarının TBARS düzeyleri gerilemiştir.

Kontrol grubunun TBARS düzeyleri 14. günde belirgin ($p \leq 0,05$) bir artış gösterirken 28. ve 42. günlerde TBARS düzeyi başlangıç değerlerine gerilemiştir.

PbAc grubu 14. günde TBARS değerlerini yükseltirken 28. ve 42. günlerde TBARS değerlerinde yavaş yavaş düşüş gözlenmiştir.

PbAc+ Vit C grubunun 14. gününde TBARS düzeyi artışı kontrol grubunda olduğu gibi belirgin ($p \leq 0,05$) olmasına rağmen 42. günde diğer gruplara göre en düşük TBARS değerlerine inmiştir.

NaAc grubunda 14. gününde birden bir artış göstermesine rağmen 28. ve 42. günlerde gerilemiştir.

4.4.3. Serum CAT Düzeyleri

Sıfırıncı günde Kontrol ve NaAc grubu en yüksek CAT değerlerini göstermiştir, PbAc grubu da en düşük değerdedir.

14. gün PbAc grubu belirgin ($p \leq 0,05$) bir yükselme gösterirken diğer gruplardaki yükselmeler nisbeten daha azdır. Bununla beraber Kontrol grubu, PbAc ve NaAc gruplarının değerleri birbirine yakındır. PbAc+ Vit C'nin CAT düzeyi diğer gruplara göre düşüktür.

28. günde ise Kontrol grubu birdenbire belirgin bir düşüş gösterirken PbAc grubundaki düşüş daha azdır. PbAc+ Vit C grubunun CAT düzeyi değişmemiştir. NaAc grubunda ise CAT düzeyinde anlamlı ($p \leq 0,05$) bir yükselme görülmüştür.

42. günde Kontrol Grubunun ani bir yükselme gözlenmiştir bu yükselme önemli ($p \leq 0,05$) olmasına karşın, gerekçesi anlaşılamamıştır. PbAc ve PbAc+ Vit C gruplarının CAT düzeyleri hafif bir düşüş göstermiştir. NaAc grubunun da 28. gününde gösterdiği ani yükselme sonucu 42. günde görülen gerileme anlamlıdır ($p \leq 0,05$).

Kontrol grubunun CAT değerlerinde 14. gün yükselme gözlenirken 28. gün belirgin bir düşüş olmuştur ancak 42. günde CAT değerlerinde tekrar görülen belirgin yükselme önemlidir ($p \leq 0,05$), ama nedeni anlaşılamamıştır.

PbAc grubu ise 0. günde diğer gruplara göre en düşük CAT değerlerine sahip iken 14. gün CAT değerlerinde kaydedilen yükselme anlamlıdır ($p \leq 0,05$). 28. ve 42. günlerde bir miktar gerileme gözlenmiş ancak belirgin bir düşüş göstermemiştir.

PbAc+ VitC grubu 14. gün belirgin olmayan bir yükselme göstermiştir fakat 28. günde de bu sabit kalmıştır 42. gün CAT değerlerinde gerileme tespit edilmiştir ancak bu gerileme belirgin değildir.

NaAc grubu 0., 14. ve 28. günler yükselme göstermiştir, 28. günde görülen yükselme anlamlıdır ($p \leq 0,05$). 42. günde büyük bir düşüş göstermiştir, bu görülen düşüş önemlidir ($p \leq 0,05$).

4.4.4. Serum SOD Düzeyleri

Sıfırıncı gün PbAc+ VitC grubunun SOD değerleri en yüksektir ve NaAc grubunun SOD değerleri en düşüktür.

14. günde Kontrol, PbAc grubu ve NaAc grubunun SOD değerlerinde yükselme gözlenirken, PbAc+ Vit C grubunun SOD değerlerinde düşüş başlamıştır. Tüm grupların değerleri birbirine yakındır.

28. gün ise 14. gün elde edilen değerlere göre bir miktar düşüş gözlenmiştir ancak gruplar arasında bir farklılaşma yoktur.

42. günde Kontrol, PbAc grubu, NaAc grubu ve PbAc+ Vit C grubu SOD değerlerinin hepsi birbirine yakındır.

Kontrol, PbAc grubu ve NaAc grubunda SOD düzeylerinde 14. günde görülen artış 28. günde bir miktar gerilerken 42. günde tekrar yükselme olmuştur.

PbAc+ Vit C grubu ise 0. günde diğer gruplara göre en yüksek SOD değerlerine sahip iken 14., 28. ve 42. günlerdeki SOD değerleri devamlı bir düşüş göstermiştir.

5. TARTIŞMA

Önemli bir çevre kirliliği etkeni olan ve özellikle egzoz gazlarından köken alan Pb'un yağmurla birlikte su kaynaklarına karışması sonucunda canlılar, bu elementi daha çok içme suyu ile birlikte almaktadırlar (Bilgili, A. ve ark. 1997¹). Bu nedenle çalışmamızda düşük dozdaki Pb'un sıçanlara içme suyu ile verilmesinin organizmada serbest radikal oluşumu, karaciğerde bir tahribat yaratıp yaratmadığı, canlılarda büyüme ve gelişme üzerine bir etkisinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, yem tüketimi, su tüketimi, canlı ağırlık düzeyi, ile serum AST, TBARS, CAT ile SOD seviyelerine bakılmıştır.

5.1. Serum AST Düzeyleri

Suradkar, S.G. ve ark., (2009¹⁰³)'nin yaptıkları bir çalışmada Wistar sıçanlara içme suyuna katılarak 28 gün boyunca 1, 100 ve 1000 ppm dozlarında Pb verilmiş, çalışmanın sonunda 100 ve 1000 ppm Pb uygulanan hayvanlarda serum AST düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yaptığımız çalışmanın sonunda da Pb verilen gruptaki serum AST düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, Pb+ Vit C verilen grubun serum AST düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışma ile yukarıda adı geçen çalışmanın sonuçları arasında bir paralellik olduğu görülmektedir.

Moussa, S.A. ve Bashandy, S.A. (2008¹⁰⁴), 3 ay süre ile sıçanlara içme suyu ile birlikte % 2 lik dozda PbAc vermişler ve serum AST, ALT ve ALP etkinliklerinin 3 ay sonunda kontrol grubundaki değerlere göre daha yüksek çıktıklarını saptamıştır. Karbonhidrat ve aminoasit metabolizmalarının önemli bir bağlantı noktası olan AST enziminin yükselmesinin Pb'un karaciğerde bir hasar oluşturduğu anlamına geldiği adı geçen araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür. Yaptığımız 42 günlük çalışmanın sonunda da serum AST düzeyinin Pb verilen grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. İki çalışma kıyaslandığı zaman sonuçlar arasında bir uyumun olduğu görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada (Garg, M.L. ve ark., 2007¹⁰⁵) oral yol ve 8 hafta süreyle Pb verilen erkek Sprague- Dowley sıçanlarda AST düzeylerinin giderek yükseldiği ileri sürülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada da 42 gün boyunca serum AST düzeylerinin

giderek yükseldiği görülmektedir. Sonuçlar bakımından 2 çalışma arasında önemli bir uyum olduğu ileri sürülebilir.

Yousef, M.I. ve ark. (2007¹⁰⁶) tarafından kalayın (Sn) tavşanlardaki etkileri üzerinde yapılan bir çalışmanın sonunda, Vit. C verilen tavşanlar ile kontrol grubundaki hayvanlar arasında serum AST düzeyleri açısından önemli bir fark olmadığı, kalay klorür (SnCl₂) verilerek oluşturulan karaciğer hasarına bağlı olarak artan AST düzeyinin Vit. C tarafından normal düzeye çekildiği iddia edilmektedir. Karaciğer hasarının Vit. C tarafından önlenemediği göz önüne alındığında yaptığımız çalışma ile bu çalışmanın sonuçları arasında bir benzerlik olduğu öne sürülebilir.

Flora, S.J.S. ve ark. (2004¹⁰⁷), 3 ay boyunca içme suyu ile % 0,1 dozda alınan PbAc'nın erkek sıçanlarda serum AST düzeyini anlamlı bir şekilde yükselttiğini bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışma ile bu çalışma arasında bir uyum olduğu söylenebilir.

