

**RATLARDA CİVA KLORİD'İN AKCİĞER DOKUSUNA ETKİSİ
ÜZERİNE SODYUM SELENİT VE VİTAMİN E'NİN
KORUYUCU ROLÜ**

Emine TÜRK

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2012
ANKARA**

Emine TÜRK tarafından hazırlanan “RATLARDA CİVA KLORİD’İN AKCİĞER DOKUSUNA ETKİSİ ÜZERİNE SODYUM SELENİT VE VİTAMİN E’NİN KORUYUCU ROLÜ” adlı bu tezin yüksek lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÖĞÜTCÜ ASLANTÜRK

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Zekiye SULUDERE(imza).....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yusuf KALENDER(imza).....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Nesrin ÖZSOY.....(imza).....

Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Şule ÇOŞKUN.....(imza).....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Arzu Evrim KOÇKAYA.....(imza).....

Tıbbi Lab. Programı, Gazi Üniversitesi

Tarih: 15/06/2012

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

Prof. Dr. Bilal TOKLU

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

Emine TÜRK

**RATLARDA CİVA KLORİD'İN AKCİĞER DOKUSUNA ETKİSİ
ÜZERİNE SODYUM SELENİT VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ROLÜ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Emine TÜRK

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Haziran 2012

ÖZET

Çevresel ve endüstriyel kirleticilerin en önemlilerinden olan civa insan ve hayvan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada 300-320 gr ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Ratlar kontrol grubu (n=6) ve uygulama grubu (n=42) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uygulama grubu da kendi içerisinde yedi gruba ayrılmıştır. Bunlar: sodyum selenit uygulanan grup, vitamin E uygulanan grup, vitamin E+sodyum selenit uygulanan grup, civa klorid uygulanan grup, sodyum selenit+civa klorid uygulanan grup, vitamin E+civa klorid uygulanan grup, sodyum selenit+vitamin E+civa klorid uygulanan grup. 4 hafta süren muameleden sonra her bir ratın akciğer dokusu ışık mikroskopunda incelenmiş ve akciğer dokularındaki süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktiviteleri ve MDA seviyeleri ölçülmüştür. Dördüncü haftanın sonunda kontrol, sodyum selenit, vitamin E ve vitamin E+sodyum selenit grupları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Civa klorid muameleli grupta süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktivitelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlenirken, MDA seviyesinde kontrole göre anlamlı bir artış gözlenmiştir. Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli gruplarda araştırılan parametreler üzerine tamamen olmasa da koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Civa

klorid muameleli gruptaki ratların akciğerlerinde birtakım histopatolojik değişiklikler meydana geldiği tespit edilirken, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli ratların akciğerlerinde ise daha az histopatolojik değişiklik gözlenmiştir. Sonuç olarak vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+sodyum selenit civa kloridin sebep olduğu akciğer toksisitesini azaltmış ancak tam olarak koruma sağlamamıştır.

Bilim Kodu : 203.1.057

Anahtar Kelimeler : Civa klorid, sodyum selenit, vitamin E, akciğer toksisitesi, antioksidan enzimler, histopatoloji

Sayfa Adedi : 77

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf Kalender

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Öğütçü Aslantürk

**THE PROTECTIVE ROLE OF SODIUM SELENITE AND VITAMIN E ON
LUNG TISSUE EFFECT OF MERCURIC CHLORIDE IN RATS**

(M.Sc. Thesis)

Emine TÜRK

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

June 2012

ABSTRACT

Mercury, which is one of the most important environmental and industrial contaminants, adversely affects human health. In this study, male wistar rats whose weight is 300-320 g were used. Rats are separated in two groups as the control group (n=6) and the treated group (n=42). The treated group is separated into seven groups within their own group. These are group treated with sodium selenite, vitamin E, vitamin E+sodium selenite, mercuric chloride, sodium selenite+mercuric chloride, vitamin E+mercuric chloride and sodium selenite+vitamin E+mercuric chloride. After the administration which lasted 4 week lung tissues of each rat were investigated using light microscope and SOD, CAT, GPx and GST activity and MDA levels were measured in lung tissue. At the end of the 4th week, there is no significant differences were observed between control, sodium selenite, vitamin E and vitamin E+sodium selenite groups. In mercuric chloride treated group while SOD, CAT, GPx and GST activities were significantly lower than the control group, MDA levels were significantly higher compared to the control group. In sodium selenite+mercuric chloride, vitamin E+mercuric chloride and sodium selenite+vitamin E+mercuric chloride treated groups we observed the protective effects on examining parameters but not completely. While some histopathological changes were detected in lung tissue in mercuric chloride treated group, less histopathological changes were observed in sodium selenite+mercuric chloride, vitamin E+mercuric chloride

and sodium selenite+vitamin E+mercuric chloride treated groups. As a result, sodium selenite, vitamin E and vitamin E+sodium selenite significantly reduce mercuric chloride induced pulmonary toxicity in rats, but not protect completely.

Science Code : 203.1.507

Key Words : Mercuric chloride, Sodium Selenit, vitamin E, lung toxicity, antioxidant enzymes, histopathology

Page Number : 77

Adviser : Prof. Dr. Yusuf Kalender

Assist. Prof. Dr. Ayşe Öğütçü Aslantürk

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Yusuf Kalender'e ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe Öğütçü Aslantürk'e içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Meltem Uzunhisarcıklı, Araş. Gör. Fatma Gökçe Uzun, Araş. Gör. Filiz Demir'e ve arkadaşım Hatice Arıkan'a çok teşekkür ederim.

Beni bugünlerime getiren, her zaman her konuda beni destekleyen aileme çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca beni destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	34
2.1. Hayvanlar	34
2.2. Kimyasallar.....	34
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	34
2.3.1. Kontrol grubu.....	35
2.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup.....	35
2.3.3. Vitamin E uygulanan grup.....	35
2.3.4. Vitamin E + sodyum selenit uygulanan grup	35
2.3.5. Civa klorid uygulanacak grup.....	35
2.3.6. Sodyum selenit + civa klorid uygulanan grup	36
2.3.7. Vitamin E+ civa klorid uygulanan grup	36
2.3.8. Sodyum selenit + vitamin E + civa klorid uygulanan grup	36
2.4. Biyokimyasal İncelemeler	36
2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi.....	36
2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi.....	37

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	38
2.6. İstatistiksel Analizler	39
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	40
3.2.Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi.....	40
3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	41
3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi	41
3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi.....	42
3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi.....	43
3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi	44
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	45
4.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	77

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	53

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Ağır metallerin doğaya yayılımı.....	3
Şekil 1.2. Ağır metallerin insan vücudunda oluşturdukları etki ve etkin oldukları ana sistemler.....	7
Şekil 1.3. Solunum yoluna giren yabancı ajanlara karşı savunma ve tamir mekanizması.....	29
Şekil 3.1. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grupları ve muameleli grupların MDA seviyeleri.....	40
Şekil 3.2. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grupları ve muameleli grupların SOD seviyeleri.....	41
Şekil 3.3. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grupları ve muameleli grupların CAT seviyeleri.....	42
Şekil 3.4. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grupları ve muameleli grupların GPx seviyeleri.....	43
Şekil 3.5. Dördüncü haftanın sonunda kontrol grupları ve muameleli grupların GST seviyeleri.....	44

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	46
Resim 3.2. Vitamin E uygulanan ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	46
Resim 3.3. Sodyum selenit uygulanmış ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı.....	47
Resim 3.4. Vitamin E+Sodyum selenit uygulanmış ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	47
Resim 3.5. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	48
Resim 3.6. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	48
Resim 3.7. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	49
Resim 3.8. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	49
Resim 3.9. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	50
Resim 3.10. Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	50
Resim 3.11. Vitamin E + Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	51
Resim 3.12. Sodyum selenit + Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	51
Resim 3.13. Sodyum selenit+Vitamin E+Civa klorid muamelesinden 4 hafta sonra ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı	52

1.GİRİŞ

İnsanoğlu yeryüzünde yaşamaya başladığı zamandan günümüze kadar çevre ile sürekli olarak etkileşim içinde bulunmuş ve bu etkileşimden çoğunlukla olumsuz olarak etkilenen kendisi olmuştur [Bakar ve Baba, 2009].

Son yıllarda ülkemizde hızlı nüfus artışı ve endüstrileşme beraberinde mevcut ülke kaynaklarının hızla tüketimini ve büyük boyutlara ulaşan çevre kirliliğini de getirmiştir [Canpolat ve Çalta, 2001].

Ekolojik dengeyi bozan kirletici unsurları; bazı organik maddeler, endüstriyel atıklar, petrol ve türevleri, yapay tarımsal gübreler, deterjanlar, radyoaktivite, pestisitler, inorganik tuzlar, yapay organik kimyasal maddeler, ağır metaller ve atık ısı olarak sınıflandırabiliriz [Kayhan ve ark., 2009].

Metaller ve diğer atıklardan oluşan kirleticiler çok çeşitli kaynaklardan ortaya çıkabilmeleri, yaygın kirlenme nedeni oluşturmaları, çevre koşullarına dayanıklı olmaları, daima biyolojik sistemlere yönelik etki göstermeleri ve kolaylıkla besin zincirine girerek canlılarda artan yoğunluklarda birikebilmeleri nedeniyle diğer kimyasal kirleticiler arasında ayrı bir önem taşırlar [Baş ve Demet, 1992].

Ağır metal terimi fiziksel özellik açısından yoğunluğu 5 g/cm³ ten daha yüksek olan metaller için kullanılır. Bu gruba kurşun, kadmiyum, krom, demir, kobalt, bakır, nikel, civa ve çinko olmak üzere 60 tan fazla metal dahildir [Bakar ve Baba, 2009].

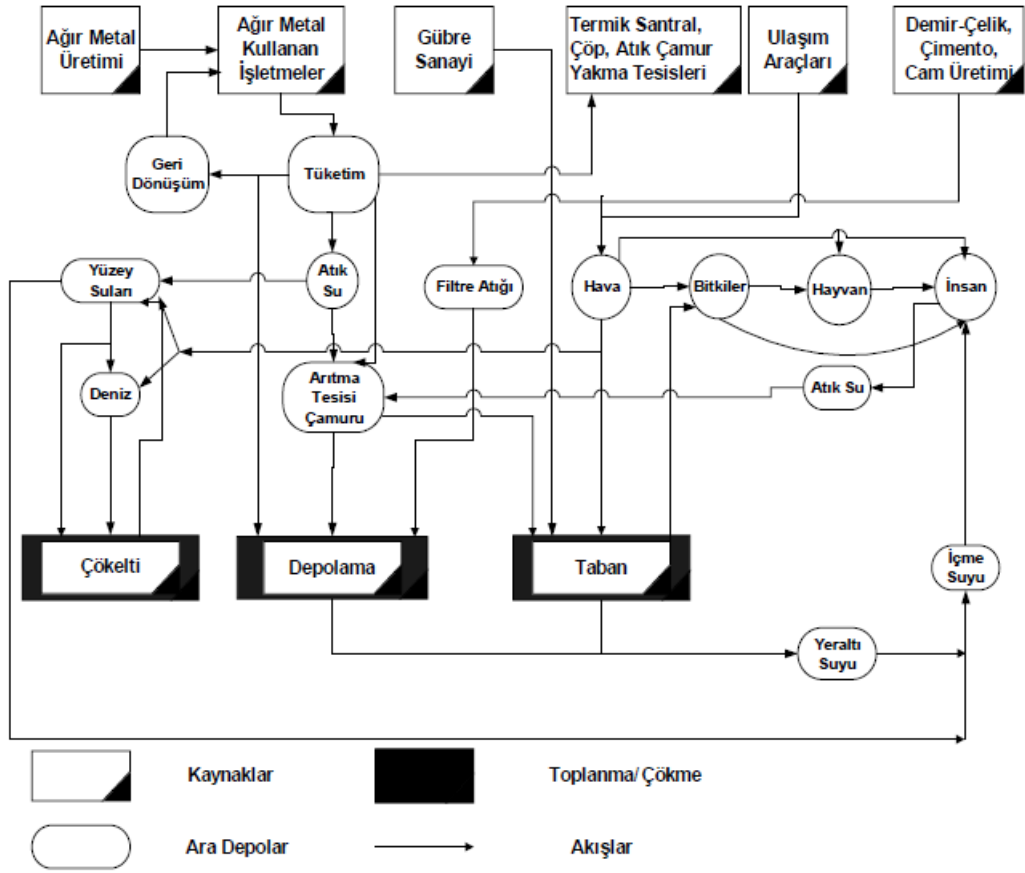
Metaller, insanlar için bilinen en eski toksinlerdir. Metalleri diğer toksik maddelerden ayıran en önemli özellikleri, insanlar tarafından ne oluşturulabilir ne de yok edilebilir olmalarıdır [Altındağ ve ark., 2003].

Ağır metallerin ekolojik sistemde yayılmalarının doğal çevrimlerden çok insanın neden olduğu etkiler nedeniyle oluşturduğu görölmektedir. Sürekli kullanmanın yanı

sıra kazalar sonucu da ağır metallerin çevreye yayılımı önemli miktarlara ulaşabilmektedir [Aydoğdu ve ark., 2007].

Antik çağlarda bu metallerin cevherleri işlenmeye başlandığından beri metaller insan faaliyetleri sonucu olarak doğal çevrimler dışında atmosfere, hidrosfere ve pedosfere yayılmaya başlamışlardır. Yüzyıllar boyunca insanlar ağır metalleri etkilerini bilmeden takı, silah, su borusu vb çeşitli amaçlar için kullanmışlardır. Sanayileşme ile birlikte ağır metal içeren kömürlerin yakılmaya başlanması ile endüstri bölgelerindeki ağır metal kirliliği aşırı boyutlara ulaşmış ve ağır metal kirliliğinden kaynaklanan ilk tanımlanan zehirlenmeler Japonya'da ortaya çıkmıştır. 1932'den itibaren, Japonya'da Chisso's kimyasalları tarafından civa içeren lağım Minimata sahiline serbest bırakılmış ve civa deniz ürünlerinde birikmiş, daha sonra nüfusta civa zehirlenmeleri gözlenmiştir. 1950'lerde toplam 500 ölüm vakası kaydedilmiş ve hastalık da Minimata sendromu olarak bilinir [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Ağır metaller, su kaynaklarına, endüstriyel atıklar veya asit yağmurlarının toprağı ve dolayısı ile bileşimde bulunan ağır metalleri çözmesi ve çözünen ağır metallerin ırmak, göl ve yeraltı sularına ulaşmasıyla geçerler. şekil 1 de şematik olarak metallerin doğada yayılımları gösterilmiştir. Sulara taşınan ağır metaller aşırı derecede seyrelirler ve kısmen karbonat, sülfat, sülfür olarak katı bileşik oluşturarak su tabanına çöker ve bu bölgede zenginleşirler. Sediment tabakasının absorpsiyon kapasitesi sınırlı olduğundan dolayı suların ağır metal konsantrasyonu sürekli olarak yükselir. Ülkemizde de başta tuz ihtiyacımızı karşıladığımız tuz gölü olmak üzere kapalı göllerimizde yeterli çevresel önlem almadığımız ve su havzalarında kontrolsüz sanayileşmeye izin verdiğimizden dolayı ağır metal konsantrasyonu sürekli yükselmektedir [Kahvecioğlu ve ark., 2003].



Şekil 1 : Ağır metallerin doğada yayılımı [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Ağır metallerin doğaya yayılımında en önemli etkenler sanayi kuruluşlarıdır. Şekil 1’de farklı sektör örneklerindeki yayılımlara örnekler görülmektedir. Atık sulardaki ağır metallerin bir kısmı arıtma çamurunda bulunurlar. Çözünmüş kısımlar ise yüzey suları ile içme ve kullanma sularına ve diğer besin kaynaklarına ulaşabilirler. Havaya, toprağa ve suya karışan metaller bitkiler ve hayvanlar üzerinden besin zinciri ile insanlar üzerine ulaşmaktadır. Bunun dışında sular ya da aerosol olarak toz şeklinde de insanları etkilemektedir [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Hızlandırılan endüstrileşme ve şehirleşme toprağın ve suyun kirlenmesiyle sonuçlanır ve bu durum insanların ağır metallere maruz kalma riskini artırır [Lu ve ark., 2010].

Ağır metaller biyolojik proseslere katılma derecelerine göre yaşamsal ve yaşamsal olmayan olarak sınıflandırılırlar. Yaşamsal olarak tanımlananların organizma yapısında belirli bir konsantrasyonda bulunmaları gereklidir. Fakat yaşamsal olmayan ağır metallerin çok düşük konsantrasyonlarda dahi sağlık problemlerine yol açabilmektedir [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Metallerin toksik etkileri her metalin özelliğine göre değişmektedir. Ancak genel olarak metallerin hepsi birden fazla organ ve sistemi etkilemektedir. Bu nedenle metal zehirlenmelerinde “hedef veya kritik organ”, o metale en duyarlı olan etki yeri için kullanılmaktadır. Örneğin kadmiyuma en duyarlı organ böbrekler olmakla beraber karaciğer ve akciğerlerde de toksik etki görülür [Vural, 2005].

evre ve besin kirlenmesine yol açan metaller arasında arsenik, civa, kadmiyum, kurşun ve çinko gibi metaller kirletici özelliklerine göre ilk sırada yer alırlar [Baş ve Demet, 1992].

El-Neweshy ve El-Sayed yaptıkları çalışmada kurşun asetatın ratlarda oluşturduğu histopatolojik değişimleri araştırmışlardır. Çalışma sonucunda erkek Wistar ratların karaciğer dokusu incelendiğinde; kurşun asetat (20 mg PbAc/kg) uygulanan grubun hepatositlerinde sitoplazmik vakuolizasyon ve portal alanda hücre infiltrasyonu gözlemişlerdir. Böbreğin korteks kısmı incelendiğinde kurşun asetat (20 mg PbAc/kg) uygulanan grupta karyomegali ve bol eozinofilik intraselüler inklzyonlara sahip tübül hücreleri grldğu bildirilmiştir. Ayrıca glomeruluslarda dejenerasyon ve tübüllerde nekrotik alanlar grldğu bildirilmiştir. Testisler incelendiğinde kurşun asetat (20 mg PbAc/kg) uygulanan grupta değişen seviyelerde seminifer tübül dejenerasyonu, intratübüler ödem, nekrotik sertoli hücreleri ve tübüler lümende binkleat dev hücreler gözlendiği bildirilmiştir [El-Neweshy ve El-Sayed, 2011].

Kadmiyum ile yapılan bir çalışmada 200 ppm kadmiyum uygulanan erkek Wistar ratların karaciğer ve böbrek dokusu incelenmiş ve beş haftalık çalışma sonucunda kadmiyum uygulanan ratların karaciğer dokusunda dikkat çekici boyutta hepatositlerin hücre boylarında artış, kromatin kondensasyonu, piknotik çekirdek ve

nekrotik hücreler görülmüştür. Ratların böbrek dokusu incelendiğinde; kadmiyum uygulanan grupta; tübüler nekroz ve glomeruluslarda genişleme gözlemlenmiştir [Jihen ve ark., 2008].

Morales ve ark., erkek Wistar ratlara kadmiyum uygulaması sonucunda böbrekte proksimal tübül hücrelerinde değişiklikler, fırça kenar mikrovilluslarda kayıp, geniş sitoplazmik vakuoller, mitokondri yapısında değişiklikler, ayrıca bazı tübüllerde nekroz meydana geldiğini gözlemişlerdir [Morales ve ark., 2006].

Çolakoğlu ve ark., subkutan yolla kadmiyum klorid enjekte edilen Wistar ratların testis dokusunda interstisyel alanda kollagen artışı, Leydig hücrelerinde mitokondri artışı, spermatogenik hücrelerde lipit birikimi ve apoptozis tespit etmişler ve uzun süre kadmiyum maruziyetinin infertiliteye sebep olan ciddi hasarlar oluşturabileceğini bildirmişlerdir [Çolakoğlu ve ark., 2011].

Başka bir çalışmada 30 gün boyunca kadmiyum verilen ratların kan örnekleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kadmiyum uygulanan grubun kan kadmiyum seviyelerinde anlamlı bir artışın meydana geldiği, amilaz ve lipaz aktivitelerinde ise anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür. Pankreas preparatları histopatolojik açıdan incelendiğinde kanama odaklarının ve bağ dokusu artışının olduğu görülmüştür [Gökalp ve ark., 2005].

Sharma ve ark., yaptıkları çalışma sonucunda arsenik uygulanan Swiss albino farelerin karaciğer dokularında; karyoliz, karyoreksis, sentriolobüler nekroz ve vakuolizasyon görüldüğünü belirtmişlerdir [Sharma ve ark., 2009].

Öztürk ve ark., yaptıkları çalışmada ratlara arsenik trioksit (As_2O_3) ve sodyum arsenat (Na_2HAsO_4) uygulamışlardır. Her iki arsenik bileşiğinin de karaciğerde, sinuzoidlerde dilatasyon, hemoraji, hepatositlerde dejenerasyon, nekroz ve Kupffer hücre aktivasyonuna, böbreklerde ise hemoraji ve proksimal tübül epitelinde dejenerasyona neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca arsenik trioksit verilen gruplarda sodyum arsenat verilenlere göre bulguların daha erken şekillendiğini, böbrek

lezyonlarının ise karaciğerdekilere göre daha geç oluştuğunu bildirmişlerdir [Öztürk ve ark., 1999].

Kurşun kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkisi olan bir metaldir ve hipertansiyona sebep olabilir. Minaii ve ark., iki hafta boyunca kurşun asetat verdikleri erkek Wistar ratların damar yapılarında histopatolojik değişimler gözlemlemişlerdir. İntima tabakasında endotelial hücre hasarı, konnektif tabakanın asidofilik değişimleri, arter lümeninde trombozis, media tabakasında fibrozis ve distrofik değişimleri arterdeki en önemli değişimler olarak bildirmişlerdir. Bu durum kurşun asetatın damar yapısında bozulmaya sebep olduğunu ve hipertansiyona sebep olabileceğini gösterir [Minaii ve ark., 2002].