Liu, C.M. ve ark. (2010¹⁰⁸), 10 hafta süre ile içme suyuna katılarak 500 mg/l dozda sıçanlara verilen PbAc'nın serum AST düzeyini yükselttiğini ileri sürmüşlerdir. Tarafımızdan yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak içme suyuna 1000 ppm Pb katarak yaptığımız çalışma ile yukarıda adı geçen çalışmalar arasında önemli benzerliklerin olduğu görülmektedir. Bu durum da, çalışmada kullanılan dozun 42 gün süre ile uygulanması sonucunda karaciğerde bir hasar oluştuğu ancak Vit C+ Pb verilen grupta bu hasarın önce arttığı daha sonra da Vit C'nin etkisi ile normal düzeylere indiği gözlenmiştir. Başka bir deyişle Pb tarafından oluşturulan karaciğer hasarının C Vitamini takviyesi ile geri döndürülebileceği öne sürülebilir.

5.2. Serum TBARS Düzeyleri

Flora, S.J.S. ve ark (2007¹⁰⁷) tarafından yapılan çalışmada, TBARS düzeylerinin Pb verilen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Yaptığımız çalışmada ise TBARS düzeylerinin bütün gruplarda düzensiz bir şekilde seyrettiği ancak PbAc verilen gruptaki TBARS düzeylerinin (0, 14, 28 ve 42. günlerin ortalamaları göz önüne alındığında) daha yüksek olduğu ileri sürülebilir. Bu uyumsuzluğun her 2 çalışmada kullanılan hayvan ırklarının, deneme koşullarının ve yem içeriğinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yousef ve ark.'nın (2007¹⁰⁶) daha önce tanımlanan ve tavşanlar üzerinde SnCl₂ verilerek yapılan çalışmada oksidasyona bağlı olarak yükselen TBARS düzeylerinin Vit. C verilerek normal düzeylere çekildiği ileri sürülmüştür. Çalışmamızın sonucunda da hem 4 ölçümün ortalamaları ve hem de çalışmanın son günü (42. gün) itibariyle en düşük TBARS düzeyleri Pb+ Vit C verilen grupta gözlenmiştir. Sonuç itibariyle çalışmaların sonu temel olarak alındığında 2 çalışma arasında bir uyumun görüldüğü ileri sürülebilir.

Adonaylo, V.N. ve Oteiza, P.I. (1999¹⁰⁹), kronik olarak 8 hafta süre ile 1g/ 1 dozda PbAc ya da NaAc uygulanan sıçanlarda TBARS üretiminin arttığını bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada NaAc ve PbAc uygulanan gruplarda TBARS üretiminin dalgalı bir seyir izlediği, yani düzenli bir seyir izlemediği görülmüştür. İki çalışma arasındaki bu ayrılığın uygulanan çalışma düzenlerinin ve uygulanan dozların farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Antonio- Garcia, M.T. ve Masso- Gonzalez, E.L. (2008¹¹⁰) yaptıkları bir çalışmada, sıçanlara içme suyuna katılarak 42 gün süre ile 300 mg/l dozda Pb vermişler ve TBARS düzeylerini incelemişlerdir. Sonuçta beyin ve serumdaki TBARS düzeylerinin çalışma süresince dalgalı bir seyir izlediklerini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışma ile yaptığımız çalışmanın TBARS düzeylerinin dalgalı seyir izlemeleri bakımından uyum içinde oldukları görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada bütün gruplarda TBARS düzeylerinin 14. gün itibariyle en yüksek değerlere ulaştığı daha sonra düştüğü görülmektedir. Sonuçlar bakımından bu bölümde kullanılan 4 kaynağın sadece bir tanesi ile bir paralellik vardır. Diğer 3 kaynakla bir uyum söz konusu değildir. Bu uyumsuzlukların nedeninin çalışma sürelerinin, uygulanan çalışma metodlarının ve kullanılan dozların farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, belki de içme suyuna 1000 ppm dozda katılan Pb'un TBARS düzeylerinde düzenli bir artışa yol açamayacak bir miktar olduğu ileri sürülebilir.

5.3. Serumda CAT Düzeyleri

Correa ve ark. (1999¹¹¹), 40 gün süre ile içme suyuna katılarak 500'er ppm PbAc ve NaAc verilen erişkin erkek Swiss- Webster farelerde beyin ve kandaki CAT düzeylerinin yükseldiğini ileri sürmüşlerdir. Yaptığımız çalışmada da hem PbAc hem NaAc ve hem de PbAc+ Vit C verilen gruplardaki serum CAT düzeylerinin 0. günle

kıyaslandığında çalışmanın ilerlemesiyle birlikte yükseldiği görülmüştür. Sonuç açısından yaptığımız çalışma ile yukarıda sözü geçen kaynak çalışma arasında önemli bir uyum olduğu düşünülmektedir.

Xia, D.Z. ve ark. (2011¹¹²), 30 gün süre ile 20'şer mg/ kg dozlarda PbAc ve NaAc'ı yeme katarak sıçanlara vermişler ve bunun sonucunda da kan ve beyindeki CAT düzeyinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada da 42 günün sonunda NaAc verilen grupta CAT düzeyinin ilk günkü değere anlaşılmaz bir şekilde düştüğü ancak, 14 ve 28. günlerde arttığı, PbAc verilen grupta ise en düşük düzeyin 0. günde saptandığı diğer günlerde ise 0. güne oranla önemli miktarlarda yükseldiği görülmektedir. İki çalışma arasında sonuçlar bakımından sadece NaAc verilen grubun 42. gündeki CAT düzeyi hariç bir uyumun olduğu düşünülmektedir.

Liu, C.M. ve ark (2010¹⁰⁸) sıçanlara 500 mg/I dozdaki Pb'u 10 hafta süre ile vermişler ve çalışmanın sonunda hem karaciğer hem de serumdaki CAT düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir. Oysa bizim çalışmamızın sonunda serum CAT düzeylerinin 0. güne göre anlamlı bir şekilde yükseldiği saptanmıştır. İki çalışma arasındaki uyumsuzluğun nedeninin hayvanlara uygulanan dozların farklı olmasından kaynaklandığı kanısına varılmıştır.

Aykin- Burns, N. ve Ercal, N. (2006¹¹³), Çin Hamsterleri üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, Pb zehirlenmesinin hem kan ve hem de yumurtalık hücrelerinde CAT düzeyini yükselttiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma ile yaptığımız çalışmanın sonuçları arasında CAT düzeyleri bakımından bir uyum olduğu görüşünderiz.

Vaziri, N.D. ve ark. (2002¹¹⁴), Pb verilen erkek Sprague- Dawley sıçanlarda vücuttaki CAT düzeyinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışma ile yapılan çalışma arasında sonuçlar bakımından bir uyum söz konusudur.

Sonuç olarak bu bölümde kaynak olarak kullanılan yayınların çoğu ile bir uyumun olduğu görülmektedir.

5.4. Serum SOD Düzeyleri

Vaziri, N. D. ve ark. (2002¹¹⁴), erkek Sprague-Dawley sıçanlara 100 ppm PbAc'ı 12 hafta süre ile içme suyu ile birlikte vermişler ve kalp, böbrek ile serumdaki SOD düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığını, SOD düzeylerinin inişli- çıkışlı bir rota izlediğini bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada da Pb verilen gruplarda serum SOD

düzeyinin düzenli bir seyir izlemediği görülmektedir. Bu bakımdan her 2 çalışma arasında bir uyumun olduğu ileri sürülebilir.

Ito ve ark. (1985¹¹⁵), bir hafta süre ile 10 ve 20 mg/ kg dozda Pb'u deri altı yolla 9 haftalık yaştaki erkek Wistar sıçanlara uygulamışlar ve çalışmanın 5. haftasının sonunda en yüksek serum SOD düzeyinin kontrol grubunda, en düşük serum SOD düzeyinin ise 20 mg/kg Pb uygulanan grupta bulunduğunu rapor etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise böyle bir sonuca ulaşılmamıştır. İki çalışmanın sonuçları arasındaki farkın Pb'un organizmaya veriliş yollarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü, deri altı yol ile verilen Pb'un büyük oranının hemen emilebilmesi söz konusu olduğu halde oral yol ile doğal olarak verilen (gavaj yöntemi kullanılmadan) Pb'un bir takım sindirim işlemlerinden geçtikten sonra ve deri altı uygulamaya oranla daha az emilip kana geçebileceğinin göz önüne alınması gerektiğine inanılmaktadır.