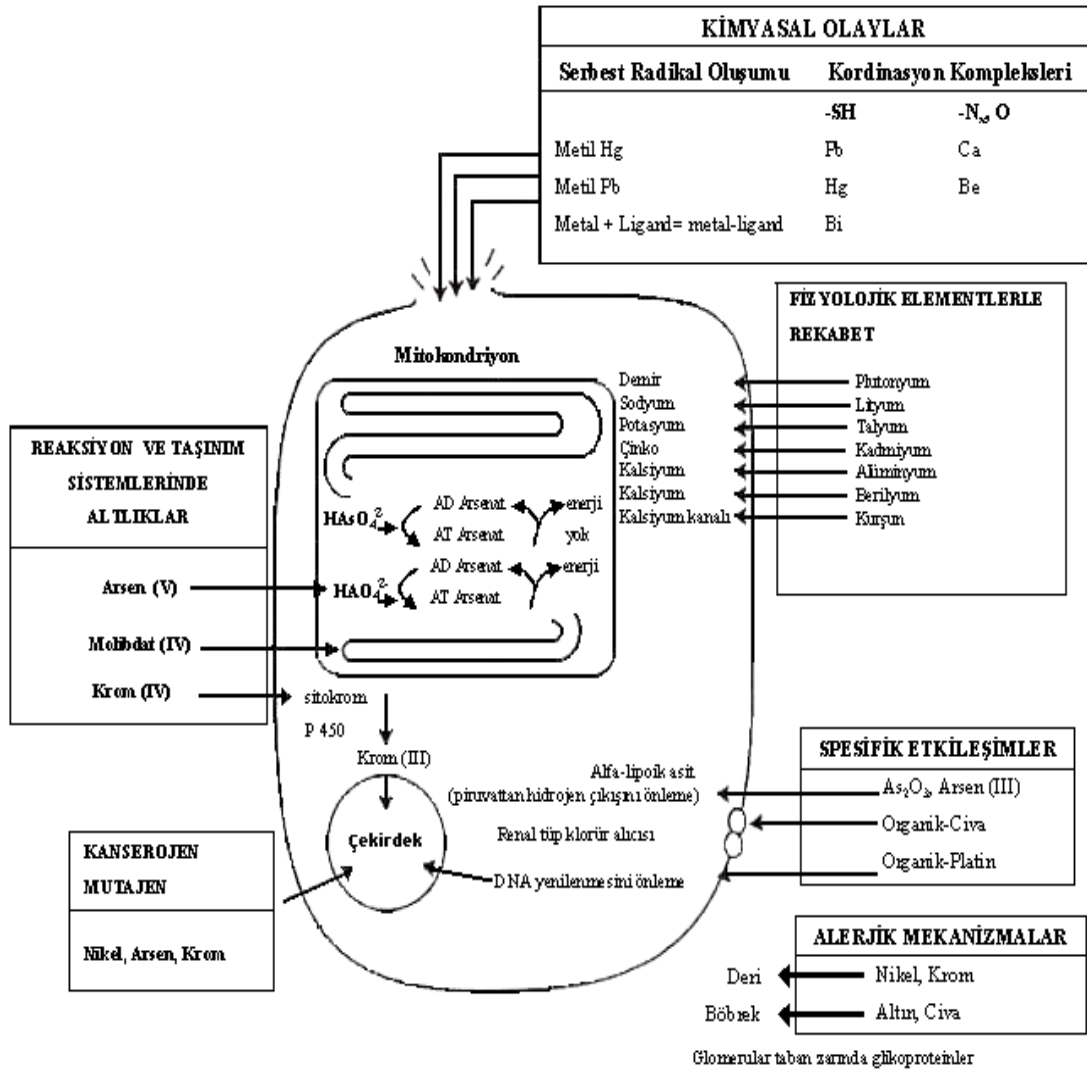
Reshma Anjum ve ark., yaptıkları çalışmada kurşun asetata maruz bıraktıkları erkek Wistar ratların üreme organ ağırlığında azalma, sperm üretiminde azalma ve sperm kalitesinde kötüleşme ve aynı zamanda serum testosteron seviyesinde azalma olduğunu gözlemişlerdir [Reshma Anjum ve ark., 2011].

Takahashi ve ark., yaptıkları çalışmada intrabronşiyal pellet implantasyonu yöntemiyle ratlara krom uygulamışlar. 9 hafta sonunda sakrifiye edilen ratların bronşiyolları histopatolojik yönden incelenmiş ve kromun etkisiyle oluşan malign ve premalign lezyonlar görülmüştür [Takahashi ve ark., 2005].

Toksisite oluşumunda; doz, maruziyet yolu, maruziyet süresi ve maruziyet sıklığı önemlidir. Diğer taraftan, maruz kalınan maddenin kimyasal şekli, diğer kimyasallarla etkileşimi gibi etmenlerle yaşam biçimi, bağışıklık sistemi ve türe ait özellikler de toksisiteyi değiştirebilir [Goyer ve Clarkson, 2001].

Ağır metalleri insan metabolizmasında oluşturdukları etki ve etkin oldukları ana sistemler açısından ele alırsak bunları;

1. Kimyasal reaksiyonlara etki edenler
2. Fizyolojik ve Taşınım sistemlerine etki edenler
3. Kanserojen ve mutajen olarak yapı taşlarına etki edenler
4. Allerjen olarak etki edenler
5. Spesifik etki edenler olarak sıralamak mümkündür [Kahvecioğlu ve ark., 2003].



Şekil 2: Ağır metallerin insan vücudunda oluşturdukları etki ve etkin oldukları ana sistemler [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Çok eski çağlardan beri insanlığın bildiği bir metal olan civa oda sıcaklığında sıvı durumda (T_{erg} : $-38,89$ °C) bulunan metallerden bir tanesidir. $14,06$ g/cm³ yoğunluğu ile ağır metaller grubunun bir üyesi olan civa periyodik cetvelin 2B grubunda bulunan bir geçiş elementidir [Güven ve ark., 2004] ve tüm ağır metallerin en tehlikelidir [Houston, 2011].

Civa hem ökaryotik hem de prokaryotik hücreler için oldukça toksik [Rozgaj ve ark., 2005] ve çevre üzerine çeşitli yan etkileri olan yaygın bir endüstriyel kirleticidir [Park ve Park, 2007]. Civa bileşikleri endüstride kloralkali fabrikalarında, boya, patlayıcı madde, elektronik aletler, akümülatör, termometre, lamba, tıpta civalı ilaçların yapımında kullanılmaktadır. Doğada bulunan civanın %80'i insan aktiviteleri sonucu oluşurken (katı atıkların, fosillerin yanması, madenlerin işlenmesinde, eritilmesinde ve dış dolgu malzemelerinin yapımında vb.) %20'si kullanılan gübreler, termometreler, fungusid ilaçlar ve pil bataryalarından kaynaklanmaktadır. Mikroorganizmalar tarafından civa, proteinlere bağlanarak onları inhibe eden metilciva formuna dönüştürülmektedir [Vural, 2005; Yalçın ve ark., 2007].

Dünya Sağlık Örgütü tarafından civa konsantrasyonunun şehir alanlarında $0,1-5$ ng/m³, endüstriyel alanlarda $0,5-20$ ng/m³ ve kent alanı dışında $0,001-6$ ng/m³ olması gerektiği belirtilmektedir [Güler ve Çobanoğlu, 1997].

Civaya maruziyet yutma, soluma veya besin zinciri yoluyla gerçekleşebilir [El-Demerdash, 2001].

Civa organizmada üç şekilde zararlı etki oluşturur:

1. Enzimlerin sülfidril gruplarına bağlanabilir
2. Proteinlerin tersiyer yapıları değiştirebilir ve yeni oluşan proteinler organizma için immunojen hale gelebilir
3. Organik civa formları lipofilik organlarda birikir. Örneğin; miyelin kılıflarda biriken civa nörotoksik etkilere neden olmaktadır [Yalçın ve ark., 2007].

Toksisite genellikle, civa bileşiklerinin sistein tiyol gruplarına yüksek afinitesi nedeniyle sülfidril gruplarındaki hidrojen iyonunun yerine geçip sülfüre kovalent bağ ile bağlanmasıyla oluşur. Bu da enzimlerin, transport mekanizmalarının, membranların ve yapısal proteinlerin yaygın disfonksiyonuyla sonuçlanır [Kumagai ve ark.,1997; Hofman, 2008; Nelson ve ark., 2008]

Civa bileşikleri toksikodinamik ve toksikokinetik özelliklerine göre üç önemli sınıfa ayrılırlar;

1. Elementel civa (Hg^0)
2. İnorganik civa tuzları (Hg_2^{+2} , Hg^{+2})
3. Organik civa bileşikleri (CH_3Hg^+)

Toksisite civa bileşiklerinin formuna bağlı olarak değişmektedir [Sharma ve ark., 2007a]. Her sınıf için klinik özellikler; maruziyet yolu, maruziyet oranı, vücutta dağılımı, biyotransformasyonu ve hedef organ sistemlerinde civanın birikimi veya eliminasyonuna göre ortaya çıkar [Hoffman, 2008].

Son çalışmalar oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarıyla civanın bir formdan diğerine transforme olabileceğini göstermiştir. Örneğin elementel civanın (Hg^0) oksidasyonu ile divalent civa (Hg^{+2}) veya divalent civanın (Hg^{+2}) redüksiyonu ile elementel civa (Hg^0) oluşumu [Galbreath ve Zygarlicke, 2000; Landis ve ark., 2002; Park ve Park, 2007].

Elementel civa birincil olarak buhar inhalasyonu ile absorbe edilir. Bununla birlikte elementel civa normal fonksiyonlu bir bağırsaktan önemsiz oranda absorbe edildiğinden oral alınımlarda genelde zehirsiz olarak düşünülür. İnorganik civa tuzları ve organik civa bileşikleri için absorpsiyonun temel yolu gastrointestinal sistemdir. Aynı zamanda inorganik civa tuzları deri ve mukoz membranlardan da absorbe edilirler [Hoffman, 2008].

Elementel civa buharına akut ve yoğun maruziyet sonrası merkezi sinir sisteminde önemli derecede birikim oluşurken inorganik civa tuzları iyonları özellikle renal tübüllerde olmak üzere en fazla böbreklerde bulunur. Lipofilik özelliğinden dolayı metil civa kan beyin bariyeri ve plasentayı da içeren tüm dokulara kolaylıkla geçer. Aynı zamanda metil civa, civa iyonlarından çok daha fazla eritrositlerde birikir [Hoffman, 2008].

Civa iyonları glomerular filtrasyon ve tübüler sekresyon ile böbreklerden atılırken mezenterik damarlar yoluyla gastrointestinal sisteme geçenler de feçesle atılırlar. Kısa zincirli alkil civa bileşiklerinin eliminasyonu çoğunlukla fekal yollardır [Hoffman, 2008].

İnorganik civa bileşikleri merküröz (Hg_2Cl_2) ve merkürik ($HgCl_2$) civa tuzlarını içerir [Clifton, 2007]. Civa klorid civanın en toksik formlarından biridir. Çünkü proteinlerle birleşerek kolayca organik civa bileşikleri oluşturmaktadır [El-Shenawy ve Hassan, 2008] ve bu yolla organizmada taşınır [Thorlacius-Ussing ve ark., 1985].

İnorganik civa iki mekanizma ile toksik etki oluşturur. Birincisi, civa iyonları ağız, mide, kalın bağırsak ve böbrek gibi dokularda proteinlerin çökmesine neden olarak nekroza yol açar. İkincisi, inorganik civa bileşikleri özellikle sülfidril grupları gibi birçok ligand ile birleşerek protein transport mekanizmasının ve enzimlerin inhibisyonuna sebep olur. Bu durum metabolik asidoza sebep olur [Verma ve ark., 2010].

Civa, sinir, boşaltım, solunum, immün, üreme ve gelişim sistemlerini içeren sağlığı olumsuz etkileyen hayli toksik bir metaldir [Sharma ve ark., 2007b]. Civa tuzu zehirlenmesi sonrası hemen oluşan gastrointestinal mukoza ve proksimal renal tübüllerin nekrozu, civa iyonlarının direkt oksidatif etkilerinin sonucudur. Civalı merhemlerin kullanılması ile membranöz glomerulonefrit ve akrodini olduğu bilinmektedir [Hoffman, 2008].

İnorganik civa böbreklerde birikerek hasara neden olur. Augusti ve ark., civa klorid ile yaptıkları çalışma sonucunda civa kloridin rat böbrek dokularında tübüler nekroza yol açtığı saptanmıştır [Augusti ve ark., 2008].

Başka bir çalışmada civa kloride maruz bırakılan erkek farelerin böbrek glomerulusunda, proksimal ve distal tübüllerinde dejenerasyon görüldüğü bildirilmiştir [Sharma ve ark., 2007a].

Stacchiotti ve ark., kültürdeki rat proksimal tübül hücrelerine 1-40 μ M inorganik civa uyguladığı çalışmada ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu incelemeleri sonucunda 20 μ M inorganik civa uygulanan tübül hücrelerinde mitokondriyal hasar ve nekroz görüldüğünü bildirmişlerdir [Stacchiotti ve ark., 2009].

Nielsen ve ark., farelere 100 μ mol/kg ve üzeri dozlar uygulayarak doz zaman ilişkisini kontrol ettiklerinde maksimum böbrek hasarının civa klorid uygulamasından sonraki 2. ve 3. günlerde oluştuğunu, 3. ve 7. günler arasında ise rejenerasyon olduğunu gözlemişlerdir [Nielsen ve ark., 1994].

Sitokrom P450 redüktaz birçok ksenobiyotiğin metabolizmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Metal iyonlarının bu enzim üzerine inhibitör etkisi oldukça önemlidir. Sonuç olarak engellenmiş detoksifikasyon toksik ksenobiyotiklerin birikimine yol açarak vücuda zarar verir. Bozcaarmutlu ve Arınç yaptıkları çalışma sonucunda Hg^{+2} , Cd^{+2} , Ni^{+2} ve Cr^{+3} gibi metallerin sitokrom P450 enzimini inhibe edici etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir [Bozcaarmutlu ve Arınç, 2007].

Agarwal ve ark., yaptıkları bir çalışmada yetişkin Wistar ratlar kullanılarak civanın karaciğer ve böbrek dokusuna etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda civa (12 μ mol/kg) uygulanan grupta hepatositlerin sitoplazmalarında dejenerasyon, nükleus kaybı, sinusoidal kanallarda dilatasyon görülürken ratların glomeruluslarında atrofi, bowman kapsülünde dilatasyon ve tübüler hücrelerde dejenerasyon, piknotik çekirdek gözlemişlerdir [Agarwal ve ark., 2010a].

Civanın insan popülasyonlarında ve rodentlerde üreme sistemine etkisi birçok çalışmada raporlanmıştır ancak inorganik civanın reproduktif toksik dozu henüz belirlenmemiştir. İnorganik civa ile kontamine alanlarda çalışan bayanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda maruz kalınan inorganik civa miktarına göre menstrual siklus bozuklukları, primer subfekundite, veya düşük görülebileceği bilinmektedir [De Rosis ve ark., 1985; Sikorski ve ark., 1985].

Heath ve ark., 30 günlük dişi ratlara 60 gün boyunca civa klorid uygulamış daha sonra civaya maruz bırakılmamış erkek ratlarla çiftleştirmişler. Hamilelik süresince ratların progesteron seviyesinde azalma, luteinize hormon (LH) seviyesinde artış görülürken, folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesinde hiçbir değişiklik gözlemlenmemişlerdir [Heath ve ark., 2009].

Civa kloride maruziyet sperm hareketliliği, canlılığı üzerinde olumsuz etki oluşturur. Civa klorid ile yapılan bir çalışmada 90 gün boyunca 0,5 ve 100 ppm civa klorid ile muamele edilen erkek Wistar ratların testis dokusu incelendiğinde seminifer tübüller germinal epitelden ayrılmış ve seminifer tübülde genişleme, sperm hareketliliğinde ve canlı sperm sayısında önemli bir azalma görüldüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda civa klorid ile muamele edilen erkek ratlar ile normal sikluslu dişiler çiftleştğinde üreme potansiyelinde önemli bir düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir [Boujbiha ve ark., 2009].

Orisakwe ve ark.,'nın yaptığı bir çalışmada düşük dozda (4 ppm) civa klorürün farelerin testis dokusunda oluşturduğu hasar araştırılmıştır. Çalışma sonucunda civa klorür uygulanan grupta nekroz ve spermatositlerin bazal membrandan ayrıldığını rapor etmişlerdir [Orisakwe ve ark., 2001].

Civa klorid ile yapılan bir başka çalışma sonucunda yüksek dozda civa klorid uygulanan spermelerin hareketliliğinde azalma ve canlı sperm sayısında önemli bir azalma gözlenmiştir [Rao ve Gangadharan, 2008].

Memeli spermatazoaları çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin olduğu için ROS ataklarına karşı çok hassastırlar ve bunun sonucu olarak sperm hareketliliğinde azalma intraselüler ATP nin hızlı kaybı, aksonemal hasar ve akrozom reaksiyonlarını etkileyen defektler görülür [Rao ve Gangadharan, 2008]. Ayrıca civanın ratlarda ve farelerde yardımcı üreme bezlerini etkileyerek androjen eksikliğine yol açtığı bilinmektedir [Vachhrajani ve ark., 1988; Rao, 1989].

İntraselüler Ca^{+2} artışı sperm hareketinin başlaması için gerekli bir durumdur ve cAMP sperm hareketliliğini sağlayan hücre içi bir haberci olarak görev yapar. Sonuç olarak civa hücre içi iyon konsantrasyonunu azaltarak sperm hareketliliğinde bir azalmaya sebep olabileceği düşünülmektedir [Rao ve Gangadharan, 2008].

Metil civaya maruz kalan maymunlar ve kemiriciler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda sperm canlılığı, hareketliliği ve morfolojisinde değişiklikler olduğu görülmüştür [Mohamed ve ark., 1987; Rao, 1989].

Civa ve türevlerinin damar düz kas hücrelerini daralttığı bilinmektedir. Civa klorid ile yapılan bir çalışma sonucunda civa kloridin damarlarda genişlemenin yanı sıra endotelial hücrelerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere sebep olduğu ayrıca endotelial hücrelerin bazal membrandan ayrıldığı görülmüştür [Golpon ve ark., 2003].

Civa tuzları kan beyin bariyerini kolayca geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenim olmaksızın nörolojik hasara yol açabilirler [Akcan ve Dursun, 2008]

Ağır metaller DNA'nın yapısında tek veya çift zincir kırıklarına, DNA metilasyonunda ve DNA tamir mekanizmasında değişikliğe sebep olarak mutajen olup kansere neden olabilirler [Smart ve Hodgson, 2008] ki bu durum çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir [Loftenius ve ark., 1997; Ben-Ozer ve ark., 2000; Kim ve Sharma, 2004; El-Shenawy ve Hassan, 2008].

Cıvanın düşük dozları bile potansiyel genotoksik ajandır. Ayrıca anormal DNA tümör gelişiminin primer sebebidir [El-Shenawy ve Hassan, 2008]. İn vitro çalışmalar cıva klorürün insan kan lenfositlerine mitojenik etki oluşturabileceğini göstermiş [Loftenius ve ark., 1997] ve insan lökosit kültüründe kardeş kromatid değişikliği ve C-anafaza yol açtığı belirtilmiştir [Rao ve ark., 2001].

Oluklu bağlantılar (neksus) doku homeostazını sağlamak için hücrelerarası sinyal iletiminde merkezi bir rol oynar. Hücreler arasındaki iletişim bozuklukları kanserli hücrelerin yaygın bir fenotipidir. Yapılan bir çalışma sonucunda cıva klorürün oluklu bağlantı bölgelerinin yapısını bozduğunu ve kanserojen olabileceği bildirilmiştir [Piccoli ve ark., 2012].

Rhee ve Choi, 2,0 mg/kg cıva klorid ile muamele ettikleri tavşanların kalp dokusunda birikim ve mitokondrinin dilatasyonu, sarkoplazmik retikulumun dilatasyonu ve çapraz bantlaşmaya benzeyen miyofibriler dejenerasyon gözlemişlerdir [Rhee ve Choi, 1989].

Yapılan başka bir çalışmada ratlara $HgCl_2$ (1 mg/kg) enjekte edilmiş ve sonucunda miyosit apoptozunda artış ve sol ventrikülde fibrozis ve kardiyak atrofi tespit edildiği bildirilmiştir [Moreira-Rodrigues ve ark., 2010].

Ayrıca bazı epidemiyolojik çalışmalar sonucunda vücuttaki cıva miktarıyla kalp-damar hastalıkları arasında bir ilişki olduğu görülmüştür [Virtanen ve ark., 2007].

Amalgam % 43-50 oranında metalik cıva, % 40-70 oranında gümüş, % 12-13 oranında bakır, % 0.05 oranında palladyum ve % 0-1 oranında çinko içeren [Richardson ve ark., 2011] ve 100 yılı aşkın bir süredir diş dolgu materyali olarak kullanılan bir maddedir [Reichl ve ark., 2001]. Amalgamın artan cıva içeriği idrar, feçes, nefes, tükürük, kan ve böbrek, karaciğer, beyin, hipofiz bezi gibi organlarda artmış cıva konsantrasyonuna sebep olur. Ayrıca amniyon sıvısı, kordon kanı, anne sütü ve fetal dokularda da cıva birikimine sebep olabilir [Richardson ve ark., 2011].

Amalgamdan salınan civa buharı ve inorganik civa tuzları akciğer veya bağırsak yolu ile kana aktarılır [Reichl ve ark., 2001]. Solunan dental monomerler (<10 µm) tavşan akciğerlerinde kronik inflamasyona sebep olabilir [Goldberg ve ark., 1992].

Amalgamın içeriğindeki civa miktarı çok az olmasına rağmen bu miktar immünolojik yan etki oluşturmak için yeterlidir. Monositler civanın toksisitesine karşı T ve B lenfositlerden daha duyarlıdır ve bu durum programlanmış hücre ölümü ile ilişkilendirilmiştir [Loftenius ve ark., 1997].

Thiomerosal 1930'dan beri aşılarda, göz damlalarında ve kontakt lens solüsyonlarında kullanılan organik bir civa bileşiğidir. Aşıların içerisine eklenen bu madde, viral kültürlerde bakteri çoğalmasını engellemek, antijen ve antikorları stabilize etmek için kullanılmaktadır. Geier ve Geier'e göre çocuklar thimerosal' e çocukluk çağı aşıları yoluyla maruz kaldıklarını belirterek, bu maruziyet ve sinir sistemi gelişim bozuklukları arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır. Çalışma iki farklı deney grubunu içermektedir. Birinci deney grubunda; 1997-2001 yılları arasında kullanılan thimerosalsız Difteri-Tetanoz-Acellular Pertuccis (DTaP) (difteri ve tetanoz toksinleri ve hücresele olmayan boğmaca aşıları) aşılarıyla, Thimerosal içeren DTaP aşılarının etkileri karşılaştırılmış ve Thimerosal içeren aşılarla maruz kalan çocuklarda otizm, konuşma bozukluğu, mental retardasyon ve kişilik bozuklukları oranlarının arttığı gözlenmiştir. Diğer deney grubunda ise; 1992- 1997 yılları arasında doğan ve 1, 2, 3 ve 6. aylarında Thimerosal içeren aşılarla maruz kalan çocuklarda sinir sistemi gelişiminde bozukluk olduğunu bildirmişlerdir [Geier ve Geier, 2005].

Otizm, sosyal etkileşim ve iletişim bozuklukları, tekrarlayan hareketler ve duyu disfonksiyonuyla karakterize edilen bir sendromdur. Organik civa kan-beyin bariyerini aşarak beyinde birikebilir ve civaya maruziyetin otizmle ilişkili olan davranış bozukluklarına sebep olabileceği bildirilmiştir [Bernard ve ark., 2001].

Lee ve ark., Hela -S epitel hücrelerinde Thimerosal bağımlı sitotoksikite çalışması sonucunda Thimerosal'daki artışa bağlı olarak hücrelerin canlılık süreleri azaldığını,

hücre içi glutasyon seviyesi düştüğünü, kaspaz-3 aktivasyonunun artışıyla apoptozis oranı arttığını ve mikronükleus oranı arttığını gözlemişlerdir [Lee ve ark., 2006].

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır [Smart ve Hodgson, 2008]. Hayli reaktif olan bu bileşikler kendi orbitallerini tamamlamak için komşu moleküllerden elektron kopararak zincir reaksiyonlarını başlatırlar [Rabideau, 2001].

Canlı organizmada normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması oksidatif stres olarak adlandırılır [Aydın ve ark., 2001]. Düşük konsantrasyonlarda reaktif oksijen türleri, hücre farklılaşmasında rol oynayan hücre içi sinyal iletimi, hücre büyümesinin durması, apoptozis, bağışıklık sistemi ve mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkiler gibi birçok biyokimyasal işlemde rol oynamasına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda ya da yetersiz detoksifikasyonlarında ciddi metabolik fonksiyon bozukluğuna ve biyolojik makromoleküllerin hasarına yol açan oksidatif strese neden olur [Canbay ve ark., 2003; Yaralıoğlu Gürgöze ve ark., 2007]. Oksidatif stres, serbest radikaller üretildiğinde artar, serbest radikallerin temizlenmesiyle veya oksidatif modifiye moleküllerin onarımıyla azalır. Oksidatif stresin kronikleşmesi, hücrelerde prooksidan-antioksidan dengenin bozulmasına ve oksidatif hasarın başlamasına neden olur. Bu dengesizlik, hücresel disfonksiyona ve hücre ölümüne neden olabilen oksidatif modifiye moleküllerin yapılanmasıyla sonuçlanır [Reiter, 1998].

Çoğu olayda serbest radikal üretimi, pato-mekanizmanın bir parçasıdır ve pek çok ksenobiyotiğin toksisitesi, serbest radikal üretimi ile ilgilidir [Smart ve Hodgson, 2008]. Metal iyonları, süperoksit anyonları ve H_2O_2 ile biyolojik sistemlerde hidroksil serbest radikali ve metal-oksijen kompleksleri gibi çok reaktif türleri üretmek için reaksiyona girerler ve sonuçta oksidatif DNA hasarı oluşur. Kimyasal

karsinogeneziste, metallerin aracılık ettiği oksidatif DNA hasarı önemli rol oynar [Mercan, 2004].

Reaktif oksijen türevleri ve reaktif nitrojen radikalleri normal hücrel metabolizmanın ürünleridir [Valko ve ark., 2007] ve her ne kadar serbest radikal reaksiyonları bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil ve makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır [Altan ve ark., 2006]. Hücrenin normal fonksiyonları için gerekli en önemli moleküller olan oksijen ve nitrojenler, endojen veya ekzojen etmenlere bağlı olarak hücreye zarar veren serbest radikallere dönüşebilirler [Valko ve ark., 2007].

Reaktif oksijen türlerinin potansiyel endojen kaynakları; mitokondri, endoplazmik retikulum, sitokrom P-450, peroksizomlar, mikrozoimler ve inflamatuvar hücre aktivasyonudur [Valko ve ark., 2006].

Reaktif oksijen radikallerinin potansiyel ekzojen kaynakları; endüstriyel kirleticiler, ilaçlar, diyet, iyonize radyasyon, ultraviyole (UV) ışık, sigara dumanı ve ksenobiyotiklerdir [Çaylak, 2011].

Serbest radikaller, genelde iç ve dış etkenlere bağlı olarak üretimindeki artış ve antioksidan sistemin yetersizliğine bağlı olarak başta membran lipidleri olmak üzere, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ya önemli zararlar verebilmektedirler [Koca ve Karadeniz, 2003]. Bu zararlar hücrenin cinsine, maruz kalınan strese ve şiddetine bağlı olarak [Freeman ve Crapo, 1982; Vaca ve ark., 1987] toksik, mutajenik veya karsinogenik olabilir [Nordberg ve Arner, 2001].

Lipid peroksidasyonu, membranlarda bulunan yağ asitlerinin (PUFA) serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehidler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffuze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı

yayarlar. Böylece birçok hastalığa ve doku hasarına sebep olurlar [Benzer ve Temizer Ozan, 2003]. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarında iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir [Mercan, 2004]. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek, reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler [Akkuş, 1995].

Organizmalara karşı oksidatif stres tehdidi o kadar büyüktür ki hücrelerde serbest radikal yıkımına karşı bir antioksidan savunma sistemi ve onarıcı sistemler gelişmiştir. Antioksidanlar ekzojen veya endojen kaynaklı olup süpürücü (scavenger) ya da koruyucu (preventive) olarak sınıflanabilir. Süpürücü gruptakiler C vitamini, glutatyon (GSH) gibi suda çözünen veya E vitamini, lipoik asit gibi lipitte çözülebilen küçük moleküllü antioksidanlardır. Koruyucu antioksidanlar ise yeni serbest oksijen türlerinin oluşumunu engelleyen esansiyel proteinlerdir. Bu grup, albümin, metalotiyonin, transferrin, seruloplazmin, miyoglobin ve ferritini içerir. Antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri yer almaktadır [Yaralıoğlu Gürgöze ve ark., 2007; Kılçiksız ve Demirel, 2008]. SOD, CAT ve GPx gibi çeşitli spesifik enzimler hücre membranlarını oksidatif hasara karşı korur [Durak ve ark., 2010].

Artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun, birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım diabetes mellitus, romatit artrit gibi bir çok hastalığın oksidatif stres ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [Altan ve ark., 2006].

Yapılan bir çalışmada civa metalinin organizmada glutatyon ve diğer tiyolleri azalttığı, serbest radikal oluşumunu arttırdığı rapor edilmiştir [Hansen ve ark., 2006].

Isık ve Celik, *Oncorhynchus mykiss* türünde yaptıkları çalışmada 0,5 ve 1 ppm dozlarındaki metil parathion ve diazinonla muamele sonucunda balıkların kas

dokusunda ve karaciğerde MDA seviyesinin önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. [Isik ve Celik, 2008].

Sharma ve ark., civa klorid ile yaptıkları çalışmada civa kloridin böbreklerde MDA seviyesinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir [Sharma ve ark., 2007a].

Durak ve ark., civa klorid ile yaptıkları çalışma sonucunda eritrositlerde MDA seviyesi artarken, SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde azalma görülmüştür [Durak ve ark., 2010].

Civa klorid ile yapılan bir başka çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında civa uygulanan farelerin böbreklerinde lipid peroksidasyon seviyesinin arttığı, SOD, CAT ve GSH seviyesinin ise azaldığı bildirilmiştir [Kavitha ve Jagadeesan, 2006].

Stacchiotti ve ark., kültürdeki rat tübül hücrelerine 1-40 μ M inorganik civa uygulamasından sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin ayrıca total GSH seviyesinin ve GST aktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir [Stacchiotti ve ark., 2009].

Nielsen ve ark., civa kloridin farklı dozları ile yaptıkları bir çalışmada böbreklerde glutasyon ve glutasyon peroksidaz seviyesinin civa artışına bağlı olarak azaldığını gözlemlenmiştir [Nielsen ve ark., 1994].

Farklı konsantrasyonlarda civa klorid içeren ortamlarda inkübe edilen spermiler ile yapılan bir çalışma sonucunda spermilerin SOD, GPx ve glutasyon redüktaz aktivitelerinde önemli bir düşüş görülürken, hidrojen peroksit üretiminin arttığı saptanmıştır [Rao ve Gangadharan, 2008].

Civa klorid ile yapılan bir başka çalışmada rat böbreklerinde GPx, CAT ve lipid peroksidasyon seviyeleri artarken SOD seviyesinde bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı zamanda kan plazma kreatinin seviyesinde önemli bir artış görülmüştür [Augusti ve ark., 2008].

Oksidan etkili doku hasarında miyeloperoksidaz aktivitesi nötrofil infiltrasyonunun kanıtı olarak kullanılmaktadır. Şener ve ark., civa klorid ile yaptığı çalışmada karaciğer, böbrek ve akciğerde malondialdehit seviyesinde ve miyeloperoksidaz aktivitesinde artış, glutasyon seviyesinde ise azalma görüldüğü bildirilmiştir [Şener ve ark., 2003].

E vitamini “tokoferoller” ve “tokotrienoller” olarak iki ana grupta toplanan [Mustacich ve ark., 2007] yağda çözünebilir, biyolojik membranlarda bulunan [Uzunhisarcikli ve ark., 2007], dolaşımında β -lipoproteinlere bağlanan [Parks ve Traber, 2000], doğanın en etkili zincir kırıcı antioksidanıdır [Pryor, 2000]. Vitamin E'nin en etkili formu olan çok kuvvetli bir antioksidandır ve hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkilerinden korur. Lipid peroksil radikallerini yıkarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak da bilinir [Pryor, 2000].

Vitamin E'nin antioksidan aktivitesi özellikle hücrelerin lipid komponentleri üzerinedir. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda vitamin E'nin, biyolojik sistemlerde lipid peroksidasyonunu etkili bir şekilde azaltarak serbest radikal oluşumunu engellediği bildirilmiştir [Kalender ve ark., 2006; 2007; Uzunhisarcikli ve ark., 2007; Kalender ve ark., 2010].

Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı [Aydın ve ark., 2001] ve vitamin E'nin anti karsinojenik, anti klastojenik ve anti mutajenik etkiye sahip olduğu in vivo ve in vitro çalışmalarla gösterilmiştir [Durak ve ark., 2010]. Tokotrienoller göğüs kanserinin büyümesinde ve kan kolesterol seviyesinin azaltılmasında etkilidir [Al-Attar, 2011].

Denizlerdeki kirlilik balıklarda oksidatif stresin büyük bir kaynağıdır. Yapılan çalışmalar kirli sularda yaşayan balıklardaki artan MDA seviyesinin vitamin E tarafından düzeltilebileceğini göstermektedir [Barim ve Karatepe, 2010].

Kalender ve ark., diazinon'un sıçanlarda hepatotoksik etkiye sebep olduğunu ve vitamin E uygulamasının diazinon'un hepatotoksik etkisi üzerine koruyucu etkisi olduğunu açıklamışlardır [Kalender ve ark., 2005a].

Organofosfatlı bir insektisit olan diazinon'un MDA seviyesini arttırırken, vücut ağırlığında düşüşe ve miyokardiyal hücrelerin ince yapısında değişikliklere sebep olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda diazinonun sebep olduğu kardiyotoksisitenin vitamin E muamelesi ile azaltılabileceği bildirilmiştir [Ogutcu ve ark., 2006].

Ogutcu ve ark., diklorvos toksisitesi üzerine vitamin E'nin koruyucu rolünü araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda diklorvosun sebep olduğu biyokimyasal parametrelerdeki değişikliğin vitamin E uygulamasıyla düzeldiği bildirilmiştir. Ayrıca elektron mikroskobu çalışmaları da vitamin E nin ratların karaciğerinde diklorvosun oluşturduğu etkilere karşı tamamen olmasa da koruyucu olduğunu göstermiştir [Ogutcu ve ark., 2008].

Ağır metallerle maruziyet hücre içi oksidatif hasarla sonuçlanır. Vitamin E'nin ağır metallerin oluşturduğu serbest radikalleri temizleyerek toksisiteyi azalttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir [Hsu ve ark., 1998; Valko ve ark., 2006; Acharya ve ark., 2008; Prabu ve ark., 2011].

Kadmiyumla yapılan başka bir çalışmada vitamin E'nin karaciğer ve böbrek dokularında glutatyon seviyesini arttırdığı, lipid peroksidasyonunu azalttığı, böylece bu dokularda kadmiyum toksisitesine karşı koruyucu rolü olduğu bildirilmiştir [Shaikh ve ark., 1999].

Ratlara kobalt, kurşun ve civa nitrat karışımı verilerek yapılan bir çalışmada ağır metal karışımının ratların böbreklerinde histolojik değişikliklere sebep olduğu, vitamin E'nin ise bu değişiklikleri en aza indirgediği gözlemlenmiştir [Hanafy ve Soltan, 2004].

Cıva iyonlarının sebep olduğu oksidatif hasara karşı E vitaminin koruyucu rolü olduğu bilinmektedir [Durak ve ark., 2010; Rao ve Sharma, 2001].

Agarwal ve ark., ratların karaciğer ve beyin dokusunda cıva muamelesinden sonra artan lipid peroksidasyonunun vitamin E uygulamasıyla azaldığı, azalan glutatyon seviyesinde ise düzelme olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cıva muamelesinden önce ve sonra vitamin E verilerek vitamin E nin koruyucu etkisini araştırmışlar ve cıva muamelesinden sonra vitamin E verildiğinde cıva toksisitesine karşı daha koruyucu olduğu bildirilmiştir [Agarwal ve ark., 2010b].

Bir çalışmada albino dişi farelere kurşun, cıva, kadmiyum ve bakırdan oluşan ağır metal karışımı içme suyuna karıştırılarak 7 hafta boyunca verilmiş ve vitamin E nin koruyucu rolü araştırılmıştır. Deney sonucunda ağır metale maruz kalan farelerin böbreklerinde ve testislerinde ciddi histopatolojik değişimler gözlenmiştir. Böbreklerde tübüler dilatasyon ve hemoraji, testis dokusunda seminifer tübüllerinde spermatogonia, primer ve sekonder spermatositlerde azalma yani spermatogenez işleminin kaybı gözlenmiştir. Vitamin E'nin böbrek ve testisteki patolojik etkileri ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca böbrek ve testis dokusunda ağır metal maruziyetinden sonra artan GSH ve SOD miktarlarının vitamin E tarafından azaltıldığı bildirilmiştir [Al-Attar, 2011].

Cıva eritrositlerde oksidatif stresi indükleyerek serbest radikal üretimini arttırarak veya antioksidan savunma sistemini değiştirdiği ve bu değişikliklerin E vitamini tarafından düzeltilebileceği gösterilmiştir [Durak ve ark., 2010].

Selenyum; selenit, selenat, selenomethionin ve selenosistein gibi çeşitli formları olan esansiyel bir elementtir [Su ve ark., 2008]. Az miktarda selenyum organizma için gereklidir ancak fazla miktarı toksik olabilir. İnsanlar ve hayvanlar selenoproteinler olarak bilinen glutatyon peroksidaz, iodoironin 5- deiosinaz ve tioredoksin redüktaz gibi selenyum bağlı enzimlerin fonksiyonu için selenyuma ihtiyaç duyarlar [El-Shenawy ve Hassan, 2008; Su ve ark., 2008]. Selenyum glutatyon peroksidazın

komponenti olarak oksijen metabolizmasının kontrolünde özellikle hidrojen peroksidin yıkımında kritik bir rol oynar [Nicolaidou ve Katsambas, 2000].

Selenyum hem antioksidan hem de antiinflamatuvar ajan olarak görev yapar. Serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini ortadan kaldırarak antioksidan olarak görev yaparken, inflamatuvar prostoglandinlerin ve lökotrienlerin üretimini azaltarak antiinflamatuvar olarak görev yapar [Rayman, 2000].

Selenyumun çeşitli hastalıkların tedavisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bir çalışmada diyabetli ratlarda belirgin hipospermatogenez görülürken sodyum selenat verilen diyabetli ratlarda spermatogenik aktivitenin normal olduğu gözlemlenmiştir [Ulusoy ve ark., 1998].

Kemoterapi ve radyoterapi tedavisi alan kanserli hastalarda hücrelerde artan oksidatif strese bağlı olarak birçok yan etki görülmektedir. Selenyum takviyesinin kanserli hastalarda sağlıklı hücreleri koruyabileceği ve tedavinin yan etkilerini azaltabileceği düşünülmektedir [Tabassum ve ark., 2010].

Klorprifos tarımda yaygın olarak kullanılan organofosfatlı bir pestisitir. Klorprifosa maruziyetin lipid peroksidasyonunda artış ve antioksidan enzim seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak oksidatif strese sebep olduğu, bu etkilerin selenyum tarafından ortadan kaldırıldığı yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir [Kaur ve Sandhu, 2008].

Selenyumun ağır metal toksisitesinin hafifletilmesindeki önemi çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır [Stajn ve ark.,1997; Özdemir ve Dursun, 2007; Jihen ve ark., 2009].

Selenyumun kadmiyum toksisitesi üzerine koruyucu rolünü belirlemek için yapılan bir çalışmada kadmiyum uygulanan ratların böbrek dokuları incelendiğinde MDA seviyelerinin arttığı, glutatyon seviyesinde, GPx ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR) aktivitesinde önemli bir azalma olduğu, kadmiyum selenyum ile birlikte uygulandığında ise selenyumun kadmiyum uygulamasının yol açtığı biyokimyasal

değişikliklere karşı böbrek dokusunu koruduğu belirtilmiştir [El-Sharaky ve ark., 2007].

Jabeen ve Chaudhry, ratlara kadmiyum klorid uygulaması yapmışlar ve karaciğerde lipid peroksidasyonunun arttığını, antioksidan enzim seviyesinin düştüğünü ve dokuda histolojik değişimlerin yanı sıra apoptoz görüldüğünü, kadmiyum klorid ile birlikte selenyum uygulanan grupta ise selenyumun kadmiyum tarafından oluşturulan hasarı kısmen düzelttiğini belirtmişlerdir [Jabeen ve Chaudhry, 2011]

Alüminyum insanlar ve hayvanlar üzerinde ciddi nörotoksositeye sahip bir ağır metaldir. 30 gün boyunca alüminyum verilen ratların plazma, karaciğer, beyin ve böbrek dokuları incelendiğinde lipid peroksidasyonunun arttığı, antioksidan enzim seviyelerinin azaldığı ve biyokimyasal parametrelerde önemli değişiklikler olduğu; ancak, vitamin E ve selenyumun alüminyum toksisitesini hafiflettiği bildirilmiştir [El-Demerdash, 2004].

Kakela ve ark., ratlara nikel klorür vererek yaptıkları çalışmada dişilerde hamilelik oranında düşme ve doğan yavru sayısında azalma görülürken erkeklerde seminifer tübüllerde küçülme ve bazal membrandaki spermatogonia sayısında azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca yavruların hayatta kalma sürelerinin kısaldığı bildirilmiştir. Dişilerin içme sularında nikel klorür ile birlikte selenyum uygulanan grupta yavruların hayatta kaldığı ve gelişimlerini normal olarak sürdürdüğü, erkek ratlarda ise yavruların hayatta kalma süresinin artmasına rağmen fertilitelerinde kontrol grubuna göre bir azalma bildirilmiştir [Kakela ve ark., 1999].

Bir metalin biyolojik etkisinin diğer metaller ile etkileşimi sayesinde değiştirilebileceği ve selenyumun ağır metal toksisitesine karşı doğal bir antidot olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada inorganik civanın detoksifikasyonunda selenyumun rolü olduğu gösterilmiştir [Biswas ve ark., 1999; Su ve ark., 2008].

Selenyum ve civa arasındaki etkileşim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalar civa toksisitesi üzerine selenyumun koruyucu rolünü açıklayan birkaç mekanizma sunmaktadır. Bunlar;

1. Selenyumun varlığında civanın yeniden dağılımı
2. Civa ve selenyum arasındaki bağlanma bölgelerine yarışma
3. Civa-selenyum kompleksinin oluşması
4. Toksik civanın diğer formlarına dönüştürülmesi
5. Glutatyon peroksidaz aracılığıyla oksidatif hasarı önlemedir [Civin-Aralar ve Furness, 1991].

Yapılan çalışmalar selenyum varlığında civanın böbrek gibi hassas dokulardan kas gibi daha az hassas dokulara yeniden dağılımının civanın toksik etkisini azalttığını göstermektedir [Civin-Aralar ve Furness, 1991]. Selenyumun civayı bağlama kapasitesinin 1:1 oranında olduğu belirtilmektedir [Civin-Aralar ve Furness, 1991; El- Demerdash, 2001].

Yaklaşık 30 yıl önce Parizek ve Ostadalova selenyumun az miktarının ratlarda civa toksisitesine karşı koruyucu olduğunu kanıtlamışlardır [Parizek ve Ostadalova, 1967]. Civa ve selenyum arasındaki etkileşim selenitin selenide indirgenmesine bağlıdır ve bu indirgenme glutatyon aracılıdır [Farina ve ark., 2003].

Su ve ark., yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında civa uygulanan ratların karaciğer ve böbrek dokularında GSH ve SOD değerlerinin azaldığı MDA seviyesinin ise arttığı gözlenmiştir. Selenyum ve civanın birlikte uygulandığı gruplarda ise GSH ve SOD seviyesinde artış MDA seviyesinde ise azalma gözlemlenmiştir [Su ve ark., 2008].

Civa klorür ve sodyum selenitin ayrı ayrı ve kombinasyonu uygulanarak yapılan çalışmada ratların beyin, kan ve karaciğer örnekleri biyokimyasal açıdan değerlendirildiğinde; civa klorür uygulanan grubun beyin ve karaciğerinde protein miktarının, plazma ve karaciğerde asit ve alkalın fosfataz ile glutatyon S-transferaz

seviyesinin düştüğü görülürken, plazma, beyin ve karaciğerde laktat dehidrojenaz seviyesinin, serum ve karaciğerde ALT, AST seviyelerinin önemli derecede arttığı bildirilmiştir. Ayrıca beyin ve karaciğer dokularında tiyobarbiturik asit-reaktif maddelerinin (TBARS) seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir. Sadece sodyum selenit uygulanan ratlarda benzer etkiler görülürken sodyum selenit ve civa klorürün birlikte uygulandığı ratlarda sodyum selenitin civa klorürün toksik etkisini azalttığı bildirilmiştir [El-Demerdash, 2001].

Civanın sebep olduğu kardeş kromatit değişimi gibi DNA hasarlarının selenyum tarafından ortadan kaldırıldığı bilinmektedir [Morimoto ve ark.,1982; Tran ve ark., 2007].

Civa toksisitesi üzerine vitamin E ve selenyumun koruyucu rolü birçok çalışma tarafından desteklenmiştir [Kleinschuster ve ark., 1983; Beyrouy ve Chan, 2006].

Yapılan bir çalışmada embriyonik nöral retinal hücrelerinin histotipik agregasyonunda metil civanın agregasyonunu tamamen inhibe ettiğini ve buna karşı sodyum selenitin ve vitamin E'nin de koruyucu etki gösterdiği ancak sodyum selenitin daha fazla koruduğu belirtilmiştir [Kleinschuster ve ark., 1983].