Annabi ve ark. (2007¹¹⁶), erişkin erkek Wistar sıçanlara periton içi yolla 15 mg/ kg dozda PbAc'ı enjekte etmişler ve SOD düzeyinin 24 saat sonra anlamlı bir şekilde düştüğünü saptamışlardır. Yaptığımız çalışma ile bu çalışma arasında sonuçlar bakımından bir uyumun olmadığı görülmektedir. İki çalışma arasındaki bu uyumsuzluğun çalışma süreleri, Pb'un organizmaya veriliş şekilleri ve uygulanan dozların farklı olmasından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Bokara ve ark. (2008¹¹⁷), % 0.4 oranında içme suyuyla 6 gün süre ile PbAc verilen gebe sıçanlarda beyindeki SOD etkinliğinin azaldığını ileri sürmüşlerdir ancak yaptığımız çalışmada dokularda antioksidan enzim düzeylerine bakılmamıştır. Bu nedenle 2 çalışma arasında bir kıyaslama yapılamamıştır.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışma ile sadece Vazili, N. D. ve ark. (2002¹¹⁴)'nın yaptığı çalışma ile bir paralellik gözleendiği halde diğer çalışmalarla uyumsuz olduğu gözlenmiştir. Bu uyumsuzlukların nedeninin yöntem, çalışma süreleri ve uygulanan dozların farklı olmasından kaynaklandığı ileri sürülebilir.

5.5. Canlı Ağırlık Düzeyleri

Amin, R.J. ve ark. (1993¹¹⁸), 0,2 ve 0,5 mg/ml dozda 90 gün süre ile içme suyuna katılan Pb'un albino sıçanlarda canlı ağırlık üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da hem PbAc hem de PbAc+ Vit C verilen gruplarda grup içindeki canlı ağırlık düzeyindeki değişimlerin anlamlılık

arzemediği görülmektedir. İki çalışma arasında sonuçlar bakımından bir birlikteliğin olduğu gözlenmektedir.

Deveci, E. ve ark. (2011¹¹⁹), 9 haftalık yaşta bulunan Wistar sıçanlarda 60 gün süre ile PbAc uygulanması sonucunda deneme grubunun canlı ağırlık düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük çıktığını ileri sürmüşlerdir. Yaptığımız çalışmanın sonucunda hem PbAc hem de PbAc+ Vit C verilen gruplarda 42. gün itibarı ile canlı ağırlık düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük bulunduğu ve PbAc+ Vit. C verilen grup ile kontrol grubunun arasında anlamlı bir farklılığın olduğu görülmektedir. Canlı ağırlık düzeyleri bakımından 2 çalışmada da benzer bulgulara rastlanıldığı ileri sürülebilir.

Grosicki, A. ve Kowalski, B. (2002¹²⁰), içme suyuna 5 mg/l kadmiyum, 5 mg/l cıva ve 25 mg/l Pb katılan erkek Wistar sıçanlarda 28 gün sonunda canlı ağırlık kazancının düştüğünü bildirmişlerdir. Yapılan çalışma ile yukarıda söz konusu edilen araştırma arasında sonuçlar bakımından bir uyumun olmadığı görülmektedir. Ancak söz konusu çalışmada hayvanlara Pb ile beraber cıva ve kadmiyumun da verilmesinin göz ardı edilmemesi gerektiğine inanılmaktadır.

Hamilton, J.D. ve O'flaherty, E.J. (1994¹²¹), sütten yeni kesilmiş dişi sıçanlara 49 gün boyunca 250 ile 1000 ppm Pb'u hem içme suyuna ve hem de yeme katarak vermişler ve canlı ağırlık düzeylerinin baskılandığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da 42. gün itibarı ile Pb verilen gruplardaki canlı ağırlık düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük çıktığı görülmektedir. İki çalışma arasında sonuçlar bakımından bir benzerlik bulunduğu öne sürülebilir.

Missoun, F. ve ark. (2010¹²²), 90 günlük yaşta olan erkek Wistar sıçanlarda 100 ppm PbAc'ın içme suyuyla 8 hafta süre ile verilmesi sonucunda canlı ağırlık kazancının kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde çıktığını bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da hem PbAc hem de PbAc+ Vit. C verilen gruplardaki canlı ağırlık düzeylerinin kontrol grubuna nazaran daha düşük bulunduğu görülmektedir. Sonuçlar arasında bir uyumun olduğu ileri sürülebilir.

Sonuç olarak, canlı ağırlık düzeyleri bakımından kullanılan kaynaklar ile yaptığımız bu çalışma arasında bulgular bakımından önemli benzerliklerin olduğu görülmektedir. Bu durumun Pb alımının canlıların gelişimini olumsuz yönde etkilediğini gösterdiği kanısına varılmıştır.

5.6. Yem Tüketimi Tutarları

Quarterman ve ark. (1975¹²³), 3- 6 hafta süreyle 200- 400 mg/ kg dozda gavaj yöntemiyle verilen Pb'un yem tüketimini azalttığını bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da Pb verilen grupların yem tüketimlerinin kontrol grubuna göre genellikle daha düşük olduğu, bu nedenle de 2 çalışma arasında sonuçlar bakımından bir benzerlik olduğu ileri sürülebilir.

Czech ve ark. (1976¹²⁴), erişkin erkek albino sıçanlara 1, 4, 7, 10 ve 13 mg/kg dozda Pb tetraetil'in gavaj ya da periton içi yolla verildiğini ve yem tüketiminin azaldığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada da, yem tüketiminin Pb verilen gruplarda genellikle daha düşük olduğu görülmektedir. İki çalışma arasında sonuçlar bakımından bir uyum olduğu düşünülmektedir.

Minnema ve Hammond (1994¹²⁵), sıçanlara 10 gün boyunca 250 ppm dozdaki PbAc'ı suyla vermişler, 6. gün itibariyle Pb alan grupta yem tüketiminin azalmasına karşın 10. günde kontrol grubu ile aynı düzeye geldiğini belirtmişler ve yem tüketimi bakımından hem kontrol hem de PbAc verilen gruplarda dalgalı bir seyir izlendiğini belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada PbAc ve PbAc+ Vit C verilen gruplardaki yem tüketimlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ancak, bütün gruplarda dalgalı bir seyir izlediği görülmektedir. Yem tüketiminin dalgalı seyir izlemesi bakımından 2 çalışma arasında bir uyum olduğu ancak, kaynak olarak yararlanılan çalışmanın sonunda kontrol ve deneme gruplarının yem tüketimlerinin birbirlerine yakın olduğu belirtilmesine karşın, yaptığımız çalışmada Pb verilen gruplardaki yem tüketimi tutarlarının kontrol grubuna göre genellikle daha düşük oldukları bulunmuştur. Bu durumun çalışma süreleri ve uygulanan dozların farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Osfor ve ark (2010¹²⁶), bir hafta süreyle içme suyuna 0,2 mg/kg vücut ağırlığı dozda PbAc katılan erişkin erkek albino sıçanların yem tüketimlerinin kontrol grubuna göre daha az olduğunu açıklamışlardır. Bu araştırmanın sonucu ile yapılan çalışmanın sonuçları arasında bir uyum olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, yararlanılan çalışmaların sonuçları ile yaptığımız incelemenin sonuçları arasında bir uyumun olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, bulgularımız, canlılar tarafından Pb alımının yem tüketimini azalttığı ve uzun bir çalışma periyodunda yem

tüketiminin dalgalı bir seyir izlediği konusunda daha önce yapılan çalışmaların neticelerini desteklemektedir.

5.7. Su Tüketimi Tutarları

De- Castro, E. ve ark. (1999¹²⁷) yaptıkları çalışmada, erişkin erkek Wistar sıçanlara damar içi yol ile hayvan başına 0,3 ve 3,0 nmol PbAc, başka bir gruba ise hayvan başına 3,0 nmol NaAc uygulamışlardır. Bu uygulama sonucunda PbAc uygulanan gruplardaki 24 saatlik su tüketimlerinin NaAc uygulanan gruba göre azaldığını saptamışlardır. Yaptığımız çalışmada da hem kontrol hem de NaAc uygulanan gruplardaki su tüketimlerinin hem Pb ve hem de PbAc+ Vit C uygulanan gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. İki çalışma arasında su tüketimi yönünden benzer bulguların olduğu söylenebilir. Ancak çalışma sürelerinin 24 saat ve 42 gün gibi uç noktalarda olduklarının da göz ardı edilmemesi gerektiğine inanılmaktadır.

Missoun, F. ve ark. (2010¹²²) tarafından yapılan ve canlı ağırlık kısmında daha önce açıklanan çalışmanın sonucunda, Pb alımının sıçanlarda idrar miktarı arttığı halde su tüketimini azalttığı belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada da Pb verilen gruplarda da su tüketiminin kontrol ve NaAc verilen gruplara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. İki çalışma arasında bulgular yönünden bir ortaklık olduğu görülmektedir.

Vyskocil ve ark (1995¹²⁸), 4 ay süre ile % 1 oranında içme suyuyla PbAc verilen dişi Wistar sıçanlarda nefrotoksisite oluşumuna bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ve su tüketiminin azaldığını saptamışlardır. İki çalışma arasında sonuçlar açısından benzerlik olduğu görülmektedir.

Chen, S. ve ark. (2004¹²⁹) yaptıkları çalışmada, dişi Fischer sıçanlara doğumdan hemen sonra 250 ppm düzeyinde içme suyuyla 13 hafta süre ile PbAc vermişlerdir. Bu çalışmada kontrol grubu olarak PbAc ile aynı düzeyde NaAc'ı içme suyuyla alan sıçanlar kullanılmıştır. Adı geçen araştırmacılar çalışmanın sonunda bağışıklık sisteminin bozulduğunu, nefrotoksisite oluştuğunu ve su tüketiminin Pb'a maruz kalan grupta daha az olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız araştırma ile söz konusu edilen araştırma arasında sonuçlar bakımından bir benzerliğin olduğu kanısındayız.

Yukarıda sözü edilen çalışmalar ile yaptığımız araştırmanın sonuçları arasında su tüketimi bakımından benzerliklerin olduğu görülmektedir. İncelenen kaynaklarda

Pb'un böbrekte birikmesine bağlı olarak bu organın fonksiyonlarını bozduğu ve idrar atılımını artırdığı halde su tüketimini azalttığı, tansiyonu ise yükselttiği belirtilmektedir. Bu durumun Pb'un böbrekte oluşturduğu hasara bağlı olarak kan dolaşımının bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Böbrekteki birikim sonucunda kan dolaşımının bozulmasına bağlı olarak su gereksiniminin azaldığı inancındayız.

Araştırma süresince çeşitli dozlarda Pb'un farklı (yem ya da içme suyuna katarak, damar içi, deri altı ve periton içi) yollarla verildiğine ilişkin bir çok kaynağa rastlanmıştır. Ancak, çalışmamıza uygunluğu bakımından daha çok içme suyu ile verilen Pb'un organizmada yaptığı değişiklikler incelenmiştir. Çünkü yapılan taramalarda içme suyuna katılarak Pb verilmesi yolunun daha az tercih edildiği görülmüştür. Bu araştırmada incelenen kaynaklarda çok fazla kullanılmayan bir doz ve deneme süresi (42 gün süre ile içme suyuna 1000 ppm Pb) kullanılmıştır. Bu çalışmada, içme suyuna 1000 ppm dozda katılan Pb'un organizmadaki canlı ağırlık ve serbest radikal düzeyleri ile birlikte yem ve su tüketimleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. İncelenen kaynaklarda kullandığımız parametrelerin tümünü kapsayan bir kaynağa rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmada ise oldukça kapsamlı bir incelemenin yapıldığı bir gerçektir. Bu nedenle, bu çalışmanın aynı konu üzerinde daha sonra yapılacak olan araştırmalara iyi bir kaynak oluşturacağı düşünülmektedir.

Sonuc olarak, 42 gün süre ile içme suyuna 1000 ppm Pb katılan sıçanlarda karaciğerde bir tahribatın oluştuğu yani toksikasyonun gerçekleştiği ancak, bu toksikasyonun C vitamini takviyesi ile geri döndürülebileceği ileri sürülebilir. Yukarıda belirtilen doz ve sürede Pb alımının sonucunda TBARS ve SOD düzeylerinin bir anlam ifade etmediği ancak CAT düzeylerinin etkilendiği, serum AST, canlı ağırlık, yem ve su tüketimi düzeylerinin ise belirtilen doz ve sürede Pb toksikasyonundan kaynaklandığı saptanmıştır. Bu sonuçların, 42 gün süre ile ve 1000 ppm dozda içme suyu ile verilen Pb'un sıçanlarda karaciğerde bir tahribata yol açmasına karşın serbest radikal oluşumunda yeterli bir etken olmadığını gösterdiğine inanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bilgili, A. ve Şanlı, Y., Sığırlarda kurşunun sebep olduğu zehirlenme. *Etlık Mikrobiyoloji Dergisi*, 1997, 9 (1): 22- 30.
2. Zohouri, A., Tekeli, S.K., Ratlarda Kadmiyumun Metabolizma Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1999, 25 (2): 261- 271.
3. Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stres-induced cancer. *Chemico- Biological Interactions*, 2006. 160: 1- 40.
4. Altınışik, M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. 2000, Erişim: 04.01.2012. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf>
5. Yurdakul, Z. Oksijen ve canlılar. 2007, Erişim: 04.01.2012, <http://www.genbilim.com/content/category/4/15/34/20/290/>
6. Maranki, A., Maranki, E. Kozmik bilim ışığında şifalı bitkiler. İstanbul. Mozaik Yayınevi, 2008.
7. Diplock, A. Healty lifestyles nutrition and physical activity. *Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, Belgium*. 1998.
8. Çiçek, E. Nükleer tıp uygulamalarının hastalardaki serbest radikaller üzerine etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Isparta, 2005*. Erişim: 05.01.2012 <http://www.belgeler.com/blg/x6i/nukleer-tip-uygulamalarinin-hastalardaki-serbest-radikaller-uzerine-etkileri-effect-of-nuclear-medicine-studies-on-free-radicals-in-patients>
9. Nawar, W.W. Lipids. In *Food Chemistry*, O.R. Fennema (Ed), 1996, 225- 319. Marcel Dekker, New York
10. Barber, D.A. Harris, S.R. Oxygen free radicals and antioxidants: *A Rewiev. American Pharmacy*. 1994, 34 (9): 26- 35
11. Halliwell, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*, 1994, 344: 721- 24.

12. Gürsel, F.E., Çinko ve krom düzeyleri farklı yemlerle beslemenin sıçanlarda plazma TBARS, SOD, GSH-PX, Katalaz, AST, insülin ve glukoz düzeylerine etkisi. İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Biyokimya AD, Doktora Tezi, İstanbul, 2007.
13. Mccord, J.M., Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine* 1985, 17: 159- 163.
14. Basaga, H.S., Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry and Cell Biology* 1990, 68: 989- 998.
15. Winternbourn, C.C., Gutteridge, J.M.C., Halliwell, B., Doxorubicin-dependent lipid peroxidation at low partial pressures of O₂. *Journal of Free Radicals in Biology and Medicine*, 1985, 1 (1): 43- 49.
16. Weijl, N.I., Cleton, F.J., Osanto, S. Free radicals and antioxidants in chemotheraphy-induced toxicity. *Cancer Treatment Reviews*, 1997, 23: 209- 240.
17. İşbilir, Ş.S., Yaprakları salata- baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi*, 2008.
18. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Harper'ın Biyokimyası. 24. baskı, IX+ 913, *İstanbul, Barış Kitabevi*, 1996.
19. Akkuş, İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 50, *Konya, Mimoza Yayınları*. 1995.
20. Halliwell, B. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutrition Reviews*, 1994, 52 (8): 253- 265.
21. Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1997, 3- 4: 92- 95.
22. Demircan, G., Dıraman, E., Demircan, S. Kalp hastalıklarında oksidatif stresin önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2005, 33 (8): 488- 492. Erişim: 05.01.2012.
http://www.tkd.org.tr/pages.asp?pg=:dergi/dergi_content&plng=tur&id=1387&dosya=137
23. Sarı, S. Farelerde Ehrlich Asit Solid Tümör Modelinde thymus sipyleus ve taurinin, böbrek MDA, glutation, AOPP düzeylerine ve SOD aktivitesine etkileri. *Gazi*

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2008, Erişim: 05.01.2012.

http://www.acikarsiv.gazi.edu.tr/dosya/salih_sari_tez.pdf.pdf

24. Halliwell, B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radical Research* 1996, 25: 57– 74.

25. Freeman, B. A., Crapo, J. D. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*, 1982, 47 (5): 412- 426.

26. Del Principe, D., Menichelli, A., De Matteis, W. ve ark. Hydrogen peroxide has a role in the aggregation human platelets. *Febs Letters*, 1985, 185 (1): 142- 145.