Erkeklerde semen kalitesi üzerine vitamin E ve selenyum etkisini araştırmak için yapılan çalışmada bir grup erkeğe 3 ay boyunca vitamin E ve selenyum desteği verilirken diğer gruba hiçbir şey uygulanmamıştır. Araştırmanın sonucunda vitamin E ve selenyum verilen grubun MDA seviyesi diğer gruba göre daha düşük bulunduğu ve sperm motilitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları vitamin E ve selenyumun erkeklerde semen kalitesini arttırdığını ve infertilite çalışmalarında kullanılabileceğini onaylamaktadır [Keskes-Ammar ve ark., 2003].

Yapılan bir çalışmada kadmiyum ratların böbreklerinde dejenerasyona, lipid peroksidasyon seviyesinde artışa ve GSH seviyesinde azalmaya sebep olduğu, ayrıca serumda üre ve kreatinin seviyelerinde artışa yol açtığı açıklanmıştır. Kadmiyum, vitamin E ve selenyumun birlikte uygulandığı gruptaki ratlarda ise kadmiyumun

oluşturduğu etkilerin hafifletilmesinde vitamin E ve selenyumun rolü olduğu bildirilmiştir [Karabulut-Bulan ve ark., 2008].

Selenyumun normal hücrelerin malignant hücrelere dönüşümünü engelleyen bir antimutajenik ajan olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca selenyum ve vitamin E nin kombinasyonunun kanserli hücrelerin morbiditesini ve mortalitesini düşürdüğü bilinmektedir [Cemek ve ark., 2010].

Tavuklara malathion verilerek yapılan çalışma sonucunda karaciğer dokularında gözlenen nekrotik değişimlerin ve artan lipid peroksidasyonunun vitamin E ve selenyum kombinasyonu ile hafifletildiği bildirilmiştir [Sodhi ve ark., 2008].

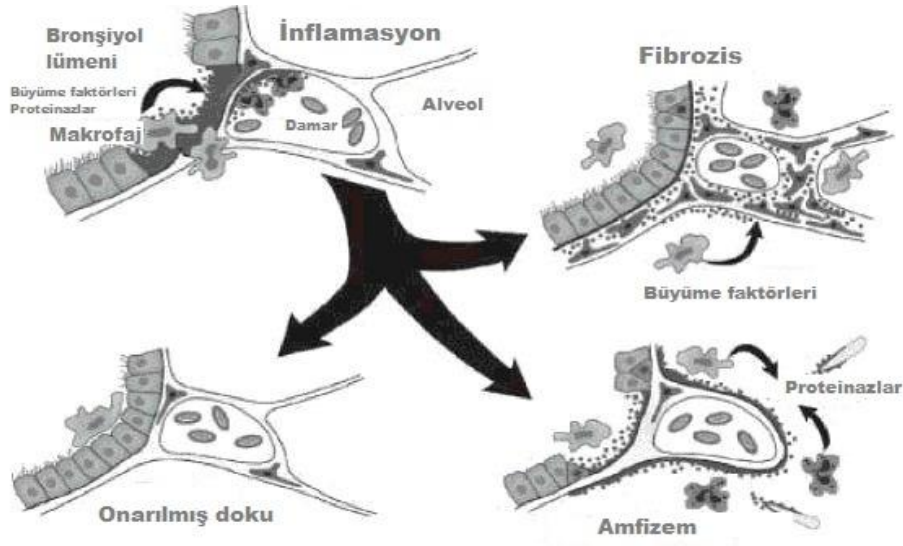
Vücut hücreleri işlevlerini yerine getirebilmek için oksidatif fosforilasyonla ATP elde ederler. Bu işlemin yapılabilmesi için oksijen kullanılır ve artık ürün olarak karbondioksit oluşturulur. Hücre için gerekli olan oksijenin alınması ve artık ürün olan karbondioksitin atılması solunum olarak adlandırılır ve bu olayı gerçekleştiren sistem solunum sistemidir. Solunum yolları; burun, yutak ve gırtlaktan oluşan üst solunum yolları, trake ve bronşlardan oluşan alt solunum yolları olarak iki bölümde incelenir [Tunçel ve ark., 2006].

Akciğerler göğüs boşluğunda bulunan, atmosfer havası ile kan gazı arasında gaz alışverişini sağlayan, sağda ve solda birer tane bulunan organlarımızdır. Kapladığı alan nedeniyle göğüs boşluğunda önemli bir yer işgal eden akciğerlerimiz plevra adı verilen çift katlı ince bir zardan oluşan bir kese içinde sarılmış olarak bulunur. Çift katlı zarın göğüs kafesi duvarlarının akciğerlere bakan iç yüzünü örten kısmına parietal plevra, akciğerlerin yüzeyini saran kısmına visseral plevra adı verilir. Plevranın iki katmanı arasında plevra boşluğu bulunur ve negatif basınca sahiptir. Bu negatif basınç akciğerleri göğüs kafesine doğru çeker ve büzölmelerini engeller. Akciğerler negatif basınca sahip ortamdan çıkarılırsa büzöşürler, bu duruma akciğer kollapsı adı verilir. Sağ akciğer sol akciğere göre daha büyüktür ve akciğerler bazı yarıklarla loblara ayrılmıştır. Sağ akciğerde iki yarık ve üç lob, sol akciğerde bir

yarık ve iki lob bulunur. Akciğerlere damar, sinir ve solunum yolları hilus adı verilen yerlerden girerler ve çıkarlar [Tunçel ve ark., 2006].

Akciğerlerin gaz alışverişini sağlayan fonksiyonel birimler alveollerdir. Büyük alveolar tip II hücreler tarafından üretilen sürfaktan alveollerin büzülüp kapanmasını önler. Küçük alveolar tip I hücreleri ise gaz alışverişinde görev yaparlar. Akciğerlerde bulunan makrofajlar yabancı maddeleri fagosite ederler. Akciğerlerin görevleri; oksijen ve karbondioksit gibi gazların değişmesini sağlamak, organizmanın pH kontrolünü sağlamak, havayla gelen yabancı ve zararlı maddelere karşı vücudu savunmak ve vücut için gerekli maddelerin yapım, yıkım ve dönüştürülmesini sağlamaktır [Tunçel ve ark., 2006].

Solunum yolu partiküller, gazlar, infektöz mikrobiyal ajanlar gibi birçok çevresel faktöre maruz kalır ancak gelişmiş savunma ve tamir mekanizmasına sahiptir. Yabancı ajan solunum yoluna girdiğinde konağı tanır ve iki genel sonuçtan birine sebep olur. Bunlardan ilki akut inflamasyon diğeri doku değişikliğidir. İnflamasyon giderilip doku tamir edilerek normal yapı ve işlevine dönebilirken inflamasyon giderilemeyip amfizem, fibrosis gibi anormal doku oluşumuna sebep olabilir. Doku hasarını takiben hasarlı hücreler özel sitokin sinyalleri tarafından apoptoza yönlendirilir [Smart ve Hodgson, 2008]



Şekil 1.3. Solunum yoluna giren yabancı ajanlara karşı savunma ve tamir mekanizması [Smart ve Hodgson, 2008].

Fidan ve ark., organofosfatlı bir pestisit olan fenthionun pseudokolinesteraz, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde azalma meydana getirdiğini gözlemişlerdir. Bu pestisite maruziyet sonucunda yapılan incelemelerde akciğerde peribronşiyal ve intraparenşimal infiltrasyon, intraparenşimal vasküler tıkanma, trombozis, alveolar yıkım, anfizem değişiklikleri, beyinde nükleer piknoz ve karyorrheksis, lenfositik infiltrasyon, motor nöronlarda nekroz, karaciğerde sinüzoidal genişleme, hepatosit dejenerasyonu, safra kanalı proliferasyonu, parenşimal nekroz, merkez ven tıkanması tespit etmişlerdir [Fidan ve ark., 2007].

Karaoz ve ark., klorpirifos ile yaptıkları çalışmada ratların akciğer dokularında, bronşiyol ve damar etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu, tip 2 hücrelerde hiperplazi ve bağ dokuda kalınlaşma tespit etmişlerdir. Koruyucu olarak vitamin E'nin klorpirifos birlikte uygulandığı grupta ise vitamin E'nin histopatolojik değişiklikleri hafiflettiği bildirilmiştir [Karaoz ve ark., 2002].

Ağır metallerin akciğerde oluşturduğu toksisite yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla gösterilmiştir [Takano ve ark., 2002].

Akciğerler kadmiyum toksisitesinde hedef organlardan biridir. Ratlardan izole edilen tip 2 alveolar hücreler ve clara hücreleriyle yapılan çalışmanın sonuçları kadmiyumun akciğerde apoptozise sebep olduğunu bildirmektedir [Lag ve ark., 2002].

Oksidan/antioksidan dengesizliği sonucu oluşan oksidatif stres kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmonar fibrozis, akut solunum distress sendromu ve astım gibi solunum hastalıklarının ve inflamasyon sürecinin önemli bir bileşenidir [Biswas ve Rahman, 2009].

Kadmiyum bileşiklerinin inhalasyonu ya da yutulmasının akciğer hasarına sebep olduğu bilinmektedir. Cross ve ark., yaptıkları çalışmada 0,5 µmol/kg kadmiyum klorid uyguladıkları ratların akciğer dokularını muameleden 2 saat, 1 gün, 3 gün ve 7 gün sonra incelemişlerdir. Sitolojik lizozomal enzimlerin, SOD, CAT ve GSH peroksidaz enzimlerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Enzim seviyelerindeki artışın 3. gün zirveye ulaştığı görülürken 7. güne kadar enzim seviyesinin ya 3. gündeki seviyesinde kaldığı ya da azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca akciğer dokusu incelendiğinde ödem, hemoraji ve inflamasyon görüldüğü bildirilmiştir [Cross ve ark., 1979].

Kadmiyum klorid ile yapılan bir çalışmada kadmiyum uygulanan ratların akciğerlerinde geniş bir alanda inflamasyon ve ödem görüldüğü, selenyum ve kadmiyum kloridin birlikte uygulandığı grupta ise selenyumun kadmiyum tarafından oluşturulan hasarı hafiflettiği bildirilmiştir [Reddy ve ark., 1978].

Faz kontrast ve floresan nükleer boyama tekniklerinin kullanımıyla yapılan bir çalışmada kadmiyum kloridin akciğer epitel hücrelerinde apoptoza sebep olduğu bildirilmiştir [Hart ve ark., 1999].

Yapılan birçok çalışma sonucunda uranyumun DNA hasarına, mutasyona, kansere ve nörolojik bozukluklara sebep olduğu bilinmektedir. Kültürdeki rat akciğer epitel

hücrelerine uranyum uygulanmış ve muameleden 72 saat sonra hücre bölünmesinde azalma olduğu gözlenmiştir [Periyakaruppan ve ark., 2007].

Singh ve ark., arsenik ile yaptıkları çalışmada Swiss albino erkek farelere 0,05 ppm ve 5 ppm arsenik uygulamışlar ve farelerin akciğer dokuları histopatolojik yönden incelendiğinde; 0,05 ppm arsenik uygulanan grubun akciğer dokusunda birçok nekrotik bronşiyal epitel, incelmış alveolar septum ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülürken 5 ppm arsenik uygulanan grupta bu dejeneratif değişikliklerin arttığı ve ek olarak amfizem görüldüğü bildirilmiştir [Singh ve ark., 2010].

Alveolar epitel hasarı alveolar epitelin veya iyon kanallarının geçirgenliğini değiştirebilir ve böylece alveolar sıvı emilimini azaltarak ödemin yayılmasına sebep olabilir [Sartori ve Matthay, 2002].

Ağır metaller alveolar makrofajlarda oksijen metabolizmasını etkileyebilir [Castranova ve ark., 1980].

Civa, kan ve yağda çözülebilen elemental civa şeklinde bulunur, tüm vücut organlarına dağılabilir, hamilelerde fetusa geçebilir [Küçükeşmen, 2007].

Metil civa kloride (MeHgCl) maruziyetin fetusun akciğer ve pulmonar sürfaktan gelişimini önemli derecede etkilediği bilinmektedir. MeHgCl ile yapılan çalışmada kesitlerin morfometrik analizi, civa maruziyetinden sonra alveolar çapın azaldığını ve duvar kalınlığının arttığını göstermiştir. Ayrıca sonuçlar MeHgCl maruziyetinin akciğer yüzey gerilimini önemli derecede etkilediğini ve intersitisyel dokudaki ödemin sızması yoluyla bronkoalveolar lavaj (BAL) içeriğini değiştirdiğini göstermektedir [Das ve ark., 1997].

Lu ve ark. yaptıkları çalışmada 72 saatlik MeHgCl maruziyetinden sonra farelerin akciğerleri incelendiğinde hücrelerin canlılığında azalma, MDA seviyesinde ve ROS üretiminde artış görüldüğünü, ayrıca akciğer kesitleri histopatolojik açıdan değerlendirildiğinde fibrozis görüldüğünü açıklamışlardır [Lu ve ark., 2010].

Toksisiteyi belirlemek için serbest LDH ölçümü uygun bir parametredir. Civa klorür ve metil civa içeren dental kompozit bileşenlerinin alveolar epitel hücrelerine etkisini saptamak için yapılan bir çalışmanın sonucunda dental monomerlerin alveolar epitel hücrelerinde laktat dehidrojenaz (LDH) miktarını arttırdığı belirtilmiştir [Reichl ve ark., 2001].

Park ve Park, civa klorid (2, 4, 6, ve 8 ppm) ile muamele ettikleri insan bronşiyal epitel hücreleri kültüründe civa kloridin hücre ölümüne, reaktif oksijen türlerinin artışına ve sitozolik kaspas-3 aktivasyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir [Park ve Park, 2007].

Civa buharının kesin fetal dozu bilinmemesine rağmen 1-2 mg/m³ elementel civa buharına birkaç saatlik akut maruziyet kimyasal bronşiyolitise ve pnömonitise sebep olmaktadır. Maruziyetten iki saat sonra akciğerde hyalin membran en son olarak da yaygın pulmonar fibrozis görülmektedir. Klinik bulgular civa konsantrasyonunun, maruziyet süresi ve maruziyetten sonra hayatta kalma süresi ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir [Asano ve ark., 2000].

Aşırı miktarda civa buharına akut maruziyet bronş ve bronşiyollerde aşınmaya [Lim ve ark.,1998; Bernhoft, 2012], akciğerde inflamasyona [Yoshida ve ark., 1999] veya solunum yetmezliği sonucu ölüme [Lim ve ark., 1998] sebep olabilir.

Livardjani ve ark, civa buharına maruz kalan ratların akciğer dokularında ödem, hyalin membran ve fibrozis gibi histolojik değişiklikler gözlemişlerdir [Livardjani ve ark., 1991].

Civanın; spinal ganglionlardaki hücrelerin lizozomları, spinal kordonun bazı motor nöronları, medulla oblongata, anterior pituitar adrenal medulla, pankreas, karaciğer, böbrekler, akciğerler ve interstisyel ter bezlerinde depolandığı gösterilmiştir [Danscher ve ark. 1990; Küçükeşmen, 2007]. Alveolar septumda biriken gri-siyah moleküllerin civa olabileceği düşünülmektedir [Lim ve ark., 1998].

Bu tezin amacı, toksik bir ağır metal olan civa kloridin ratların akciğer dokusunda oluşturabileceği histopatolojik değişimleri incelemek ve akciğer dokusundaki süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon-S-transferaz (GST) antioksidan enzim aktivitelerindeki ve lipid peroksidasyonu belirleyicisi olan MDA seviyesindeki değişiklikleri tespit etmektir. Ayrıca akciğer toksisitesi üzerine vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+sodyum selenit kombinasyonlarının etkisini incelemektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilen bu tez çalışmasında kullanılan erkek Wistar ratlar (yaklaşık olarak 300-320 gr ağırlığında) GÜDAM'den temin edildi. Ratlar uygulama yapılmadan 10 gün önce karantina altına alındı ve özel kafesler içerisinde bakılarak standart laboratuvar diyeti ve su ile beslendi. Ratlara 22 ± 30 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık fotoperiyodu uygulandı.

2.2. Kimyasallar

Civa klorid (HgCl_2 , saflık % 99.99) ve sodyum selenit (Na_2SeO_3 , saflık %99) Sigma Aldrich marka, Vitamin E (DL- α - tokoferol asetat; 500mg/ml) Merck marka kullanılmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

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

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

Uygulamalar sabah saatlerinde (09:00-11:00 arasında) aç olmayan ratlara yapıldı ve uygulamaların yapıldığı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edildi.

4 hafta süren uygulamadan sonra her gruptan 6 rat disekte edildi ve akciğer dokuları histopatolojik incelemeler, antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) ve MDA seviyelerinin belirlenmesi için alındı.

2.3.1. Kontrol grubu

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

2.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup

Her bir rata günlük 0.25 mg/kg v.a. sodyum selenit [Koyuturk ve ark., 2007] distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

2.3.3. Vitamin E uygulanan grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

2.3.4. Vitamin E + sodyum selenit uygulanan grup

Her bir rata günlük 0.25 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde (1ml/kg v.a.), 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.5. Civa klorid uygulanan grup

Her bir rata günlük olarak 1 mg/kg v.a. civa klorid [Ramalingam ve Vimaladevi, 2002] distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

2.3.6. Sodyum selenit + civa klorid uygulanan grup

Her bir rata günlük 0.25 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Sodyum selenit uygulamasından 1 saat sonra ratlara 1 mg/kg v.a. civa klorid distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

2.3.7. Vitamin E+ civa klorid uygulanan grup

Her bir rata günlük 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Vitamin E uygulamasından 1 saat sonra ratlara 1 mg/kg v.a. civa klorid distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

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

Her bir rata günlük 0.25 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde (1 ml/kg v.a.), 100 mg/kg v.a. vitamin E mısır yağı içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi. Sodyum selenit + vitamin E uygulamasından 1 saat sonra ratlara 1 mg/kg v.a. civa klorid distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verildi.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Disekte edilen ratlardan çıkarılan akciğer dokusu sodyum fosfat tamponu (pH 7.2) ile yıkandı. Yıkanan örnekler analiz işlemi yapılmaya kadar -80 °C'de saklandı. Dokular Teflon homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılarak homojenizasyon tamponu (pH 7.4) içinde homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri ve MDA miktarının tayini için santrifüj edilerek hazırlandı. MDA miktarı ve antioksidan enzim aktiviteleri spektrofotometrede (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japan) örneklerin absorbansı ölçülerek tespit edildi. Protein konsantrasyonu standart olarak bovin serum albumin kullanılarak Lowry ve ark., [1951]'nin tanımladığı metoda göre belirlendi.

2.4.1. Malondialdehit miktarının belirlenmesi

Ratlardan alınan akciğer dokularında Ohkawa ve ark., [1979]'nın kullandığı metot temel alınarak 532 nm'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarı ölçüldü. TBA ilave edilmiş olan karışımın spektrofotometrede 532 nm'de absorbansı okunarak MDA miktarı nmol/mg protein olarak verildi.

2.4.2. Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi

Antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için her gruptaki ratlardan alınan akciğer dokuları kullanılmıştır.

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi

Akciğer dokularındaki toplam SOD tayini için Marklund ve Marklund [1974] metodu kullanıldı. Pyrogallol'un 3 dakikada 440 nm'de alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans spektrofotometrede ölçüldü ve pyrogallol'un otooksidasyonun % 50 inhibiyonuna sebep olan protein miktarı bir ünite toplam SOD miktarı olarak hesaplandı. Homojenattaki 1mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak verildi.

Katalaz (CAT) enzimi

Aebi (1984) tarafından belirlenen metoda göre CAT tayini yapıldı. Peroksizomlardaki katalazı açığa çıkarmak için %1'lik Triton X-100 ilave edildi. Daha sonra üzerine hidrojen peroksit eklendi ve enzimatik reaksiyon başlatıldı ve cam küvetlerde üç dakika boyunca 240 nm'de H₂O₂'in parçalanmasını gösteren azalan absorbans ölçüldü. Sabit sayı, (ϵ_{240} : 0,0394 mM/cm) kullanılarak birim zaman başına absorbansdaki değişimler katalaz aktivitesinin ölçümü olarak alındı. Enzim aktivitesi mmol/mg protein/dk birimiyle verildi.

Glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi

Glutasyon peroksidaz tayininde okside glutasyon (GS-SG) ve NADPH'ı substrat olarak kullanan glutasyon redüktazın 340 nm'de Nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)'ı okside etmesi ile meydana gelen azalan absorbansın ölçülmesi esasına dayanan Paglia ve Valentine [1987] tarafından belirtilen metod kullanıldı. Okside glutasyon, glutasyon peroksidaz tarafından oluşturulduğu için NADPH'ın azalması GPx aktivitesi ile doğru orantılıdır. NADPH'ın Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)'a yükseltgenmesi 340 nm'de absorbansın azalmasına sebep olur, böylece dolaylı olarak GPx'in aktivitesinin tespitinde kullanılmaktadır. Cam küvetlerdeki karışımın üzerine hidrojen peroksit eklenerek enzimatik reaksiyon başlatıldı ve 3 dakika boyunca 340 nm'de azalan absorbanslar okundu. GPx aktivitesi (ϵ_{340} : 6220 M/cm) 1 dakikada 1 mg protein tarafından harcanan NADPH miktarı olarak hesaplandı ve enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein/dk olarak verildi.

Glutasyon-S-transferaz (GST) enzimi

Glutasyon S-transferaz'ın bütün izozimleri için 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek glutasyonun oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm'de absorbans yükselmektedir. GST tayini Habig ve ark., [1974] tarafından geliştirilen metoda göre yapıldı. Enzim aktivitesinin tayini için 3 dakika boyunca 340 nm'de yükselen absorbanslar okundu. Enzim aktivitesi 340 nm'de (ϵ_{340} : 9.6 mM/cm) 1 dakikada süpernatantta bulunan 1 mg toplam protein başına oluşturulan tioeter miktarı olarak hesaplandı ve enzimin spesifik aktivitesi μ mol/mg protein/dk olarak verildi.

2.5. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Işık mikroskobu incelemeleri için akciğer dokuları Bouin fiksatifinde tespit edildi. Yıkama ve dehidrasyon işlemlerinden sonra parafin bloklar haline getirilen

dokulardan mikrotom (Microm) ile 6-7 μ kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler hematoxilen-eozin boyası ile boyandı. Her bir hayvandan alınan akciğer dokusu örneklerinden 10 preparat incelendi. Fotoğraf makinesi ataçmanlı mikroskopta (Olympus E-330, Tokyo, Japan) incelenen preparatların fotoğrafları çekildi. Her preparat infiltrasyon, ödem, amfizem, fibrozis, hemoraji, interalveolar septumda kalınlaşma, bronşiyollerde ve alveollerde dejenerasyon, makrofajların artışı ve madde birikimi yönünden incelenmiştir. Tüm gruplardaki preparatlar patolojik bulguların derecesine göre (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) şiddetli şekilde çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 3.1).