27. Türkmen, S. Eikozanoidler (lipid türevi otokoidler). Erişim: 05.02.2012. <http://ogrenci.hacettepe.edu.tr/~serkan02/KolojiIII/EIKOZANOID.pdf>

28. Brunori, M., Rotilio, G. Biochemistry of oxygen radical species. *Methods in Enzymology*. 1984, 105: 22- 35.

29. Mccord, J.M. Human diseases, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry*, 1993, 26: 351- 357.

30. Bilinski, T., Litwinska, J., Blaszczyński, M., Andrzej, B. Superoxide dismutase deficiency and the toxicity of the products of autooxidation of polyunsaturated fatty acid in yeast. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1989, 1001: 102- 106.

31. Weiss, S.J. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiologica Scandinavia*, 1986, 548: 9- 13.

32. Mccord, J.M., Day, E.D. Superoxide- dependent production of hydroxyl radical catalyzed by iron EDTA complex. *Febs Letters*, 1978, 86 (1): 139- 142.

33. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., Cross, C.E. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1993, 119 (6): 598- 613.

34. Simonian, N.A., Coyle, J.T., Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual Reviews Pharmacology Toxicology*. 1996, 36: 83- 106.

35. Reiter, R.J., Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. *Progress in Neurobiology*. 1998, 56: 359- 384.
36. Markesbery, W.R., Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997, 23 (1): 134- 147.
37. Klebanoff, S.J., Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Annals of Internal Medicine*, 1980, 93: 480- 489.
38. Cheeseman, K.H., Slater, T.F., An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 1993, 49 (3): 479- 480.
39. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 2007, 35: 1147- 1150.
40. Gürbüz, A.K. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan sistemler. 2007, Erişim: 05.05.2012. <http://www.endoskopist.org/content3.asp?m1=1&m2=14&m3=26>
41. Kechrid, Z., Demir, N., Abdenmour, C., Bouzerna, N. Effect of low dietary zinc intake and experimental diabetes on the zinc and carbohydrate metabolism in rats. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science* 2002, 32: 101- 105.
42. Erdoğan, E. Askorbik asit, Erişim: 05.05.2012. <http://www.bekircol.com/vitbiyokimya/powerpoint/ebru.pdf>
43. Kaya, Ş., Keçeci, T., Haliloğlu, S. Effect of zinc and vitamin A supplements on plasma levels of thyroid hormones, cholesterol, glucose and egg yolk cholesterol of laying hens. *Research in Veterinary Science*. 2001, 71: 135- 139.
44. Bayram, İ., Özbek, H., Uğraş, S., Tuncer, İ.,D. Reçber, D. Askorbik asit ve alfa-tokoferol'ün karbon tetraklorürle oluşturulmuş akut karaciger toksisitesi modelinde karaciğeri koruyucu etkisi. *Van Tıp Dergisi*, 2004, 11 (2): 32- 38.
45. Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. 54, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, Ankara, 2001.
46. Akman, E., Çöl, B. Vitamin biokimyası. Erişim: 05.05.2012, <http://www.bekircol.com>
47. Balcıoğlu, A. Nitrik oksit: Yeni biyolojik ikincil haberci. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 1993, 13: 31- 45.

48. Kojo, S. Vitamin C: Basic metabolism and its function as an index of oxidative stres. *Current Medical Chemistry*, 2004, 11: 1041- 1064
49. Baysal, A. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara- *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1993, 22 (2): 153- 159.
50. Stehbens, W.E. Oxidative stres, toxic hepatitis and antioxidants with particular emphasis on zinc. *Experimental and Molecular Pathology* 2003. 75: 265- 276.
51. El Agamey, A., Lowe, G.M., McGarvey, D.J., Mortensen, A., Phillip, D.M., Truscott, T.G. ve ark. Carotenoid radical chemistry and antioxidant/ prooxidant properties. *Archives Biochemistry and Biophysics*, 2004, 430: 37- 48.
52. Kümeli, T. Fonksiyonel bir besin olan flavonoidler (bitkisel pigmentler). Erişim: 09.01.2012 http://www.taylankumeli.com/makale_detay.asp?id=48&tip=5&menu_id=2
53. Burak, M., Çimen, Y. Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1999, 19: 296- 304.
54. Feredioon, S., Janitha, P.K., Wanasundara, P.D. Phenolic antioxidants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1992, 32 (1): 67- 103.
55. Tüzün, C. Organik Kimya. *Ankara, Palme Yayıncılık*. 1996, 597- 8.
56. Vitamin B9 (Folik asit- Pteroilglutamik asit). Erişim: 09.01.2012 http://www.fizikoterapi.com/index.php?option=com_content&view=article&id=121:vitamin-b9-folik-asit-pteroilglutamik-asit&catid=87:yalanmaya-bal-tbbi-sorunlar&Itemid=120
57. Biewenga, G.P., Haenen, G.R., Bast, A. Antioksidan lipoic asit ve farmakoloji. *General Pharmacology* 1997, 29 (3): 315- 331.
58. Özata, M. 2008, Trigliserid ve alfa-lipoik asit (tioktik asit). Sağlık veTıp Makaleleri Kütüphanesi. Erişim: 05.05. 2012, www.TavsiyeEdiyorum.com .
59. Memişoğulları, R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005, 3: 30- 39.
60. Griffith, O.W. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathion synthesis. *Free Radical Biology Medicine* 1999, 27: 922- 935.

61. Scheer, B., Zimmer, G. Dihydrolipoic acid prevents hypoxic/reoxygenation and preoxidative damage in rat mitochondria. *Archives Biochemistry Biophysics*, 1993, 302: 385- 390.
62. Cao, X., Phillis, J.W. The free radical scavenger, alpha-lipoic acid, protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Free Radical Research*, 1995, 23: 365- 370.
63. İlhan, O. Transfüzyon bağımlı demir birikimi ve MDS: Hastalar için kılavuz. *The Myelodysplastic Syndromes Foundation*, 2008.
64. Yazıcı, C., Köse, K. Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü. *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2004, 13 (2): 56- 65.
65. Cam, M., Yavuz, O., Güven, A., Ercan, F., Bukan, N., Üstündağ, N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozocin-induced diabetic rats. *Journal of Pineal Research*, 2003, 35: 212– 20.
66. Guerrero-Romero, F., Rodriguez-Morana, M. Complementary therapies for diabetes: The case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Archives of Medical Research*. 2005, 36: 250– 257.
67. Beyer, C.E., Steketee, J.D., Saphier, D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochemical Pharmacology*, 1998, 56: 1265- 1272.
68. Genç, S., Gürdöl, F., İyidoğan, Y. Ö., Onaran, İ. The effect of melatonin administration on ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Pharmacology Research*, 1998, 37: 37- 40.
69. Reiter, R.J., Tan, D.X., Osuna, C., Gitto, E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stres. *Journal of Biomedical Science*, 2000, 7: 444- 458.
70. Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M.C., Mecocci, C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*, 2005, 39: 841– 852.
71. Mariani, E., Cornacchiola, V., Polidori, M.C., Mangialasche, F., Malavolta, M., Cecchetti, R. ve ark. Antioxidant enzyme activities in healty old subjects: influence of age, gender and zinc status. *Biogerontology*, 2006, 7: 391- 398.
72. Scandalios, J.G. Oxygen stress and superoxide dismutases. *Plant Physiology*, 1993, 10: 7- 12.