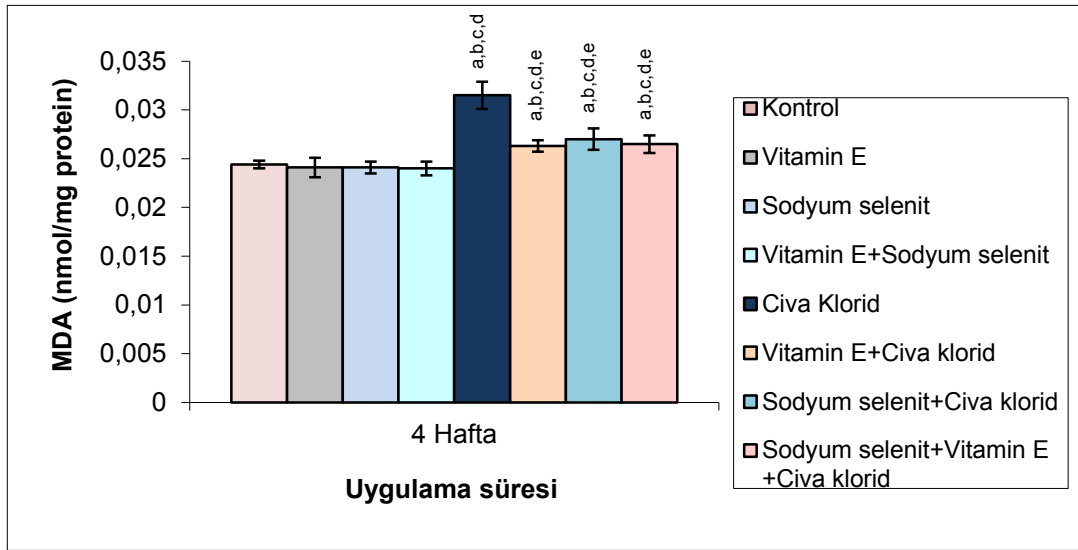
2.6. İstatistiksel Analizler

Tezde kullanılan istatistiksel veriler Windows SPSS 11.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.2.Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

Kontrol, vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+ sodyum selenit grupları arasında MDA seviyesi bakımından herhangi bir fark gözlenmezken civa klorid uygulanan grupta kontrol grubuna göre MDA seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid gruplarında da kontrol grubuna göre önemli bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit +civa klorid ve sodyum selenit +vitamin E+civa klorid muameleli ratlar civa klorid muameleli ratlarla karşılaştırıldığında MDA seviyesi bakımından anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$) (Şekil 3.1)

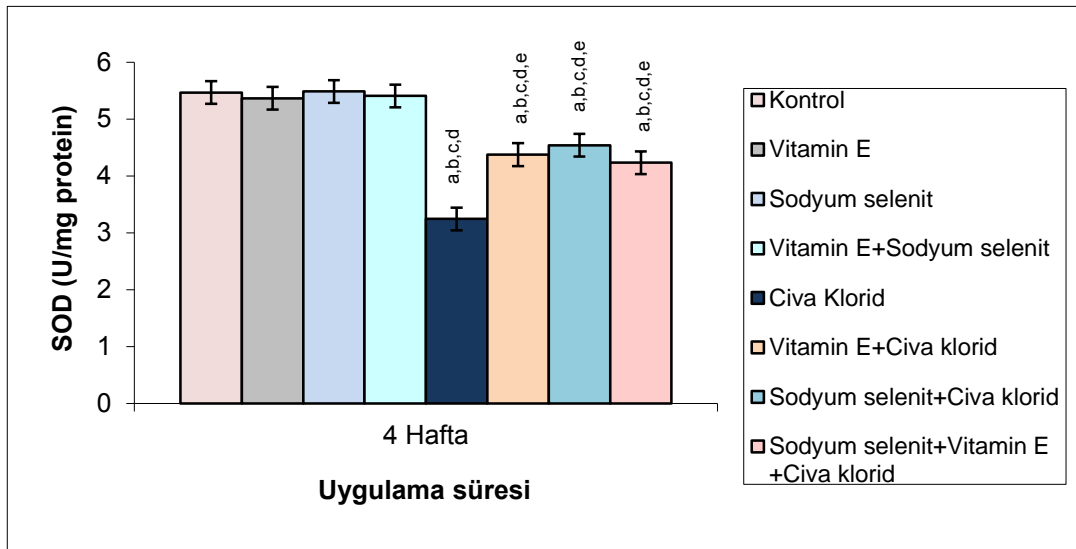


Şekil 3.1. Kontrol grubu ve muameleli grupların MDA seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin E muameleli grup ile sodyum selenit, vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^cSodyum selenit muameleli grup ile vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^dVitamin E+sodyum selenit muameleli grup ile civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^eCiva klorid muameleli grup ile vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama Standart Sapma ($P<0,05$)

3.2. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.2.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesi

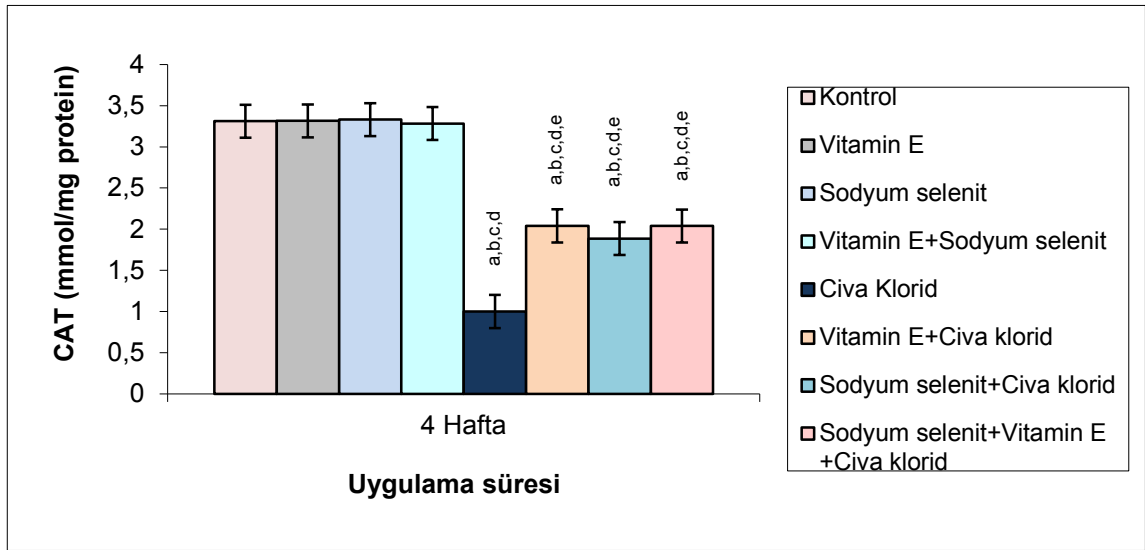
Akciğer dokularında SOD enzim aktiviteleri bakımından kontrol, vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+sodyum selenit grupları arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark gözlenmedi. Civa klorid uygulanan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrol grubu ile vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid grupları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid gruplarının SOD aktivitelerinde civa klorid muameleli gruba göre anlamlı bir artış belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 3.2)



Şekil 3.2. Kontrol grubu ve muameleli grupların SOD seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin E muameleli grup ile sodyum selenit, vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^cSodyum selenit muameleli grup ile vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^dVitamin E+sodyum selenit muameleli grup ile civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^eCiva klorid muameleli grup ile vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama standart sapma ($P<0,05$)

3.2.2. Katalaz enzim aktivitesi

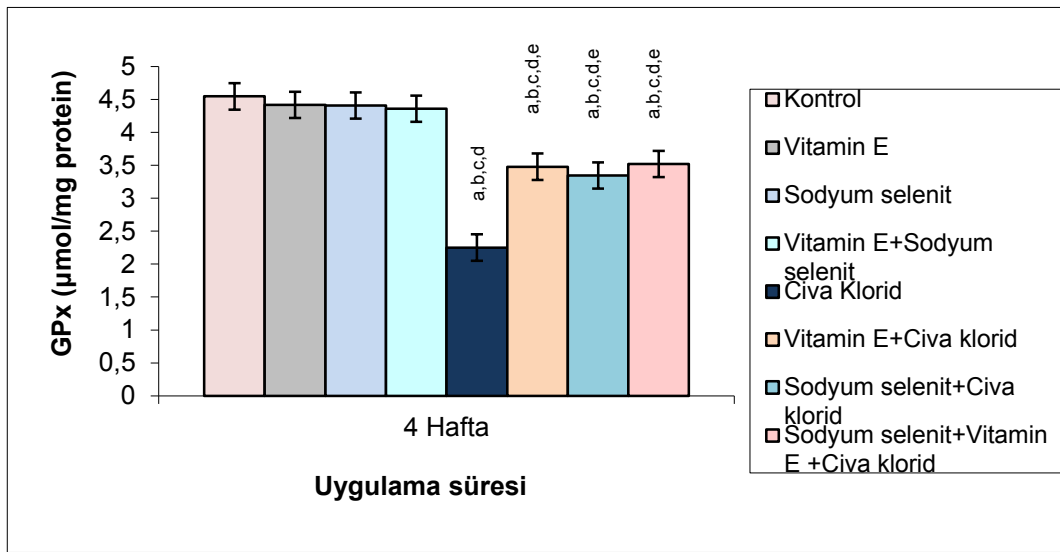
Dört hafta süren deneyin sonunda tüm grupların akciğer dokularında CAT enzim aktiviteleri ölçüldü. Kontrol, vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+sodyum selenit grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Civa klorid muameleli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında civa klorid grubunda CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid grupları civa klorid muameleli grup ile karşılaştırıldığında enzim aktivitesinde önemli bir artış belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 3.3)



Şekil 3.3. Kontrol grubu ve muameleli grupların CAT seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin E muameleli grup ile sodyum selenit, vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^cSodyum selenit muameleli grup ile vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^dVitamin E+sodyum selenit muameleli grup ile civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^eCiva klorid muameleli grup ile vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama standart sapma ($P<0,05$)

3.2.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi

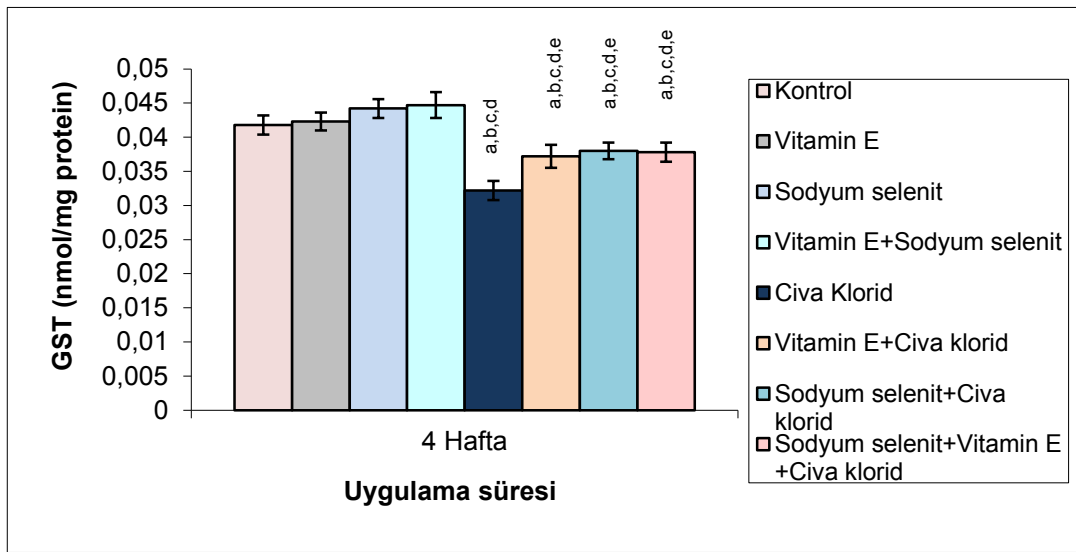
Deney süresinin sonunda akciğer dokularında GPx seviyeleri ölçüldü. Kontrol, vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+sodyum selenit grupları arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmedi. Ancak civa klorid ile muamele edilen grupta GPx aktivitesinde kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid gruplarında GPx enzim aktivitesi yönünden kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid gruplarında civa klorid uygulanan gruba göre anlamlı bir artışın meydana geldiği belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 3.4)



Şekil 3.4. Kontrol grubu ve muameleli grupların GPx seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin E muameleli grup ile sodyum selenit, vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^cSodyum selenit muameleli grup ile vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^dVitamin E+sodyum selenit muameleli grup ile civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^eCiva klorid muameleli grup ile vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama standart sapma ($P<0,05$)

3.2.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesi

Deneyin sonunda kontrol, vitamin E, sodyum selenit ve vitamin E+sodyum selenit grupları GST enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir değişiklik gözlenmedi. Ancak civa klorid ile muamele edilen grupta GST enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid grupları GST enzim aktivitesi yönünden kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid grupları civa klorid grubu ile karşılaştırıldığında civa klorid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın meydana geldiği tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 3.5)



Şekil 3.5. Kontrol grubu ve muameleli grupların GST seviyeleri. ^aKontrol grubu ile diğer muameleli grupların karşılaştırılması. ^bVitamin E muameleli grup ile sodyum selenit, vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^cSodyum selenit muameleli grup ile vitamin E+sodyum selenit, civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^dVitamin E+sodyum selenit muameleli grup ile civa klorid, vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. ^eCiva klorid muameleli grup ile vitamin E+civa klorid, sodyum selenit+civa klorid ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameleli grupların karşılaştırılması. n=6, Ortalama standart sapma ($P<0,05$)

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

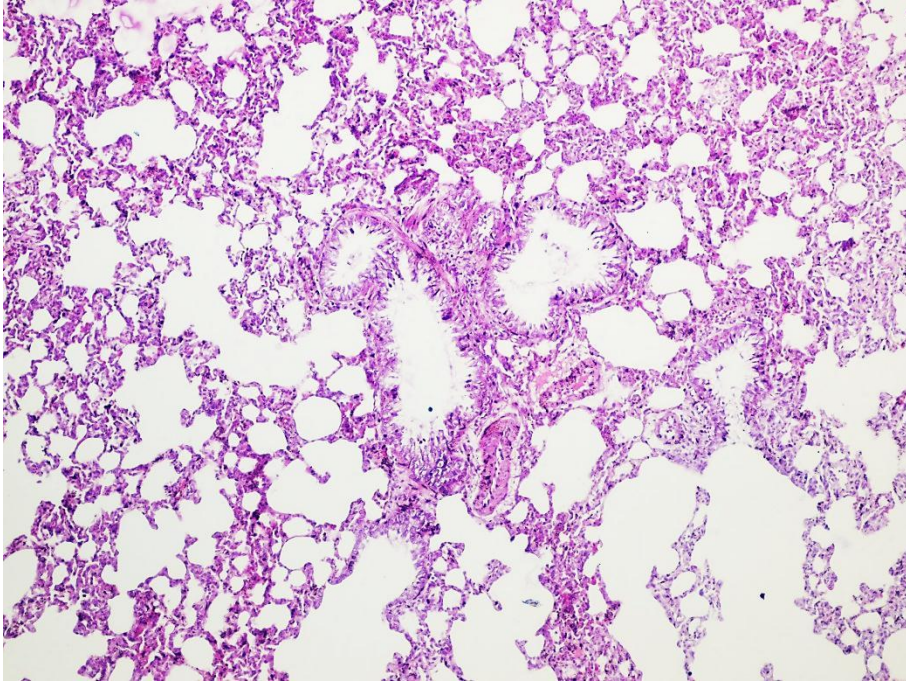
Deneyin sonunda kontrol grubu ratlardan alınan akciğerlere ait histolojik preparatlar ışık mikroskobunda incelendiğinde alveoller ve bronşiyoller normal yapıda görölmektedir (Resim 3.1). Vitamin E muameleli grup (Resim 3.2), sodyum selenit muameleli grup (Resim 3.3) ve vitamin E+sodyum selenit muameleli grupta (Resim 3.4) bulunan ratların akciğer dokularında da kontrol grubu ile benzer şekilde normal histolojik yapı görölmektedir.

4 hafta boyunca civa klorid ile muamele edilen ratların akciğerlerinde ödem, hemoraji, hücre infiltrasyonu, fibrosis, bronşiyollerde ve alveollerde dejenerasyon, alveolar makrofaj sayısında artış, madde birikimi ve amfizem (Resim 3.5-3.10) meydana geldiği tespit edildi.

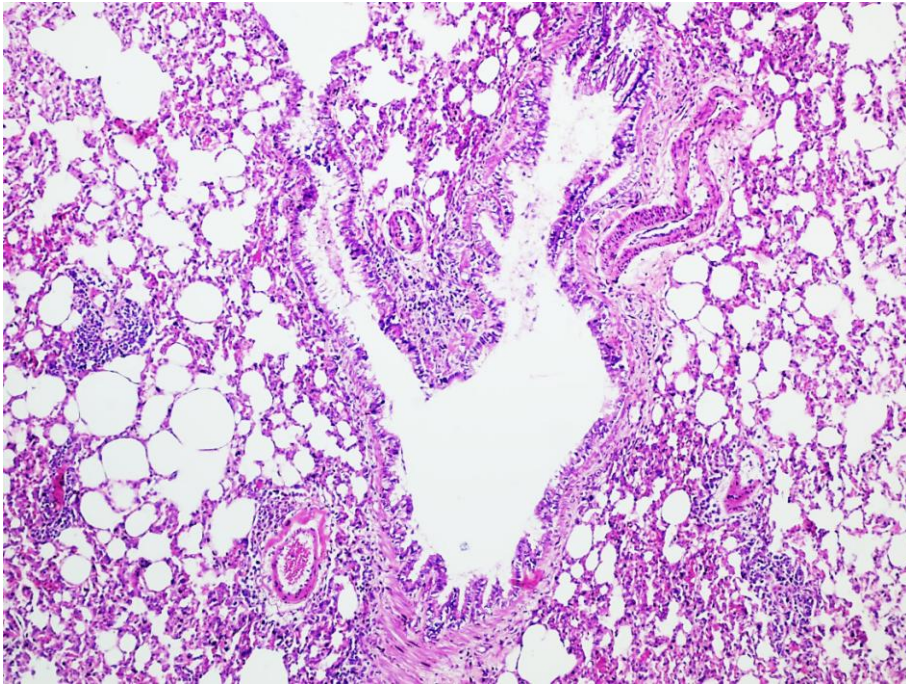
Deneyin 4. haftasının sonunda vitamin E+civa klorid ile muamele edilen gruptaki ratların akciğer dokularında civa klorid grubuna göre daha ılımlı infiltrasyon (Resim 3.11) gözlemlendi.

Ratlara sodyum selenit+civa klorid uygulandıktan 4 hafta sonra terminal bronşiyol epitelinde dejenerasyon (Resim 3.12) ve interalveolar septumda kalınlaşma (Resim 3.12) belirlendi.

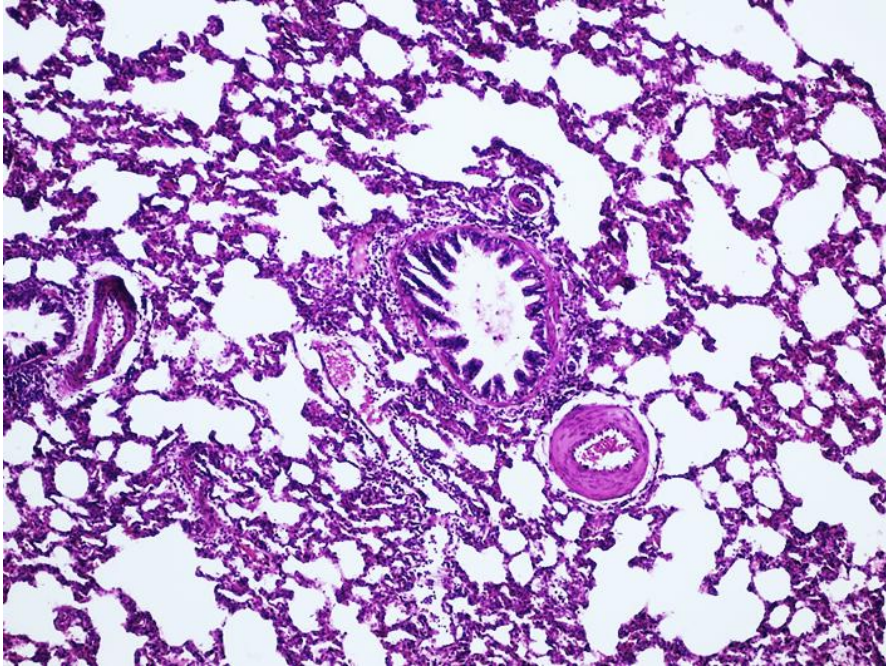
Muameleden 4 hafta sonra sodyum selenit+vitamin E+civa klorid ile muamele edilen ratların akciğerlerinde civa klorid grubuna göre interalveolar septumda daha ılımlı kalınlaşma (Resim 3.13) gözlemlendi.



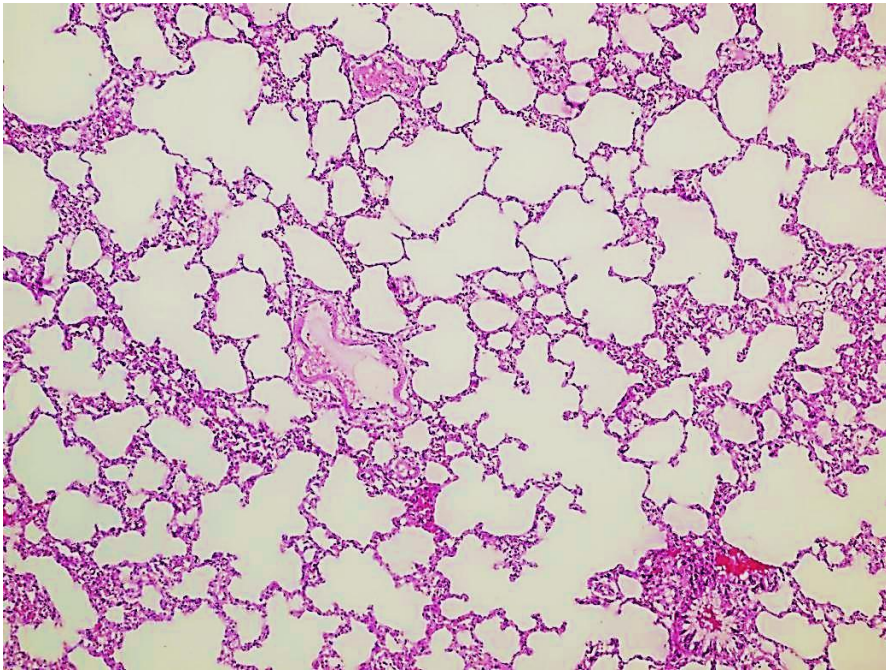
Resim 3.1. Kontrol grubu ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X200



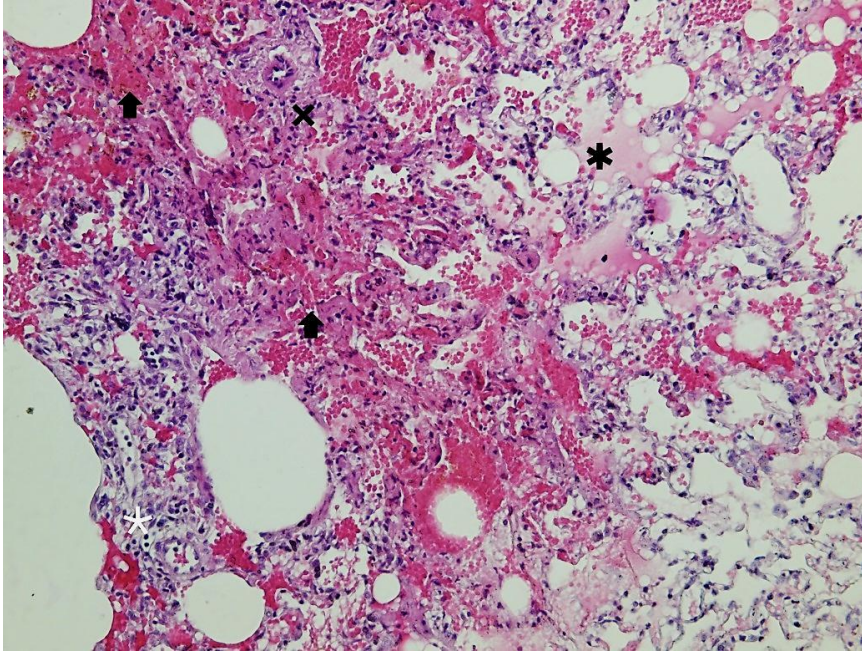
Resim 3.2. Vitamin E uygulanmış ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



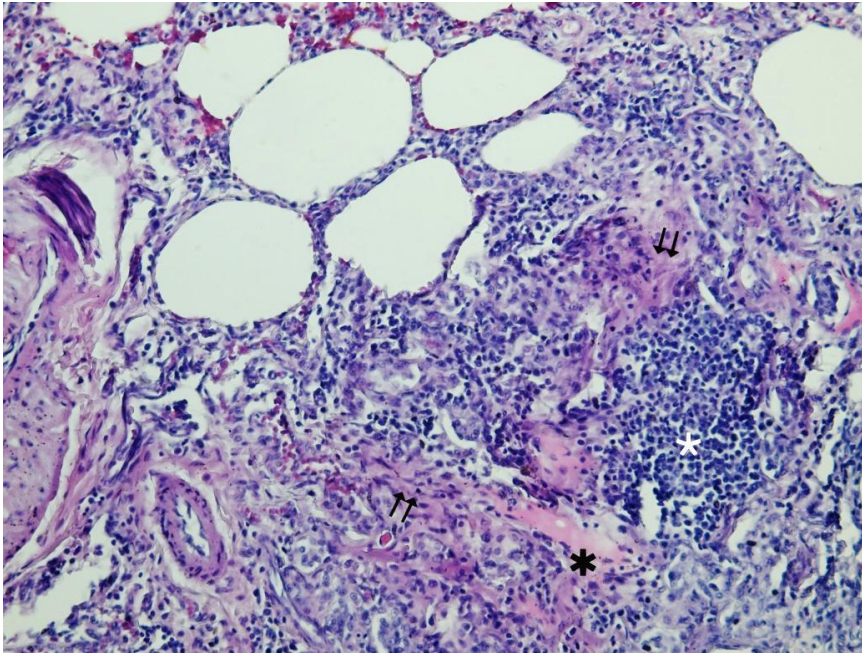
Resim 3.3. Sodyum selenit uygulanmış ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



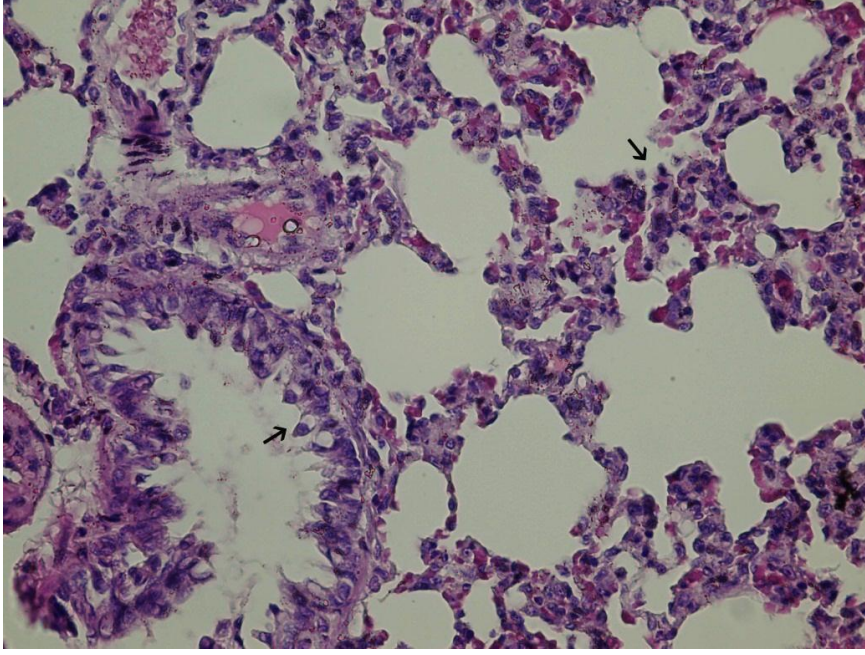
Resim 3.4. Vitamin E+Sodyum selenit uygulanmış ratların akciğer dokusunun histolojik yapısı, H&E, X100



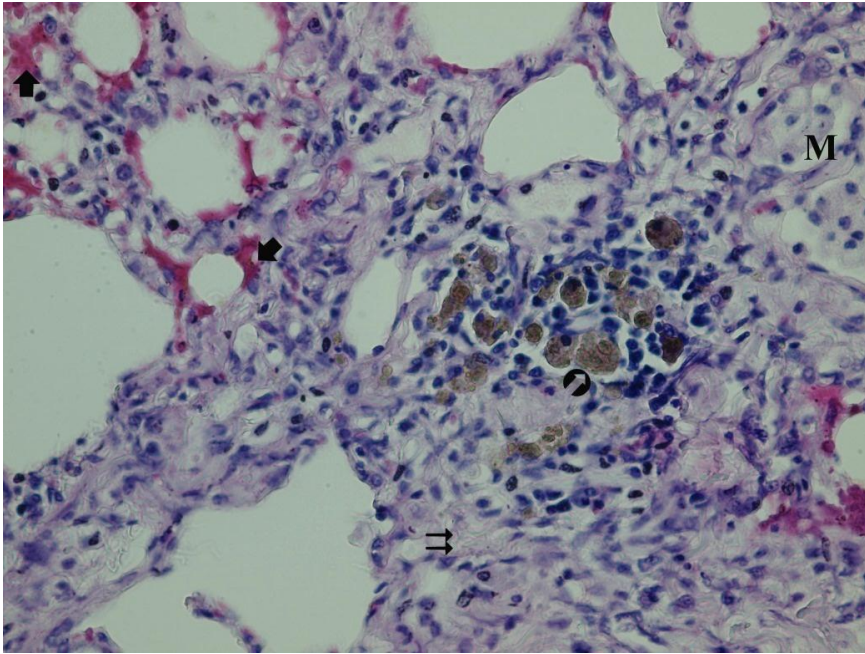
Resim 3.5. 4 hafta süren civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda ödem (*), hemoraji (→), interalveolar septumda kalınlaşma (×) ve hücre infiltrasyonu (*), H&E, X200



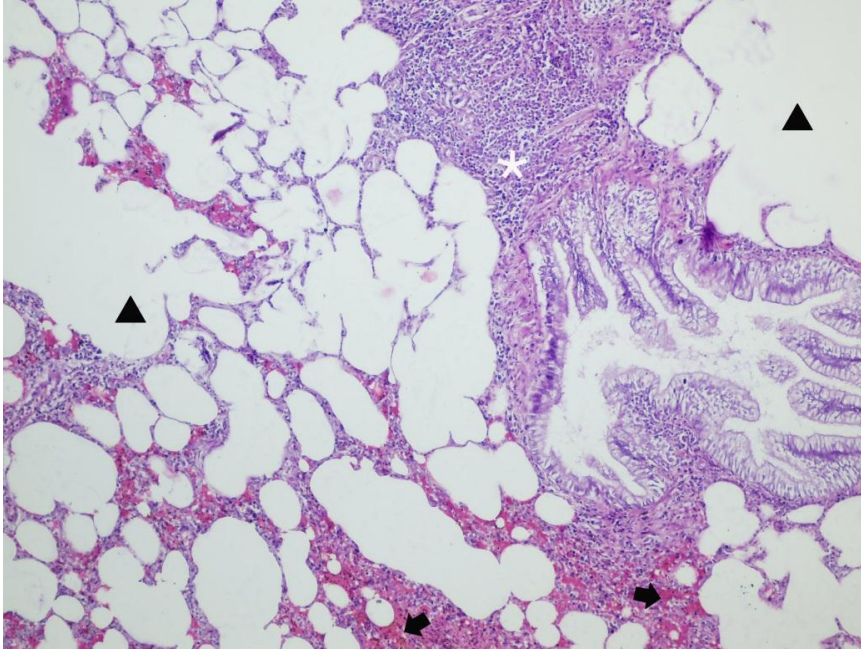
Resim 3.6. 4 hafta süren civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (*), ödem (*) ve fibrosis (⇨), H&E, X200



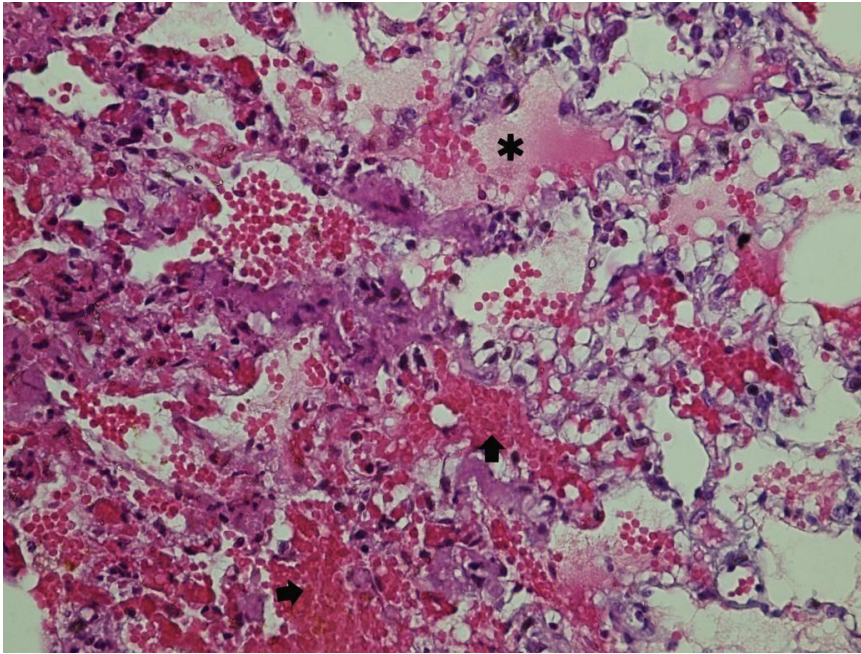
Resim 3.7. 4 hafta süren civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda bronşiyollerde ve alveollerde dejenerasyon (→), H&E, X400



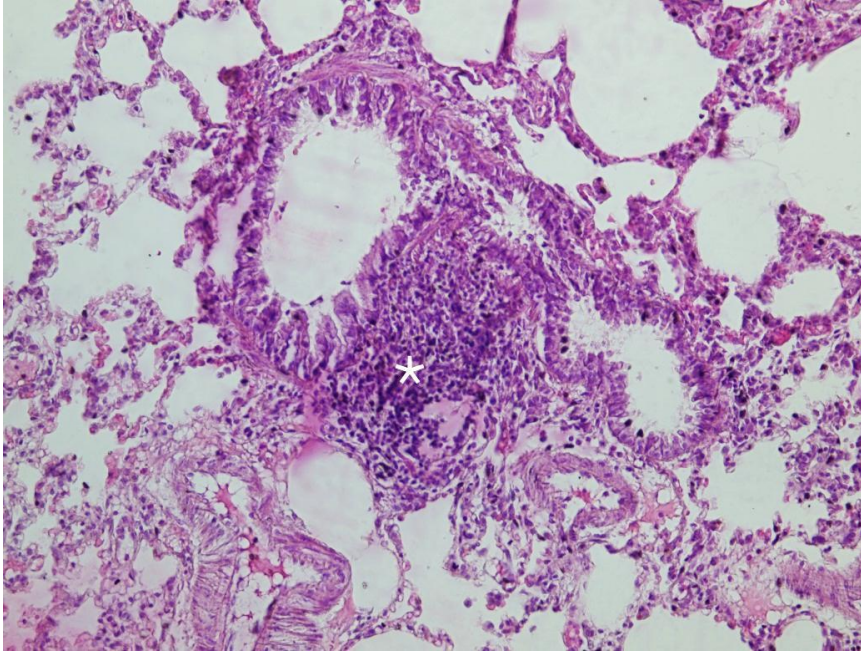
Resim 3.8. 4 hafta süren civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda hemoraji (→), fibrosis (⇔), alveolar makrofaj sayısında artış (M) ve madde birikimi (↗), H&E, X400



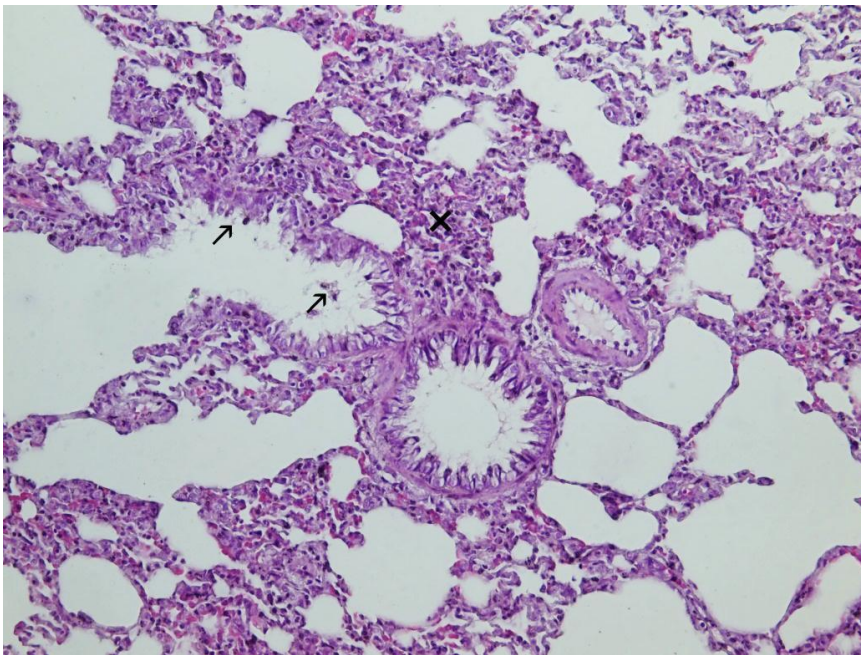
Resim 3.9. 4 hafta süren civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda hemoraji (→), hücre infiltrasyonu (*) ve amfizem (▲), H&E, X100



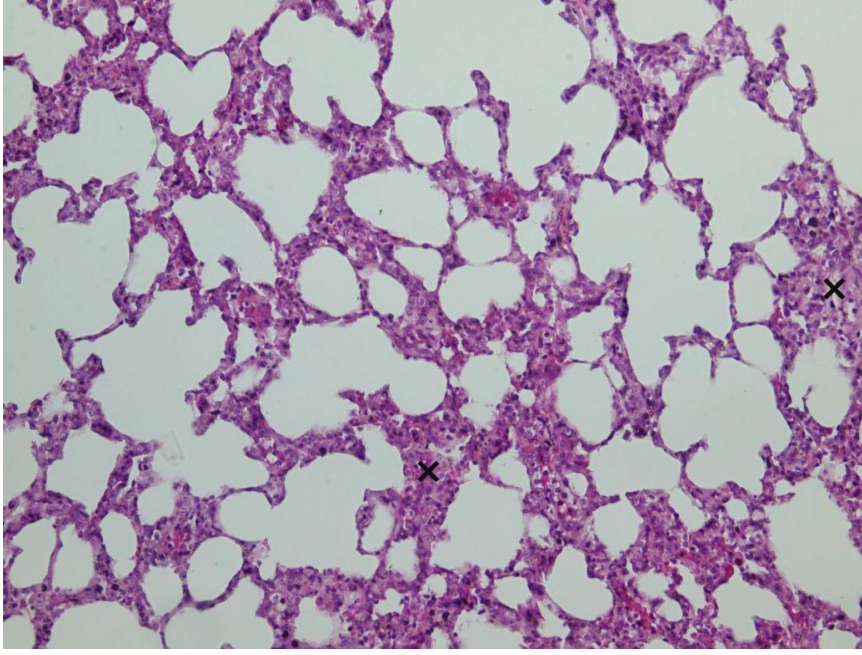
Resim 3.10. 4 hafta süren civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda hemoraji (→) ve ödem (*), H&E, X400



Resim 3.11. 4 hafta süren vitamin E+civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda hücre infiltrasyonu (*), H&E, X200



Resim 3.12. 4 hafta süren sodyum selenit +civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda bronşiyollerde dejenerasyon(→),ve interalveolar septumda kalınlaşma(*),H&E, X200



Resim 3.13. 4 hafta süren sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muamelesinden sonra ratların akciğer dokusunda interalveolar septumda kalınlaşma (✕), H&E, X200

Çizelge 3.1. Akciğer dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Patoloji Gruplar	Amfizem	İnfiltrasyon	Ödem	Fibrozis	Hemoraji	İnteralveolar septumda kalınlaşma	Bronşiyollerde ve alveollerde dejenerasyon	Alveolar makrofajların artışı	Madde birikimi
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sodyum selenit	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vitamin E	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vitamin E +Sodyum selenit	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Civa Klorid	++	+++	++	++	+++	++	++	++	++
Sodyum selenit +Civa Klorid	+	++	+	+	+	++	+	-	-
Vitamin E +Civa Klorid	+	++	+	+	+	++	+	-	-
Sodyum selenit +Vitamin E +Civa Klorid	-	+	+	+	+	++	+	-	-

Skorlama dereceleri: (-)yok, (+) az, (++) orta, (+++) şiddetli

4.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kirleticilerin bir bölümünü oluşturan ağır metaller, metal bileşikleri ve çeşitli mineraller göller, nehirler, körfez ve okyanuslar ile bunların sedimentlerinde geniş yayılım gösterirler. Normal koşullarda ağır metallerin doğadaki düzeyi düşüktür. Canlılarda enzimatik aktivite için bazı ağır metallerin gerekliliği sadece belli konsantrasyonlardadır. Doğal konsantrasyon düzeylerinin arttığı durumlarda, örneğin gümüş, civa, bakır, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metaller özellikle toksik etki yapmakta ve enzimleri inhibe etmektedir [Kayhan, 2006].

Zararlı çevre kirleticileri arasında yer alan ve ortamda hiçbir şekilde yok olmayan ağır metaller havadan, sudan ve özellikle de alınan besinler yolu ile canlı bünyesine girmekte ve canlı organizmalarda çeşitli genetik, sitolojik, fizyolojik ve biyokimyasal hasarlara neden olmaktadır [Canpolat ve Çalta, 2001; Yalçın ve ark., 2007].

Ağır metaller toprakta, suda, bitkilerde ve hayvanlarda birikim yapabilen yüksek atom ağırlığına sahip metaller olduklarından biyolojik yaşam için tehlikeli olabilmektedirler [Aslan, 2011].

Organizmaya alınan metaller, metabolizma üzerindeki toksik etkilerini değişik yollarla yapabilmektedir. Örneğin, proteinlerle etkileşerek onların enzimatik ve yapısal fonksiyonlarını değiştirip inhibe edebilir, temel elementlerin yerini alarak toksik etki gösterebilir ya da bazı toksik metaller, proteinlerle birleşerek intraselüler birikimlere neden olabilirler [Okcu ve ark., 2009].

Ağır metaller su canlılarında hücresel ve moleküler düzeyde yapısal işlev bozukluklarına ve DNA kırılmaları frekanslarında artışa sebep olmaktadır [Kayhan ve ark., 2009].

Civa, ticari ve tıbbi olarak yüzyıllardır kullanılmaktadır. Civa toksitesi, tüm dünyada büyüyen bir sağlık problemidir ve civanın tüm formları, yüksek dozlarda sağlık üzerine yan etkiye sahiptir [Akcan ve Dursun, 2008].

İnorganik civa, civa formalarının en toksik formlarından biridir çünkü civa klorid proteinlerle kolayca organik civa kompleksleri oluşturur [El-Shenawy ve Hassan, 2008]. Yapılan çalışmalar civanın ciddi oksidatif hasara sebep olduğunu bildirmektedir. Bu yüzden civanın çevresel faktörler arasında potansiyel bir oksidan olduğu kanıtlanmıştır [Sharma ve ark., 2007b]. Civa kloridin LD₅₀ değerinin 12.9 mg/kg olduğu bildirilmiştir [Kavitha ve Jagadeesan., 2006].

Bu tez çalışmasında 1 mg/kg vücut ağırlığı dozunda civa klorid subakut olarak gavajla erkek ratlara uygulanmış ve deney süresince ratlarda ölüm meydana gelmemiştir. Ancak deney boyunca civa klorid uygulanan ratlarda kaşınma, aksırma gibi bazı alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir.

Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler, çeşitli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi birçok etmen kaçınılmaz bir şekilde oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır [Koca ve Karadeniz, 2003]. Serbest radikallerin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir [Altan ve ark., 2006]. Antioksidan enzimler (SOD, CAT, GPx, GST gibi) hücre içi oksijen radikallerine karşı savunma sisteminde önemli bir rol oynar [Sharma ve ark., 2007b; Boujbiha ve ark., 2009]. Ayrıca hücrede C ve E vitamini, sistein, ürik asit ve glutatyon gibi enzimatik olmayan serbest radikal temizleyicileri de bulunmaktadır. Tüm bu antioksidan savunma sistemleri reaktif oksijen türlerinin seviyesi belirli düzeyin üstüne çıktığında yetersiz kalır [Yaralıoğlu Gürgöze ve ark, 2007].

Civa bileşikleri antioksidan regülasyonunu da içeren bir çok hayati enzimle etkileşerek toksik etkisini gösterir [Branco ve ark., 2012].