73. Wu, D., Cederbaum, A.J. Alcohol, oxidative stres and free radical damage. *Alcohol Research and Health*, 2003, 4: 277- 284.
74. Young, I.S., Woodside, J.V. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 2001, 54: 176- 186.
75. Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, R.A., Bakan, E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 2002, 21 (5): 200– 204.
76. Taysi, S., Kocer, I., Memisogullari, R., Kiziltunc, A. Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behcet's disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2002, 32 (4): 377- 82.
77. Ozban, N. Hücre- sitoloji ders kitabı. 83, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü 1988.
78. Akkuş, I., Kalak, S., Vural, H., Çağlayan, O., Menekşe, E., Can, G. ve ark. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin c levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*, 1996, 244: 221- 227.
79. Chao, J.C., Huang, C.H., Wu, S.J., Yang, S.C., Chang, N.C., Shieh, M.J. Effects of beta-carotene, vitamin C and E on antioxidant status in hyperlipidemic smokers. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2002, 13: 427- 434.
80. Jialal, I., Grundy, S.M. Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. *Circulation*, 1993, 88: 2780- 2786.
81. Van Haaften, R.I., Evelo, C.T., Penders, J., Eijnwachter, M.P., Heanen, G.R., Bast, A. Inhibition of human glutathion S- transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivates. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2001, 1548: 23- 28.
82. Griffith, O.W. Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999, 27: 922- 935.
83. Anonim: Kurşun. Erişim: 28.04.2012 <http://tr.wikipedia.org/wiki/Kur%C5%9Fun>

84. Özçelik, D., Toplan, S., Darıyerli, N., Gülyavaş, T., Dursun, Ş. The effect of lead concentration on blood viscosity and erythrocyte osmotic resistance. *Cerrahpaşa Journal of Medicine*, 2000, 31 (3): 129- 133.
85. Anonim. Kurşunun özellikleri ve kullanımı. Erişim: 28.04.2012
<http://www.nuveforum.net/1225-elementler/62768-kursun-kursunun-ozellikleri-kullanimi/>
86. Kaya, S., Şahal, M., Yavuz, H., A. O. Evcil Güvercinlerde Kurşun Zehirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1991, 38 (3): 347- 351.
87. Anonim. Kanda kurşun. Erişim: 28.04.2012
<http://www.kocaelisistemlab.com/meslek-hastaliklari-kanda-kursun.asp>
88. Şanlı, C., Hızel, S., Albayrak, M. Kurşun ve çocuk sağlığı. 2005, 14(4): 70. Erişim 05.01.2012 <http://www.ttb.org.tr/STED/sted0405/kursun.pdf>
89. Hızel, S., Şanlı, C. Çocuklarda beslenme ve kurşun etkileşimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006, 49: 12- 18. [Erişim 05.01.2012 http://www.cshd.org.tr/csh/pdf/pdf_CSH_182.pdf](http://www.cshd.org.tr/csh/pdf/pdf_CSH_182.pdf)
90. Anonim. İşçi sağlığı ve Meslek Hastalıkları Laboratuvarı Kurşun Zehirlenmesi ve Kaynakları. *Bilim Laboratuvarları*. [www. Gezicisağlık.com](http://www.gezicisağlık.com)
91. Ercal, N., Gurer-Orhan, H., Aykin-Burns, N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2001, 1: 529- 539.
92. Kalia, K., Flora, S.J. Strategies for safe and effective therapeutic measures for ehronic arsenic and lead poisoning. *Journal of Occupational Health*, 2005, 47: 1- 21.
93. Gurer, H., Ercal, N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 29: 927- 945.
94. Costa, C.A., Trivelato, G.C., Pinto, A.M., Bechara, E.J. Correlation between plasma 5-aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead-exposed workers. *Clinical Chemistry*, 1997, 43: 1196- 1202.
95. Çaylak, E. ve Halifeoğlu, İ. Kurşunun çocuklardaki antioksidan enzimler üzerine etkileri ve antioksidanların tedavi edici/ koruyucu rolü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2010: 53: 159- 173.

96. Fujita, H., Şato, K., Şano, S. Increase in the amount of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in workers with moderate lead exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1982, 50: 287- 297.
97. Fujita, H., Maines, M., Costa, L.G., Hodgson, E., Reed, D.J., Sipes, I.G. ve ark. Measurement of ALA dehydratase activity. in: *Current Protocols in Toxicology*, 1999: 1- 11.
98. Fujita, H., Orii, Y., Şano, S. Evidence of increased synthesis of delta-aminolevulinic acid dehydratase in experimental lead-poisoned rats. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1981, 678: 39- 50.
99. Fujita, H., Ishihara, N. Evidence of the induction of de novo synthesis of delta-aminolaevulinate dehydratase by lead. *British Journal of Industrial Medicine*, 1988, 45: 710- 712.
100. Yoshioiko, T., Kawada, K., Shimada, T. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated- oxygen toxicity in the blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1979, 135: 372- 376.
101. Yasmineh, W.G., Kaur, T.P., Blazar, B.R., Theologides A. Serum catalase as marker of graft-vs-host disease in allogeneic bone marrow transplant recipients: pilot study. *Clinical Chemistry*, 1995, 41(11): 1574- 1580.
102. Sun, Y., Oberley, L.W., Li, Y.A. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 1988, 34(3): 497- 500.
103. Suradkar, S.G., Ghodasara, D.J., Vihol, P., Patel, J., Jaiswal, V. and Prajapati, K.S. Haemato- biochemical alterations induced by leadacetate toxicity in Wistar rats. *Veterinary World*, 2009, 2: 11.
104. Moussa, S.A., Bashandy, S.A. Biophysical and biochemical changes in the blood of rats exposed to lead toxicity. *Romanian Journal of Biophysics*, 2008, 18 (2): 123- 133.
105. Garg, M.L., Bandhu, H.K., Ashok, D.K. Lead-induced alterations in protein-deficient rat liver- role of zinc. [*Toxicological and Environmental Chemistry*](#), 2007, 89 (3): 523- 533.
106. Yousef, M.I., Awad, T.I., Elhag, F.A., Khaled, F.A. Study of the protective effect of ascorbic acid against the toxicity of stannous chloride on oxidative damage,

- antioxidant enzymes and biochemical parameters in rabbits. *Toxicology*, 2007, 235 (3): 194- 202.
107. Swaran, J.S., Flora, G.S. and Mehta, A. Reversal of lead-induced neuronal apoptosis by chelation treatment in rats: Role of reactive oxygen species and intracellular Ca^{2+} . *Division of Pharmacology and Toxicology, Defence Research and Development*, 2007, 322 (1): 108- 116.
108. Liu, C.M., Ma, J.Q., Sun, Y.Z. Puerarin protects the rat liver against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead. *Toxicologic Pathology*, 2010.
109. Adonaylo, V.N., Oteiza, P.I. Pb^{2+} promotes lipid oxidation and alterations in membrane physical properties. *Toxicology*, 1999, 132 (1): 19- 32.
110. Antonio- Garcia, M.T. ve Masso- Gonzalez, E.L. Toxic effects of perinatal lead exposure on the brain of rats: Involvement of oxidative stress and the beneficial role of antioxidants. *Journal of Article*, 2008.
111. Correa, M., Miquel, M., Sanchis-Segura, C., Aragon, C.M.G. Acute lead acetate administration potentiates ethanol-induced locomotor activity in mice: The role of brain catalase. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1999, 799- 805.
112. Xia, D., Guan, J., Ruan, Y., Yu, X. Effects of Lead in Drinking Water on Biochemical Alterations in Multi- Organs of Mice. *IEEE Xplore Digital Library*, 2011, 1- 4.
113. Aykin-Burns, N., Ercal, N. Effects of selenocystine on lead-exposed Chinese hamster ovary (CHO) and PC-12 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2006, 214: 136- 143.
114. Vaziri, D.N., Ching-Yi, Farbod Farmand, L. and Ram K Sindhu. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and NADPH oxidase in lead-induced hypertension. *Kidney International*, 2003, 63: 186- 194.
115. Ito, Y., Niiya, Y., Kurita, H., Shima, S. and Sarai, S. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. *International archives of Occupational and Environmental Health*. 1985, 56 (2): 119- 127.
116. Annabi Berrahal, A., Nehdi, A., Hajjaji, N., Gharbi, N., El-Fazâa, S., Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead. *Unitet States National Library of Medicine*, 2007, 330 (8): 581- 8.

117. Bokara, K.K., Brown, E., McCormick, R., Yallapragada, P.R., Rajanna, S. and Bettaiya, R. Lead-induced increase in antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in developing rat brain. *Biometals*, 2008, 21 (1): 9- 16.
118. Amin, R.J., Venkatakrishna-Bhatt, H., Panchal, G.M. Effect of lead on anorexia and body weight in albino rats. *Indian Journal of Physiology Pharmacology*, 1993, 37 (2): 115- 20.
119. Deveci, E., Söker, S., Baran, Ö., Tunik, S., Ayaz, E. ve Deveci, S. Ultrastructural Changes in the Kidney Cortex of Rats Treated with Lead Acetate. *International Journal of Morphology*, 2011, 29 (3): 1058- 1061.
120. Grosicki, A. ve Kowalski, B. Lead, Cadmium and mercury influence on selenium fate in rats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 2002, 46: 337- 343,
121. Hamilton, J.D. ve O'flaherty, E.J. Effects of lead exposure on skeletal development in rats. *Toxicological Sciences*, 1994, 22 (4): 594- 604.
122. Missoun, F., Slimani, M. ve Aoues, A. Toxic effect of lead on kidney function in rat Wistar. *African Journal of Biochemistry Research*, 2010, 4 (2): 21- 27.
- Quarterman, J., Morrison, J.N., Humphries, W.R. The effects of dietary lead content and food restriction on lead retention in rats. *Environmental Research*, 1976, 12 (2): 180- 187.
124. Czech, D.A., Schmidt, J.C., Stone, J.M. Effect of tetraethyl lead on food and water intake in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1976: 5 (4), 387- 389.
125. Minnema, D.J., Hammond, P.B., Effect of lead exposure on patterns of food intake in weanling rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 1994, 16 (6): 623- 9.
126. Osfor, M.M.H., Ibrahim, H.S., Yousria A. Mohamed, Y.A., Ahmed, S.M., Abd El Azeem, A.S. and Hegazy, A.M. Effect of Alpha lipoic acid and vitamin E on heavy metals intoxication in male albino rats. *Journal of American Science*, 2010: 6 (8).
127. De-Castro-e-Silva, E.J., Castro, L., Luz, C.P., Ferreira¹, H., Lima, A.K.S., Souza, F.S.F. ve ark. Central lead administration inhibits water intake and sodium appetite in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*., 1999, 32: 1243- 1248.
128. Vyskočil, A., Semecky, Fiala, V.Z., Čížková, M., Vía C. Renal alterations in female rats following subchronic lead exposure. *Journal of Applied Toxicology*, 1995, 15 (4) 257- 262.

129. Chen, S., Golemboski, K., Piepenbrink, M., Dietert, R. Developmental immunotoxicity of lead in the rat: influence of maternal diet. *Journal of toxicology and environmental health, Part A*, 2004, 67 (6): 495- 511.

HAM VERİLER

Tablo 0-1: Kontrol grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)

Ağırlıklar	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN	21. GÜN	28. GÜN	35. GÜN	42. GÜN
1.	149 (g)	152(g)	156(g)	160(g)	163(g)	160(g)	159(g)
2.	150g	155g	160g	162g	164g	164g	163g
3.	152g	158g	162g	165g	165g	166g	166g
4.	155g	160g	167g	174g	180g	178g	174g
5.	160g	163g	167g	174g	187g	185g	187g
6.	161g	165g	168g	189g	194g	190g	189g
7.	171g	180g	184g	190g	195g	194g	195g
8.	183g	190g	194g	195g	197g	197g	195g

Tablo 0-2: PbAc grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)

Ağırlıklar	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN	21. GÜN	28. GÜN	35. GÜN	42. GÜN
1.	129(g)	135(g)	143(g)	147(g)	151(g)	148g	145g
2.	134g	144g	164g	167g	170g	165g	159g
3.	153g	160g	166g	170g	173g	169g	166g
4.	155g	161g	172g	172g	175g	175g	172g
5.	157g	163g	174g	174g	178g	176g	176g
6.	162g	170g	175g	177g	181g	180g	177g
7.	169g	179g	188g	189g	191g	185g	181g
8.	178g	186g	191g	193g	194g	194g	192g

Tablo 0-3: PbAc+ Vit C grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)

Ağırlıklar	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN	21. GÜN	28. GÜN	35. GÜN	42. GÜN
1.	138g	141g	145g	144g	145g	145g	143g
2.	143g	144g	146g	146g	145g	147g	147g
3.	143g	146g	146g	150g	154g	154g	152g
4.	146g	150g	153g	154g	154g	156g	156g
5.	155g	156g	155g	155g	157g	156g	156g
6.	169g	171g	172g	171g	171g	172g	171g
7.	194g	191g	190g	188g	188g	187g	185g
8.	235g	234g	231g	226g	226g	223g	223g

Tablo 0-4: NaAc grubunun denemenin 1., 7., 14., 21., 28., 35., ve 42. günlerindeki canlı ağırlık değerleri (g)

Ağırlıklar	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN	21. GÜN	28. GÜN	35. GÜN	42. GÜN
1.	136g	133g	129g	132g	135g	136g	136g
2.	142g	139g	133g	138g	143g	142g	143g
3.	152g	150g	143g	145g	148g	148g	150g
4.	159g	155g	148g	150g	150g	155g	159g
5.	170g	167g	153g	157g	161g	163g	165g
6.	174g	170g	163g	165g	166g	165g	166g
7.	202g	199g	193g	196g	199g	197g	198g
8.	229g	225g	220g	217g	215g	215g	213g

Tablo 0-5: Kontrol grubunun yem ve su tüketim düzeyleri

Kontrol	Yem Tüketimi (g).	Su Tüketimi (ml).
1. hafta	871 g	830 ml
2. hafta	915 g	1066 ml
3. hafta	829 g	1233 ml
4. hafta	740 g	820 ml
5.hafta	814 g	850 ml
6. hafta	778 g	900 ml

Tablo 0-6: PbAc grubunun yem ve su tüketimi düzeyleri

PbAc	Yem Tüketimi (g)	Su Tüketimi (ml)
1. hafta	778 g	816 ml
2.hafta	634 g	760 ml
3. hafta	750 g	896 ml
4.hafta	626 g	740 ml
5.hafta	737 g	868 ml
6.hafta	546 g	780 ml

Tablo 0-7: PbAc+ Vit C grubunun yem ve su tüketimi düzeyleri

PbAc+VitC	Yem Tüketimi (g)	Su Tüketimi (ml)
1. hafta	772 g	746 ml
2.hafta	604 g	800 ml
3.hafta	796 g	898 ml
4.hafta	701 g	889 ml
5.hafta	751 g	964 ml
6.hafta	540 g	867 ml

Tablo 0-8: NaAc grubunun yem ve su tüketimi düzeyleri

NaAc	Yem Tüketimi (g)	Su Tüketimi (ml)
1. hafta	785 g	942 ml
2.hafta	616 g	875 ml
3.hafta	810 g	1120 ml
4.hafta	916 g	916 ml
5.hafta	778 g	982 ml
6.hafta	541 g	911 ml

Tablo 0-9: Kontrol grubuna ait AST değerleri (U/L)

AST-1 14.10.2010	AST-2 28.10.2010	AST-3 11.11.2010	AST-4 25.11.2010
U/L	U/L	U/L	U/L
KONTROL			
28,87	33,25	43,75	21
28,875	47,25	54,25	40,83
29,75	47,25	56	47,25
29,75	52,5	57,06	47,8
31,5	53,89	58,065	48,56
35	56	59,02	49,24
38,5	63	59,04	49,99
46,66	74,67	82,25	87,5