Civaya maruziyetin lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA seviyesinde artışa sebep olduğu ve hücre içi antioksidan enzim seviyelerinde azalmaya sebep olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [Kavitha ve Jagadeesan, 2006 ;Park ve Park, 2007; Sharma ve ark., 2007a; Durak ve ark., 2010]. Bu tez çalışmasında da 4 hafta boyunca

ratlara oral yoldan civa klorid uygulanmış ve uygulamanın sonunda akciğer dokusundaki MDA, SOD, CAT, GPx ve GST aktiviteleri ölçülmüştür.

SOD süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayan reaksiyonu katalizleyerek hücre içindeki O_2^- düzeylerini azaltır [Boujbiha ve ark., 2009]. Yapılan çalışmalar civa kloridin SOD aktivitesinde azalmaya sebep olduğunu göstermektedir [Augusti ve ark., 2008; Rao ve Chhunchha, 2010]. Farklı dozlarda civaya maruz bırakılan ratların beyin dokularında SOD, Cu,Zn-SOD ve Mn-SOD aktivitelerinde önemli bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir [Hussain ve ark., 1997]. Livardjani ve ark, yaptıkları çalışma sonucunda civa buharına maruz kalan ratların akciğerlerinde SOD aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir [Livardjani ve ark., 1991]. Ji ve ark, civaya maruz kalan ratların karaciğer SOD aktivitesinde azalma görüldüğünü bildirmişlerdir [Ji ve ark., 2006]. Bu tez çalışmasında yapılan incelemeler sonucunda civa klorid ile muamele edilen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında SOD aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir.

Katalaz; bitkilerde, hayvanlarda ve aerobik bakterilerde bulunan bir enzimdir. Hücrede daha çok peroksizomlarda bulunur. Hidrojen peroksit'in su ve moleküler oksijene yıkılmasını katalizler. CAT tüm enzimler içinde, en büyük reaksiyon hızına sahip olanıdır. Bir molekül CAT bir dakikada 6 milyon hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene dönüştürebilir [Szaleczky ve ark., 1999; Valko ve ark., 2006]. Pal ve Ghosh, metil civaya maruziyetin CAT aktivitesinde azalmaya sebep olduğunu bildirmişlerdir [Pal ve Ghosh, 2012]. Bu tez çalışmasında yapılan incelemeler sonucunda civa klorid uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında CAT aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir.

Glutasyon tripeptit yapıya sahip bir metabolik düzenleyicidir ve ana görevi glutasyon peroksidad enzimi aracılığı ile endojen metabolik peroksitleri ve ağır metaller gibi ekzojenleri uzaklaştırmaktır [Kavitha ve Jagadeesan, 2006]. Glutasyonun metil

civaya bağlanarak oluşturduğu kompleksin enzim ve doku hasarına karşı organizmayı koruduğu bilinmektedir [Sharma ve ark., 2007b].

GPx tetramer yapıda, sitozolde yerleşik ve selenyum bağımlı bir selenoproteindir. Selenyum eksikliği enzim yetersizliğine neden olur. Enzimin substratı indirgenmiş glutatyonudur ve bu yüzden enzim dolaylı olarak bir flavoprotein olan glutatyon redüktaza ve hücrel NADPH konsantrasyonlarına bağlıdır. Glutatyon peroksidaz aktivitesi peroksitler tarafından oluşturulan oksidatif stresin engellenmesi için gereklidir [Szaleczky ve ark., 1999; Branco ve ark., 2012]. Rao ve Chhunchha, civa klorid ile muamele ettikleri ratların tiroid dokusunda GPx aktivitesinin önemli derecede azaldığını belirtmişlerdir [Rao ve Chhunchha, 2010]. Başka bir çalışmada civa maruziyeti sonrasında ratların beyin ve böbreklerinde GPx aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir [Goering ve ark., 2002]. Bu tez çalışmasında 4 hafta boyunca ratlara civa klorid ile muamele edilmiş, muamele süresinin sonunda civa klorid uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında civa klorid uygulanan grupta GPx aktivitesinde kontrole göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

GST, detoksifikasyon özelliğine sahip antioksidan enzimlerden biridir [Mansour ve Mossa, 2009]. Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol oynar [Aydın ve ark., 2001]. Kadmiyumla yapılan bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kadmiyum uygulanan ratların böbrek GST aktivitelerinde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir [Renugadevi ve Prabu, 2010]. Bu tez çalışmasında ratlara 4 hafta boyunca civa klorid ile muamele edilmiş, muamele süresinin sonunda civa klorid uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında civa klorid uygulanan grupta GST aktivitesinde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

MDA çoklu doymamış yağ asitlerinin en önemli peroksidasyon ürünüdür ve artmış olan MDA lipid peroksidasyonun önemli bir indikatörüdür [Kalender ve ark., 2005b]. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini

değiştirir [Akkuş, 1995]. Mahbood ve ark., yaptıkları çalışma sonucunda civa klordin ratların böbrek, testis ve epididimislerinde MDA seviyesinde artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir [Mahbood ve ark., 2001]. Boujbiha ve ark., civa klorid ile muamele ettikleri ratların testislerinde MDA seviyesiyesinde artış tespit etmişlerdir [Boujbiha ve ark., 2009]. Yapılan bu tez çalışmasında 4. haftanın sonunda civa klorid uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında civa klorid muameli grupta bulunan ratların akciğer dokularında MDA düzeyinde anlamlı bir artışın meydana geldiği gözlenmiştir.

Civa klorid ratlarda nefrotoksik [Agarwal ve ark., 2010a], hepatotoksik [Sharma ve ark., 2009], nörotoksik [Bernard ve ark., 2001], kardiyotoksik [Virtanen ve ark., 2007] ve genotoksik [El-Shenawy ve Hassan, 2008] etkilere sahip bir ağır metaldir. Civa akciğerlerde de toksik etkiler oluşturabilmektedir. Metil civa klordin ratların akciğerlerinde fibrozise [Lu ve ark., 2010], alveol çapında azalmaya ve alveol duvarında kalınlaşmaya [Das ve ark., 1997] sebep olduğu bildirilmiştir. Civa buharına maruz kalmış farelerin akciğerlerinin nekroskopik incelemeleri sonucunda alveollerde tıkanma, atelektazis ve orta dereceli hemoraji görüldüğü bildirilmiştir [Yoshida ve ark., 1999]. Yapılan bir çalışma kadmiyumun akciğerlerde ödem, hemoraji ve inflamasyona sebep olduğunu göstermektedir [Cross ve ark., 1979]. Bu tez çalışmasında 4 hafta boyunca oral yoldan ratlara civa klorid verilmiş ve bu ağır metalin akciğer dokusu üzerine etkileri incelenmiştir. Işık mikroskobu incelemeleri sonucunda civa klorid uygulanan ratların akciğerlerinde amfizem, ödem, hemoraji, fibrozis, interalveolar septumda kalınlaşma, bronşiyol ve alveol epitelinde dejenerasyon, makrofaj artışı ve madde birikimi görülmüştür. Bu patolojik bulgular lipid peroksidasyon ürünü olan MDA miktarındaki ve antioksidan enzim seviyelerindeki değişikliklerle paralellik göstermektedir.

Bu tez çalışmasında E vitamini ve sodyum selenitin, civa klordin akciğer dokusu üzerinde neden olduğu toksik etkiye karşı koruyucu etkileri incelenmiştir.

Vitamin E hidroperoksit oluşumunu yok ederek membran lipitlerini oksidatif hasara karşı korur. Vitamin E selenyumla birlikte hareket eder ve peroksitleri yok ederek

membran lipitlerini ve yağ içeren organelleri korur. Böylece oksidatif stres azaltılarak membran bütünlüğü sağlanmış olur [Gupta ve ark., 2005]. Ağır metallerin böbrek ve testislerde oluşturduğu oksidatif hasarın vitamin E tarafından ortadan kaldırıldığı bildirilmiştir [Al-Attar, 2011]. Yapılan bir çalışmada ratların karaciğer ve kadmiyum tarafından oluşturulan oksidatif stresin etkilerinin vitamin E uygulamasıyla hafifletildiği bildirilmiştir [Nemmiche ve ark., 2007]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda yapılan incelemede antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve vitamin E grubu arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Vitamin E+civa klorid muameleli grupta antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA seviyelerine bakıldığında SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde civa klorid uygulanan gruba göre istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenirken, MDA seviyesinde ise civa klorid muameleli gruba göre anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. Histopatolojik olarak civa klorid grubu ve vitamin E+civa klorid grubu karşılaştırıldığında vitamin E + civa klorid uygulanan grupta daha az patolojik değişim gözlenmiştir.

Selenyumun az miktarının gerekli olduğu bilinirken, fazla miktarı toksik olabilir. İnsanlar ve hayvanlar selenyuma selenoproteinler olarak bilinen selenyum bağımlı enzimlerin fonksiyonu için ihtiyaç duyarlar [El-Shenawy ve Hassan, 2008]. Yapılan çalışmalar selenyumun civa toksisitesine karşı koruyucu rolü olduğunu göstermektedir [El-Demerdash, 2001; Su ve ark., 2008]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda yapılan incelemelerde antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve sodyum selenit grubu arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Sodyum selenit+civa klorid muameleli grupta antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA seviyelerine bakıldığında, SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde civa klorid uygulanan gruba göre istatistiksel olarak önemli bir artış, MDA seviyesinde ise civa klorid muameleli gruba göre anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. Histopatolojik olarak civa klorid grubu ile sodyum selenit+civa klorid grubu karşılaştırıldığında sodyum selenit+civa klorid uygulanan grupta daha az histopatolojik bulguya rastlanmıştır.

Singh ve ark., yaptıkları çalışmada vitamin E ve selenyumun humoral immün cevabın artmasında sinerjistik etki gösterdiklerini bildirmişlerdir [Singh ve ark., 2006]. Selenyumun vitamin E ile birlikte alındığında sinerjistik etki gösterip daha etkili olduğu bilinmektedir [Navarro-Alarcon ve Lopez-Martinez, 2000]. Kadmiyumun ratların böbrek dokusunda sebep olduğu toksik etkilerin azaltılmasında vitamin E+selenyum kombinasyonun etkili olduğu bildirilmiştir [Karabulut-Bulan ve ark., 2008]. Bu tez çalışmasında 4 haftalık uygulama süresinin sonunda yapılan incelemede antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve sodyum selenit+vitamin E grubu arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Sodyum selenit+vitamin E+civa klorid muameli grupta antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA seviyelerine bakıldığında bu grupta SOD, CAT, GPx ve GST aktivitelerinde civa klorid uygulanan gruba göre istatistiksel olarak önemli bir artış, MDA seviyesinde ise civa klorid muameli gruba göre anlamlı bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. Histopatolojik olarak civa klorid grubu ve sodyum selenit+vitamin E+civa klorid grubu karşılaştırıldığında sodyum selenit+vitamin E+civa klorid birlikte uygulanan grupta daha az patolojik değişim gözlenmiştir.

Bu çalışmada gözlenen akciğer dokusundaki hasarın civanın oluşturduğu artan serbest radikal miktarı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında 4 hafta süresince ratlara 1 mg/kg vücut ağırlığı civa klorid uygulanmıştır. Civa klorid ratların akciğerlerinde toksik etkiye neden olmuş, oluşan bu toksisite üzerine enzimatik olmayan antioksidanlar olan E vitamini ve sodyum selenitin tam olarak olmasa da koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle içeriğinde civa bulunan maddelerin kullanımından kaçınılmalı ve civaya alternatif maddelerin kullanımına yönelilmeli, endüstriyel olarak civa kontaminasyonunu engellemek için gerekli önlemler alınmalı, amalgam dolgular ve civalı aşıların kullanımından kaçınılmalı, mesleki maruziyetten korunmak için her türlü güvenlik önlemleri alınmalı, evde bulunan civalı termometreler özellikle çocukların ulaşamayacağı yerde saklanmalı ve civa zehirlenmesi durumunda ALO ZEHİR HATTI 114 aranmalı ve hastane ortamında uygun şelat ajanları kullanılarak müdahale edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Acharya, U. R., Mishra, M., Patro, J., Panda, M.K., “Effect of vitamins C and E on spermatogenesis in mice exposed to cadmium”, *Reproductive Toxicology*, 25 :84-88 (2008).
- Aebi, H., “Catalase in vitro”, *Methods in Enzymology*, 105: 121-126 (1984).
- Agarwal, R., Goel, S.K., Behari, R.J., “Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury”, *Journal of Applied Toxicology*, 30: 457-468 (2010a).
- Agarwal, R., Goel, S.K., Chandra, R., Behari, R.J., “Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29: 70-78 (2010b).
- Akcan, A.B., Dursun, O., “Civa zehirlenmeleri”, *Güncel Pediatri*, 6: 72-5 (2008).
- Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları*, Konya, 33-42 (1995).
- Al-Attar, A.M., “Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice”, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18: 63-72 (2011).
- Altan, N., Dinçel, A.S., Koca, C., “Diabetes mellitus ve oksidatif stres”, *Türk Biyokimya Dergisi*, 31 (2): 51-56 (2006).
- Altındağ, Z.Z., Baydar, T., Engin, A.B., Şahin, G., “Effects of the metals on dihydropteridine reductase activity”, *Toxicology in Vitro*, 17(5-6): 533-537 (2003).
- Asano, S., Eto, K., Kurisaki, E., Gunji, H., Hiraiwa, K., Sato, M., Sato, H., Hasuike, M., Hagiwara, N., and Wakasa, H., “Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning”, *Pathology International*, 50, 169–174 (2000).
- Aslan, A., “Eldivenlik mamul derilerin ağır metal içeriklerinin belirlenmesi”, *Hayvansal Üretim*, 52(1): 44-48 (2011).
- Augusti, P.R., Conterato, G.M.M., Somacal, S., Sobieski, R., Spohr, P.R., Torres, J.V., Charao, M.F., Moro, A.M., Rocha, M.P., Garcia, S.C., Emanuelli, T., “Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 46: 212-219 (2008).
- Aydın, A., Sayal, A., Işimer, M., “Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi”, *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi*, Ankara, 20: 38-53 (2001).

Aydođdu, N., Erbař, H., Kaymak, K., “Taurin, Melatonin ve N-Asetilsisteinin kadmiyuma bağlı akciğer hasarındaki antioksidan etkileri”, *Trakya Universitesi Tıp Fakóltesi Dergisi*, 24 (1): 43-48 (2007).

Bakar, C., Baba, A., “Metaller ve insan sağlığı: Yirminci yúzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu”, *I.Tıbbi Jeoloji Çalıştayı*, Ürgüp Bld., Kúltür Merkezi, Nevşehir, 163-185 (2009).

Barim, O., Karatepe, M., “The effects of pollution on the vitamins A, E, C, b-carotene content and oxidative stress of the fresh water cray fish, *Astacus leptodactylus*”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73: 138-142 (2010).

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

Ben-Ozer, E.Y., Rosenspire, A.J. , McCabe, Jr. M.J. , Worth, R.G. , Kindzelskii, A.L. , Warra, N.S., Petty, H.R., “Mercuric chloride damages cellular DNA by a non-apoptotic mechanism”, *Mutation Research*, 470: 19-27 (2000).

Benzer, F., Temizer Ozan, S., “Fasciola hepatica ile enfekte koyunlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzimler ve nitrik oksit düzeyleri”, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 27: 657-661 (2003).

Bernard, S., Enayati, A., Redwood, L., Roger, H., Binstock, T., “Autism: a novel form of mercury poisoning”, *Medical Hypotheses*, 56(4): 462-471 (2001).

Bernhoft, A.R., “Mercury toxicity and treatment: A Review of the literature”, *Journal of Environmental and Public Health*, 1-10 (2012).

Beyrouy, P., Chan, H.M., “ Co-consumption of selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats”, *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 49-58 (2006).

Biswas, S., Talukder, G., Sharma, A., “Prevention of cytotoxic effects of arsenic by short-term dietary supplementation with selenium in mice in vivo”, *Mutation Research*, 441 :55-160 (1999).

Biswas, S.K., Rahman, I., “Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: The role of glutathione”, *Molecular Aspects of Medicine*, 30 :60-76, (2009).

Boujbiha, M.A., Hamden, K., Guerhazi, F., Bouslama, A., Omezzine, A., Kammoun, A., El Feki, A., “Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: Association with oxidative stress”, *Reproductive Toxicology*, 28: 81-89 (2009).

Bozcaarmutlu, A., Arinç, E., “Effect of mercury, cadmium, nickel, chromium and zinc on kinetic properties of NADPH-cytochrome P450 reductase purified from leaping mullet (*Liza saliens*)”, *Toxicology in Vitro*, 21: 408-416 (2007).

Branco, V., Canário, J., Lu, J., Holmgren, A., Carvalho, C., “Mercury and selenium interaction in vivo: Effects on thioredoxin reductase and glutathione peroxidase”, *Free Radical Biology & Medicine*, 52 :781-793 (2012).

Canbay, E., Çelik, K., Dökmetaş, S., Karadayı, K., Turan, M., Kelestemur, F., Sen, M., “Tiroid kanserli hastalarda değişen antioksidan enzim aktivitesi ve lipid peroksidasyonu”, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 25 (4): 151-156 (2003).

Canpolat, Ö., Çalta, M., “Keban Baraj Gölü’nden (Elazığ) yakalanan *Acanthobrama Marmid* (Heckel,1843) de bazı ağır metal düzeylerinin belirlenmesi”, *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 13 (2): 263-268 (2001).

Castranova, V., Bowman, L., Reasor, M.J., Miles, P.R.,” Effects of heavy metal ions on selected oxidative metabolic processes in rat alveolar macrophages”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 53, 14-23 (1980).

Cemek, M., Büyükokuroğlu M.E., Büyükben, A., Aymelek F, Özcan, L., “Effects of vitamin E and selenium on tissue bio-element status in organophosphate toxicity of rats”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 98 :9-18 (2010).

Clifton, J.C., “Mercury exposure and public health”, *Pediatric Clinics of North America* , 54: 237-269 (2007).

Cross, C.E., Omaye, S.T., Rifas, D.C., Hasegawa, G.K., Reddy, K.A., “ Biochemical effects of intratracheal instillation of cadmium chloride on rat lung”, *Biochemical Pharmacology*, 28(3): 381-388 (1979).

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

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

Çolakoğlu, N., Kükner, A., Ozan, E., Kara, H., Koyutürk, L., Kuloğlu, T., “Sıçan testis dokusunda kadmiyum klorid’ün oluşturduğu yapısal değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine metallothionein’nin etkileri: Elektron mikroskopik çalışma”, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 25 (1): 05-09 (2011).

Danschler, G., Horsted-Bindslev, P., Rungby, J., “Traces of mercury in organs from primates with amalgam fillings”, *Experimental and Molecular Pathology*, 52, 291-299 (1990).

Das, R.M., Ahmed, M.K., Oulton, M.R., Mantsch, H.H., Tsubai, T., Scott, J.E., "Methylmercury-induced alterations in lung and pulmonary surfactant properties of adult mice", *Chemistry and Physics of Lipids*, 89 :107-117 (1997).

De Rosis, F., Anastasio, S.P., Selvaggi, L., Beltrame, A., Moriani, G., "Female reproductive health in two lamp factories: effects of exposure to inorganic mercury vapour and stress factors", *British Journal of Industrial Medicine*, 42(7):488-494 (1985).

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

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

El-Demerdash, F.M., "Effects of selenium and mercury on the enzymatic activities and lipid peroxidation in brain, liver, and blood of rats", *Journal of Environmental Science and Health*, 36(4):489-499 (2001).

El-Neweshy M.S., El-Sayed, Y.S., "Influence of vitamin C supplementation on lead-induced histopathological alterations in male rats", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63: 221-227 (2011).

El-Sharaky, A.S., Newairy, A.A., Badreldeen, M.M., Eweda, S.M., Sheweita, S.A., "Protective role of selenium against renal toxicity induced by cadmium in rats", *Toxicology*, 235: 185-193 (2007).

El-Shenawy, S.M.A., Hassan, N.S., "Comparative evaluation of protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by mercury chloride in the rats", *Pharmacological Reports*, 60: 199-208 (2008).

Farina, M., Soares, F.A., Feoli, A., Roehring, C., Brusque, A.M., Rotta, L., Perry, M.L., Souza, D.O., Rocha, J.B. T., "In vitro effects of selenite and mercuric chloride on liver thiobarbituric acid-reactive substances and non-protein thiols from rats: influences of dietary cholesterol and polyunsaturated and saturated fatty acids", *Nutrition*, 19: 531-535 (2003).

Fidan, H., Sahin, O., Ela, Y., Kilbas, A., Bas, O., Yavuz, Y., Sahin, D.A., Altuntas, I., "Influence of different atropine therapy strategies on fenthion-induced organ dysfunction in rats", *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 100(5): 308-315 (2007).

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

Galbreath, K.C., Zygarlicke, C.J., “Mercury transformations in coal combustion flue gas”, *Fuel Processing Technology*, 65(66): 289-310 (2000).

Geier, D.A., Geier, M.R., “A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis”, *Medical Science Monitor*, 11(4): 160-170 (2005).

Goering, P.L., Morgan, D.L., Ali, S.F., “Effects of mercury vapor inhalation on reactive oxygen species and antioxidant enzymes in rat brain and kidney are minimal”, *Journal of Applied Toxicology*, 22, 167-172 (2002).

Goldberg, N.B., Goldberg, A.F., Gergans, G.A., Loga, S., Taschini, P., Molnar, Z.V., “A rabbit lung model for testing reaction to inhaled dental restorative particles”, *Chest*, 101: 829-832 (1992).

Golpon, H.A., Püchner, A., Barth, P., Welte, T., Wichert, P.V., Feddersen, C.O., “Nitric oxide-dependent vasorelaxation and endothelial cell damage caused by mercury chloride”, *Toxicology*, 192: 179-188 (2003).

Goyer, R.A., Clarkson, T.W., Toxic effects of metals. In: Klaassen, C.D. (Ed.), Casarett & Doull’s Toxicology. The Basic Science of Poisons., *McGraw-Hill*, USA, 811–867 (2001) .

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

Gupta, S., Kumar Gupta, H., Soni, J., “Effect of Vitamin E and selenium supplementation on concentrations of plasma cortisol and erythrocyte lipid peroxides and the incidence of retained fetal membranes in crossbred dairy cattle”, *Theriogenology*, 64 :1273-1286 (2005).

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

Güven, A., Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Timur, S., “Metallerin çevresel etkileri- III” , *İstanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü Metalurji Dergisi*, 138:64-71 (2004).

Habig, W.H., Pabst, M.J., Jakoby, W.B., “Glutathione-S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation”, *Journal of Biological Chemistry*, 249: 7130-7139 (1974).

Hanafy S., Soltan M.E., “Effect of vitamin E pretreatment on subacute toxicity of mixture of Co, Pb and Hg nitrate-induced nephrotoxicity in rats”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 17: 159-167 (2004).

Hansen, J.M., Zhang, H., Hones, D.P., “Differential oxidation of thioredoxin-1, thioredoxin-2, and glutathione by metal ions”, *Free Radical Biology and Medicine*, 40, 138-145, (2006).