Tablo 0-10: PbAc grubuna ait AST değerleri (U/L)

AST-1 14.10.2010	AST-2 28.10.2010	AST-3 11.11.2010	AST-4 25.11.2010
U/L	U/L	U/L	U/L
27,3	29,75	43,75	38,5
28	31,5	45,5	40,25
35	38,5	50,75	42
35	45,5	50,75	47,75
35	47,25	57,75	52,5
36,75	51,33	61,25	54,25
41,125	54,25	64,75	57,75
57,75	57,75	73,5	63

Tablo 0-11: PbAc+ VitC grubuna ait AST değerleri (U/L)

AST-1 14.10.2010	AST-2 28.10.2010	AST-3 11.11.2010	AST-4 25.11.2010
19,25	57,75	49	24,5
21	57,75	52,5	35
28	57,75	52,5	36,75
28,875	57,75	54,25	42
31,5	57,75	54,25	49
33,25	66,5	61,25	56
36,75	66,5	66,5	75,25
45,5	68,25	70	

Tablo 0-12: NaAc grubuna ait AST değerleri (U/L)

AST-1-14.10.2010	AST-2-28.10.2010	AST-3-11.11.2010	AST-4-25.11.2010
21	26,25	45,5	33,25
22,75	45,5	54,25	42
25,375	49	57,75	42
26,25	56	57,75	45,5
26,25	57,75	61,25	45,5
26,25		63	50,75
33,25		66,5	54,25
59,5		73,5	63

Tablo 0-13: Kontrol grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml)

TBARS-1-14.10.2010	TBARS-2-28.10.2010	TBARS-3-11.11.2010	TBARS-4-25.11.2010
20	50	15	15
15	40	12	15
10	23	12	13
10	22	11	13
9	15	11	13
5	10	10	12
5	10	10	10
	10		

Tablo 0-14: PbAc grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml)

TBARS-1-14.10.2010	TBARS-2-28.10.2010	TBARS-3-11.11.2010	TBARS-4-25.11.2010
20	25	20	15
15	20	15	15
15	20	15	15
12	15	15	10
10	10	10	10
5	10	10	10
5	10	10	5
		5	5

Tablo 0-15: PbAc+ VitC grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml)

TBARS-1-14.10.2010	TBARS-2-28.10.2010	TBARS-3-11.11.2010	TBARS-4-25.11.2010
15	25	15	15
10	25	15	10
10	25	15	10
10	20	15	10
10	20	14	10
5	15	10	9
5	15		5
	10		5

Tablo 0-16: NaAc grubuna ait TBARS değerleri (mol/ml)

TBARS-1-14.10.2010	TBARS-2-28.10.2010	TBARS-3-11.11.2010	TBARS-4-25.11.2010
15	25	15	15
15	25	15	15
12	18	12	15
12	15	10	12
10	15	10	10
10	15	10	10
10	10	10	5
		10	

Tablo 0-17: Kontrol grubuna ait CAT değerleri (U/ ml)

CAT-1-14.10.2010	CAT-2-28.10.2010	CAT-3-11.11.2010	CAT-4-25.11.2010
56,4	105,6	21	93
37,8	55,8	17,2	66,6
35,4	54,6	16,6	56,1
27	38,2	16,5	55,4
20,4	38	16,4	52,3
18,96	7,2	15,6	34,8
4,8	4,2	12,6	30
0,6	1,8		

Tablo 0-18: PbAc grubuna ait CAT değerleri (U/ml)

CAT-1-14.10.2010	CAT-2-28.10.2010	CAT-3-11.11.2010	CAT-4-25.11.2010
24	72	92,4	70,8
20,4	66,6	62,4	51
12,6	56,4	36,6	40,8
5,4	44,4	32,1	39
4,2	28,2	25,8	26,4
1,8	22,8	13,2	22,8
0,6	16,8	4,2	6
	6,6	0,6	1,8

Tablo 0-19: PbAc+ VitC grubuna ait CAT değerleri (U/ml)

CAT-1-14.10.2010	CAT-2-28.10.2010	CAT-3-11.11.2010	CAT-4-25.11.2010
31,2	46,8	50,4	49,8
22,2	34,8	45,6	36,6
20,4	25	37,2	20,4
18,6	22,8	31,8	16,8
9	21	13,8	16,2
9	16,8	12	9
6,6	7,8	11,4	4,8
1,8		3	

Tablo 0-20: NaAc grubuna ait CAT değerleri (U/ml)

CAT-1-14.10.2010	CAT-2-28.10.2010	CAT-3-11.11.2010	CAT-4-25.11.2010
43,8	92,4	161,4	45,6
36	68,4	145,8	37,8
30	38,88	77,4	30
27	38,63	52,8	27,6
17,4	37,15	37,8	18,6
10,8	24,6	13,8	16,8
7,2	5,4	10,2	10,2
4,8	3,6	1,2	1,8

Tablo 0-21: Kontrol grubuna ait SOD değerleri (%)

SOD-1-14.10.2010	SOD-2-28.10.2010	SOD-3-11.11.2010	SOD-4-25.11.2010
3,62	43,22	35,17	27,97
25,847	30,51	21,61	30,508
21,719	28,39	21,52	26,41
18,099	27,54	20,91	25,14
16,96	26,13	20,74	25,11
15,96	25,42	19,31	24,34
5,508	1,70	5,932	16,525

Tablo 0-22: PbAc grubuna ait SOD değerleri (%)

SOD-1-14.10.2010	SOD-2-28.10.2010	SOD-3-11.11.2010	SOD-4-25.11.2010
29,661	32,627	36,864	62,288
25,424	29,237	22,034	33,474
23,981	28,814	22,034	30,932
19,915	27,119	17,191	23,305
11,864	25,847	16,525	12,288
8,051	23,729	14,83	10,593
5,508	17,8	6,78	1,695
5,085	8,898	1,271	0,847

Tablo 0-23: PbAc+VitC grubuna ait SOD değerleri (%)

SOD-1-14.10.2010	SOD-2-28.10.2010	SOD-3-11.11.2010	SOD-4-25.11.2010
36,017	37,712	31,356	36,695
34,322	34,745	31,356	29,237
33,898	28,814	23,729	25,847
33,475	26,271	22,457	20,072
29,113	24,153	19,915	18,22
26,271	21,61	16,101	16,949
24,153	17,171	11,864	10,593
15,657	0,424	8,474	2,966

Tablo 0-24: NaAc grubuna ait SOD değerleri (%)

SOD-1-14.10.2010	SOD-2-28.10.2010	SOD-3-11.11.2010	SOD-4-25.11.2010
8,051	36,867	30,932	47,034
3,822	33,475	22,881	39,83
3,474	27,119	22,457	36,864
2,966	22,881	20,339	14,407
2,119	22,034	18,22	9,322
2,119	19,915	16,525	7,625
2,119	13,983	11,864	3,39
	3,39	2,966	

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 154

03/12/2009

Sn. Prof. Dr. Süleyman Korkut TEKELİ
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Karar No: 141
Başvuru Tarihi: 13/11/2009

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Biyolog Mediha KADER'e ait "Sıçanlarda Kurşun Toksikasyonuna Karşı Antioksidan Yanıt" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ
İ. Ü. HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

Prof. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Avukat Safiye ALTUN
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MEDİHA	Soyadı	KADER
Doğ.Yeri	RAZGRAD	Doğ.Tar.	17.04.1972
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	53971104796
Email	medihakader@yahoo.com	Tel	05323915082

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İ.Ü. FEN FAK. BİYOLOJİ BÖLÜMÜ	1994
Lise	AVCILAR 50.YIL İNSA LİSESİ	1989

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	MİKROBİYOLOJİ LAB. SOR	KANSUK LABORATUVARI	1996-2005
2.	LABORANT	HASEKİ HASTANESİ- ACİL BİYOKİMYA	1996-1996
3.	BİYOLOJİ ÖĞRETMENİ	AVCILAR 50. YIL İNSA LİSESİ	1994-1995

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	ORTA	ORTA	İYİ	-	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	-	-	-
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Windows	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri -

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kitap okuma, sinema, tiyatro, müzik, dans, seyahat.