Hart, B.A., Lee, C-H., Shukla, G.S., Shukla, A., Osier, M., Eneman, J.D., Chiu, J-F., “Characterization of cadmium-induced apoptosis in rat lung epithelial cells: Evidence for the participation of oxidant stress”, *Toxicology*, 133:43-58 (1999).

Heath, J.C., Abdelmageed, Y., Braden, T.D., Nichols, A.C., Steffy, D.A., “The effects of chronic mercuric chloride ingestion in female Sprague–Dawley rats on fertility and reproduction”, *Food and Chemical Toxicology*, 47(7): 1600-1605 (2009).

Hoffman, R.S., Nelson, L.S., Howland, M.A., Lewin, N.A., Flomenbaum, N.E., Godfrank, L.R., “Goldfrank’ in toksikolojik aciller el kitabı”, *Adana Nobel Kitabevi*, 1, Dr. Salim Satar , (2008).

Houston, M.C., “Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke”, *The Journal of Clinical Hypertension*, 13 (8): 621-627 (2011).

Hsu, P., Liu, M., Hsu, C., Chen, L., Guo, Y.L., “Effects of vitamin E and/or C on reactive oxygen species-related lead toxicity in the rat sperm”, *Toxicology* , 128 169-179 (1998).

Hussain, S., Rodgers, D.A., Duhart, H.M., Ali, S.F., “Mercuric chloride-induced reactive oxygen species and its effect on antioxidant enzymes in different regions of rat brain”, *Journal of Environmental Science and Health*, B32(3), 395-409 (1997).

Isik, I., Celik., I., “Acute effects of methyl parathion and diazinon as inducers for oxidative stress on certain biomarkers in various tissues of rainbowtrout (*Oncorhynchus mykiss*)”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 92: 38-42 (2008).

Jabeen, F., Chaudhry, A.S., “Effects of Cadmium Chloride and Sodyum Selenit Alone or in Combination on the Liver of Male Sprague–Dawley Rats Assessed by Different Assays”, *Biological Trace Element Research*, 143:1077-1090 (2011).

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

Jihen, E.H., Imed, M., Fatima, H., Abdelhamid, K., “Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver and kidney of the rat: Histology and Cd accumulation”, *Food and Chemical Toxicology*, 46, 3522-3527, (2008).

Jihen, E.H., Imed, M., Fatima, H., Abdelhamid, K., “Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver of the rat: Effects on the oxidative stres”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72: 1559-1564 (2009).

Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., Timur, S., “Metallerin çevresel etkileri-I”, *İstanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Müh. Bölümü Metalurji Dergisi*, 136:47-53 (2003).

Kakela, R., Kakela, A., Hyvarinen, H., “Effects of nickel chloride on reproduction of the rat and possible antagonistic role of selenium”, *Comparative Biochemistry and Physiology*, 123 :27-37 (1999).

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

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

Kalender, Y., Uzunhisarcıklı, M., Ogutcu, A., Açıkgöz, F., Kalender, S., “Effects of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats: The protective role of Vitamin E”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22: 46-51 (2006).

Kalender, S., Ogutcu, A., Uzunhisarcıklı, M., Durak, D., Ulusoy, Y. And Kalender, Y., “Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes”, *Toxicology*, 211: 197-206 (2005a).

Kalender, Y., Yel, M., Kalender, S., “Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats The effects of vitamin E and catechin”, *Toxicology*, 209: 39-45 (2005b).

Karabulut Bulan, O., Bolkent, S., Yanardag, R., Bilgin Sokmen, B., “The role of vitamin C, vitamin E, and selenium on cadmium-induced renal toxicity of rats”, *Drug and Chemical Toxicology*, 31(4): 413-426 (2008).

Karaoz, E, Gultekin, F, Akdogan, M, Oncu, M, Gokcimen, A. “Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats”, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 54(2):97-108 (2002).

Kaur, R., Sandhu, H.S., “*In vivo* changes in antioxidant system and protective role of selenium in chlorpyrifos-induced subchronic toxicity in *bubalus bubalis*”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26 ,45-48 (2008).

Kavitha, A.V., Jagadeesan, G., “Role of *Tribulus terrestris* (Linn.) (Zygophyllacea) against mercuric chloride induced nephrotoxicity in mice, *Mus musculus* (Linn.)”, *Journal of Environmental Biology*, 27(2) :397-400 (2006).

Kayhan, F E., Muslu, M.N., Koç-Deniz, N., “Bazı ağır metallerin sucul organizmalar üzerinde yarattığı stres ve biyolojik yanıtlar”, *Journal of Fisheries Sciences*, 3(2): 153-162 (2009).

Kayhan, F.E., “Su Ürünlerinde Kadmiyumun Biyobirikimi ve Toksisitesi”, *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 23 (1-2): 215-220 (2006).

Keskes-Ammar, L.,Feki-Chakroun, N.,Rebai, T.,Sahnoun, Z.,Ghozzi, H.,Hammami, S.,Zghal, K.,Fki, H.,Damak, J.,Bahloul, A., “Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men”, *Archives of Andrology*, 49 (2): 83-94 (2003).

Kılçksız, S., Demirel, C., “Oksidatif stres, radyasyona bağlı hasar ve radyokoruyucu olarak N-asetil-sistein’in potansiyel rolü”, *Türk Onkoloji Dergisi*, 23(4):200-207 (2008).

Kim, S.H., Sharma, R.P., “Mercury-induced apoptosis and necrosis in murine macrophages: Role of calcium-induced reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase signaling”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196: 47-57 (2004).

Kleinschuster, S.J., Yoneyama, M., Sharma, R.P., “A cell agregation model fort he protective effect of selenium and vitamin E on methylmercury toxicity”, *Toxicology*, 26:1-9 (1983).

Koca, N., Karadeniz, F., “Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri”, *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16: 32-37 (2003).

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

Kumagai, Y., Mizukado, S., Nagafune, J., Shinyashiki, M., Homma-Takeda, S., Shimojo, N., “Post-transcriptional elevation of mouse brain Mn-SOD protein by mercuric chloride”, *Brain Research*, 769: 178-182 (1997).

Küçükeşmen, Ç., “Dental amalgamın insan organizması üzerindeki etkileri”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*,14(3): 52-61 (2007).

Landis, M.S., Stevens, R.K., Schaedlich, F., Prestbo, E.M., “Development and characterization of an annular denuder methodology fort he measurement of divalent inorganic reactive gaseous mercury in ambient air”, *Environmental Science Thecnology*, 36, 3000-3009 (2002)

- Lag, M., Westly, S., Lerstad, T., Bjornsrud, C., Refsnes, M., Schwarze, P.E., "Cadmium-induced apoptosis of primary epithelial lung cells: involvement of Bax and p53, but not of oxidative stress", *Cell Biology and Toxicology*, 18 : 29–42 (2002).
- Lee, S., Mian, Md.F., Lee, H., Kang, C., Kim, J., Ryu, S.H., Suh, P., Kim, E., "Thimerosal induces oxidative stress in HeLa S epithelial cells", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22 :194–199 (2006)
- Lim, H.E., Shim, J.J., Lee, S.Y., Lee, S.H., Kang, S.Y., Jo, J.Y., In, K.H., Kim, H.Y., Yoo, S.H., Kang, K.H., "Mercury inhalation poisoning and acute lung injury", *The Korean Journal of Internal Medicine*, 13(2): 127-130 (1998).
- Livardjani, F., Ledig, M., Kopp, P., Dahlet, M., Leroy, M., Jaeger, A., "Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: effect of N-acetylcysteine treatment", *Toxicology*, 66(3): 289-295, (1991).
- Loftenius, A., Ekstrand, J., Möller, E., "In vitro effects of mercuric chloride (HgCl₂) on human mononuclear cells", *Clinical and Experimental Immunology*, 110: 418-422 (1997).
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J., "Protein measurement with the Folin phenol reagent", *Journal of Biological Chemistry*, 19: 265 (1951).
- Lu, S., Wang, H., Guo, J., "Magnetic response of heavy metals pollution in urban soils: magnetic proxy parameters as an indicator of heavy metals pollution", *19th World Congress of Soil Science, Brisbane, Australia*, 32-35, (2010).
- Mahboob, M., Shireen, KF., Atkinson, A., Khan, A.T., "Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in different organs of mice exposed to low level of mercury", *Journal of Environmental Science and Health*, 36(5): 687-697 (2001).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc", *Pesticide Biochemistry Physiology*, 93: 34-39 (2009).
- Marklund, S., Marklund, G., "Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase", *European Journal of Biochemistry*, 47: 469-474 (1974).
- Mercan, U., "Toksikolojide serbest radikallerin önemi", *Yüzüncü yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15: 91-96 (2004).
- Minaii, B., Z. Towfighi, K. Soltaninejad and M. Abdollahi., "Toxicity of lead acetate on rabbit arteries: A histological Evaluation", *Biomedical Research*, 13: 125-128, (2002).

Mohamed, M.K., Burbacher, T.M., Mottet, M.K., "Effects of methyl mercury on testicular functions in *Macaca fascicularis* monkey", *Pharmacology and Toxicology*, 60, 29-36 (1987).

Morales, A.I., Vicente-Sanchez, C., Santiago Sandoval, J.M., Egido, J., Mayoral, P., Arevalo, M.A., Fernandez-Tagarro, M., Lopez-Novoa, J.M., Perez-Barriocanal, F., "Protective effect of quercetin on experimental chronic cadmium nephrotoxicity in rats is based on its antioxidant properties", *Food and Chemical Toxicology*, 44 : 2092-2100 (2006).

Moreira-Rodrigues, M., Henriques-Coelho, T., Moura, C., Vasques-Novoa, F., Sampaio-Maia, B., Pestana M., Leite-Moreira A.F., "Cardiac dysfunction in HgCl₂-induced nephrotic syndrome", *Experimental Biology and Medicine*, 235: 392-400 (2010).

Morimoto, K., Iijima, S., Koizumi, A., "Selenite prevents the induction of sister-chromatid exchanges by methyl mercury and mercuric chloride in human whole-blood cultures. *Mutation Research*, 102 :183-192 (1982).

Mustacich, D.J., Bruno, R.S., Traber, M.G., "Vitamin E", *Vitamins and Hormones*, 76: 1-21 (2007).

Navarro-Alarcon, M., Lopez -Martinez, M.C., "Essentiality of selenium in the human body: Relationship with different diseases", *The Science of the Total Environment*, 249: 347-371 (2000).

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

Nemmiche, S., Chabane-Sari, D., Guiraud, P., "Role of α -tocopherol in cadmium-induced oxidative stress in Wistar rat's blood, liver and brain", *Chemico-Biological Interactions*, 170: 221-230 (2007).

Nicolaidou, E., Katsambas, A.D., "Vitamins A, B, C, D, E, F, trace elements and heavy metals: unapproved uses or indications", *Clinics in Dermatology*, 18:87-94, (2000).

Nielsen, J.B., Andersen, H.R, Andersen, O., Starklint, H., "Dose and time relations in Hg⁺⁺-induced tubular necrosis and regeneration", *Environmental Health Perspectives*, 102(3): 317-320 (1994).

Nordberg, J., Arner, E.S.J., "Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system", *Free Radical Biology and Medicine*, 31: 1287-1312 (2001).

Ogutcu, A., Suludere, Z., Kalender, Y., “Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26 :355-361 (2008)

Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Kalender, S., Durak, D., Bayrakdar, F., And Kalender, Y., “The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E”, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 86 (2): 93-98 (2006).

Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., “Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction” *Analytical Biochemistry*, 95: 351-358 (1979).

Okcu, M., Tozlu, E., Kumlay, A.M., Pehlivan, M., “Ağır metallerin bitkiler üzerine etkileri”, *Alinteri*, 17 (B) :14-26, (2009).

Orisakwe, O.E, Afonne, O.J., Nwobodo, E., Asomugha, L., Dioka, C.E., “Low-dose mercury induces testicular damage protected by zinc in mice” *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 95: 92-96, (2001)

Özdemir, S., Dursun, Ş., “Testis dokusunda kurşun toksisitesi ve eser element ilişkisi üzerine selenyum ve kateşinin rolü”, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 38: 95-98 (2007).

Öztürk, G., Karahan, İ., Yılmaz, F., Güler, O., “Ratlarda parenteral akut arsenik toksikasyonunun karaciğer ve böbrekler üzerine etkisi”, *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 13 (3): 277-282 (1999).

Paglia, D.E., Valentine, W.N., “Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase”, *Journal of Laboratory Medicine*, 70: 158–165 (1967).

Pal, M., Ghosh, M., “Studies on comparative efficacy of a-linolenic acid and a-eleostearic acid on prevention of organic mercury-induced oxidative stress in kidney and liver of rat”, *Food and Chemical Toxicolog*, 50,1066-1072 (2012)

Parizek, J., Ostadalova, I., “The protective effect of small amounts of selenite in sublimate intoxication”, *Experientia*, 23:142 (1967).

Park, E.J, Park, K., “Induction of reactive oxygen species and apoptosis in BEAS-2B cells by mercuric chloride”, *Toxicology in Vitro*, 21: 789- 794 (2007).

Parks, E., Traber, M.G., “Mechanisms of vitamin E regulation: research over the past decade and focus on the future”, *Antioxidants and Redox Signaling*, 2: 405-12 (2000).

Periyakaruppan, A., Kumar, F., Sarkar, S., Sharma, C.S., Ramesh, G.T., ”Uranium induces oxidative stress in lung epithelial cells”, *Archives of Toxicology*, 81(6):389-395 (2007).

Piccoli, C., D'Aprile, A., Scrima, R., Ambrosi, L., Zefferino, R., Capitanio, N., "Subcytotoxic mercury chloride inhibits gap junction intercellular communication by a redox- and phosphorylation-mediated mechanism", *Free Radical Biology & Medicine*, 52 :916-927 (2012).

Prabu, S.B., Shagirtha, K., Renugadevi, J., "Quercetin in combination with vitamins (C and E) improve oxidative stress and hepatic injury in cadmium intoxicated rats", *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 1 :1-7, (2011).

Pryor, W.A., "Vitamin E and Heart disease: basic science to clinical intervention trial", *Free Radical Biology and Medicine*, 28: 141-164 (2000).

Rabideau, C.L., "Pesticide Mixtures Induce Immunotoxicity: Potentiation of Apoptosis and Oxidative Stress", Master of Science, *Blacksburg Virginia*, 18-21 (2001).

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

Rao, M.V., "Histophysiological changes of sex organs in methyl mercury intoxicated mice", *Endocrinologia Experimentalis*, 23, 60-65 (1989).

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

Rao, M.V., Chinoy, N.J., Suthar, M.B., Rajvanshi, M.I., "Role of ascorbic acid on mercuric chloride-induced genotoxicity in human blood cultures", *Toxicology in Vitro*, 15: 649-654 (2001)

Rao, M.V., Gangadharan, B., "Antioxidative potential of melatonin against mercury induced intoxication in spermatozoa in vitro", *Toxicology in Vitro*, 22: 935-942 (2008).

Rao, V.M., Sharma, N.S.P., "Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice. *Reproductive Toxicology*, 15(6):705-12 (2001).

Rayman, M.P., "The importance of selenium to human health", *Lancet*, 356: 233-41 (2000).

Reddy, K.A., Omaye, S.T., Hasegawa, G.K., Cross, C.E., "Enhanced lung toxicity of intratracheally instilled cadmium chloride in selenium-deficient rats", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 43(2): 249-257 (1978).

Reichl, F.X., Walther, U.I., Durner, J., Kehe, K., Hickel, R., Kunzelmann, K.H., Spahl, W., Hume, W.R., Benschop, H., Forth, W., "Cytotoxicity of dental composite components and mercury compounds in lung cells", *Dental Materials*, 17: 95-101 (2001).

Reiter, R.J., "Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin", *Progress in Neurobiology*, 56: 359-384 (1998).

Renugadevi, J., Prabu, S.M., "Quercetin protects against oxidative stress-related renal dysfunction by cadmium in rats", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62, 471-481 (2010).

Reshma Anjum, M., Sainath, S.B., Suneetha, Y., Sreenivasula Reddy, P., "Lead acetate induced reproductive and paternal mediated developmental toxicity in rats", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74 :793-799 (2011).

Rhee, H.M, Choi, B.H., "Hemodynamic and electrophysiological effects of mercury in intact anesthetized rabbits and isolated perfused hearts", *Experimental and Molecular Pathology*, 50: 281-290 (1989).

Richardson, G.M., Wilson, R., Allard, D., Purtill, C., Douma, S., Gravière, J., "Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000", *Science of the Total Environment*, 409: 4257-4268 (2011).

Rozgaj, R., Kasuba, V., Blanusa, M., "Mercury chloride genotoxicity in rats following oral exposure, evaluated by comet assay and micronucleus test", *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 56: 9-15 (2005).

Sartori, C., Matthay, M.A., "Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights", *European Respiratory Journal*, 20: 1299-1313 (2002).

Shaikh, Z.A., Vu, T.T., Zaman, K., "Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 154, 256-263 (1999).

Sharma, A., Sharma, M.K., Kumar, M., "Modulatory role of *Emblica officinalis* fruit extract against arsenic induced oxidative stress in Swiss albino mice" *Chemico-Biological Interactions*, 180: 20-30 (2009).

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

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

Sikorski, R., Juskiewicz, T., Paszkowski, T., Szprengier-Juskiewicz, T., "Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury", *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 59(6): 227-233 (1985).

Singh, H., Sodhi, S., Kaur, R., "Effects of dietary supplements of selenium, vitamin E or combinations of the two on antibody responses of broilers", *British Poultry Science*, 47 (6): 714-719 (2006).

Singh, N., Kumar, D., Lal K., Raisuddin S., Sahu, A.P., "Adverse health effects due to arsenic exposure: Modification by dietary supplementation of jaggery in mice", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 242: 247-255 (2010).

Smart, R.C., Hodgson, E., "Respiratory Toxicology", Molecular and Biochemical Toxicology, *John Wiley & Sons*, 650-670 (2008).

Sodhi, S., Sharma, A., Brar, A.P.S., Brar, R.S., "Effect of a tocopherol and selenium on antioxidant status, lipid-peroxidation and hepatopathy induced by malathion in chicks", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 90: 82-86 (2008).

Stacchiotti, A., Morandini, F., Bettoni, F., Schena, I., Lavazza, A., Grigolato, P.G., Apostoli, P., Rezzani, R., Aleo, M.F., "Stress proteins and oxidative damage in a renal derived cell line exposed to inorganic mercury and lead", *Toxicology*, 264: 215-224 (2009).

Stajn, A., Zikic, R. V., Ognjanovic, B., Saicic, Z. S., Pavlovic, S. Z., Kostic, M. M. Petrovic, V. M., "Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defense system in rat kidneys", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 117(2), 167-172 (1997).

Su, L., Wang, M., Yin, S.T., Wang, H.L., Chen, L., Sun, L.G., Ruan, D.Y., "The interaction of selenium and mercury in the accumulations and oxidative stress of rat tissues", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 70 :483-489 (2008).

Szaleczky, E., Prechl, J., Fehér, J., Somogyi, A., "Alterations in enzymatic antioxidant defence in diabetes mellitus - a rational approach", *Postgraduate Medical Journal*, 75: 13-17 (1999).

Şener, G., Sehirli, Ö., Tozan, A., Veliöğlu-Övünç, A., Gedik, N., Omurtag, G.Z., "Ginkgo biloba extract protects against mercury(II)-induced oxidative tissue damage in rats", *Food and Chemical Toxicology*, 45:43-550 (2007).

Tabassum, A., Bristow, R.G., Venkateswaran, V., "Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: A good thing?", *Cancer Treatment Reviews*, 36, 230-234 (2010).

Takahashi, Y., Kondo, K., Ishikawa, S., Uchihara, H., Fujino, H., Sawada, N., Miyoshi, T., Sakiyama, S., Izumi, K., Monden, Y., "Microscopic analysis of the chromium content in the chromium induced malignant and premalignant bronchial lesions of the rat", *Environmental Research*, 99: 267-272 (2005).

Takano, Y., Suzuki, T.T., Balis, J.U., Yuri, K., "Cytotoxicity of heavy metals on primary cultured alveolar type II cells", *Environmental Research*, 89: 138-145 (2002).

Thorlacius-Ussing, O., Moller-Madsen, B., Danscher, G., "Intracellular accumulation of mercury in the anterior pituitary of rats exposed to mercuric chloride", *Experimental and Molecular Pathology*, 42: 278-286 (1985).

Tran, D., Moody, A.J., Fisher, A.S., Foulkes, M.E., Jha, A.N., "Protective effects of selenium on mercury-induced DNA damage in mussel haemocytes", *Aquatic Toxicology*, 84 :11-18 (2007).

Tunçel, N., Aydın, S., Zeytinoğlu, M., "İnsan anatomisi ve fizyolojisi", *Anadolu Üniversitesi Yayını*, 177-196 (2006).

Ulusoy, E., Cinel, İ, Öztürk, B., Memiş, L., Memiş, A., Çetinkaya, M., "Diabetik ratlarda selenyumun spermatogenezi koruyucu etkisi", *Ankara Patoloji Bülteni*, 15 (1): 25-28, (1998).

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

Vaca, C.E., Wilhelm, J., Harms-Ringdahl, M., "Interactions of lipid peroxidation products with DNA: A review", *Mutation Research*, 195: 137-149 (1987).

Vachhrajani, K.D., Makhija, S., Chinoy, N.J., Chowdhury, A.R., "Structural and functional alterations in testis of rats after mercuric chloride treatment", *Journal of Reproductive Biology and Comparative Endocrinology*, 8, 97-104 (1988).

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, T.D.M., Mazur, M., Telse, J., "Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39: 44-84 (2007).

Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer", *Chemico-Biological Interactions*, 160: 1-40 (2006).

Verma, S., Kumar, R., Khadwal, A., Singhi, S., "Accidental inorganic mercury chloride poisoning in a 2-year old child, Indian", *Journal of Pediatrics*, 77: 1153-1155 (2010).

Virtanen, J.K., Rissanen, T.H., Voutilainen, S., Tuomainen, T.P., “Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases”, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18 :75-85, (2007).

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

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

Yaralıoğlu Gürgöze, S., Şahin, T., M., Durak, M.H., “Memelilerde ortalama yaşam süresi ve yaşlanma sürecinde serbest radikallerin rolü”, *İstanbul Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 33 (1): 43-49 (2007).

Yoshida, M., Satoh, M., Shimada, A., Yasutake, A., Sumi, Y., Tohyama, C., “Pulmonary toxicity caused by acute exposure to mercury vapor is enhanced in Metallothionein-Null-Mice”, *Life Sciences*, 64(20): 1861-1867 (1999).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı :TÜRK, Emine
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 22.04.1987 / Ankara
Telefon : 0 (312) 357 92 05
e-mail : turkeminee@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans:	Gazi Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü	2009
Lise:	Fatih Sultan Mehmet Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011- Halen	Amasya Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce