

**DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN RATLARDA KURŞUN
NİTRAT'IN NEFROTOKSİSİTESİ ÜZERİNE SODYUM SELENİT'İN
KORUYUCU ROLÜ**

Hatice BAŞ

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NİSAN 2014
ANKARA**

Hatice BAŞ tarafından hazırlanan “DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN RATLARDA KURŞUN NİTRAT’IN NEFROTOKSİSİTESİ ÜZERİNE SODYUM SELENİT’İN KORUYUCU ROLÜ” adlı bu tezin Doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Tez Danışmanı, Biyoloji Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Zekiye SULUDERE

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yusuf KALENDER

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. E. Arzu KOÇKAYA

Tıbbi Lab. Teknikleri, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Şule COŞKUN CEVHER

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Güldeniz SELMANOĞLU

Biyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 09/04/2014

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

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

Hatice BAŞ

**DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN RATLARDA KURŞUN
NİTRAT'IN NEFROTOKSİSİTESİ ÜZERİNE SODYUM SELENİT'İN
KORUYUCU ROLÜ
(Doktora Tezi)**

Hatice BAŞ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Nisan 2014**

ÖZET

Kurşun, yıllardır insanlara ve hayvanlara yüksek derecede toksik bir metal olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı kurşun nitrat'ın diyabetik ve diyabetik olmayan ratların böbrek dokusu üzerine etkisini ve antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinen sodyum selenit'in koruyucu rolünü incelemektir. Bu çalışmada erkek ratlara gavaj yoluyla kurşun nitrat (22,5 mg/kg/gün) ve sodyum selenit (1 mg/kg/gün) verilmiştir. 28 gün sonra kurşun nitrat ve sodyum selenit+kurşun nitrat grupları kontrol grubu karşılaştırıldığında serum üre, ürik asit ve kreatinin seviyeleri ile böbrek MDA düzeyinin arttığı, antioksidan enzim aktiviteleri ile vücut ve böbrek ağırlıklarının azaldığı tespit edilmiştir. Ancak sodyum selenit+kurşun nitrat grubu kurşun nitrat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında sodyum selenitin incelenen parametreler üzerine koruyucu etkisinin olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik gruplar arasında da gözlenmiştir. Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit+kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran böbrek ağırlıklarında, üre, ürik asit, kreatinin ve MDA düzeylerinde anlamlı bir artış, antioksidan enzim aktiviteleri ile vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Deneyin sonunda kurşun nitrat uygulanan ratların

böbrek dokularında şiddetli, sodyum selenit+kurşun nitrat uygulanan ratların böbrek dokularında ise orta dereceli histopatolojik değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Diyabetik gruplarda da histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir ancak sodyum selenitin bu değişiklikler üzerine koruyucu etkisi tespit edilememiştir. Sonuç olarak kurşun nitrat'ın ratların böbrek dokuları üzerine nefrotoksik etki oluşturduğu, sodyum selenit'in kurşun nitrat kaynaklı nefrotoksisiteyi azalttığı ancak diyabetin böbreklerde neden olduğu toksik etkiyi ise azaltmadığı ortaya konulmuştur.

Bilim Kodu : 203.1.057
Anahtar Kelimeler : Nefrotoksisite, diyabet, kurşun nitrat, sodyum selenit, histopatoloji, oksidatif stres
Sayfa Adedi : 112
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

**LEAD NITRATE INDUCED NEPHROTOXICITY AND PROTECTIVE
EFFECT OF SODIUM SELENITE IN DIABETIC AND NON-DIABETIC
RATS**

(Ph. D. Thesis)

Hatice BAŞ

**GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

April 2014

ABSTRACT

For many years lead has been recognized as a highly toxic metal to both humans and animals. The aim of this study is to investigate the effects of lead nitrate on diabetic and non-diabetic rat kidney tissues and the protective role of sodium selenite which is known to have antioxidant property. In the present study, lead nitrate (22,5 mg/kg/day) and sodium selenite (1 mg/kg/day) were given to male rats through gavage. After 28 days, in lead nitrate and sodium selenite+lead nitrate groups we observed increment in serum urea, uric acid, creatinin and kidney MDA levels, also decreasing in antioxidant enzyme activities, body and kidney weights compared with control. In sodium selenite+lead nitrate group, we observed the protective effect of sodium selenite on examining parameters compared with lead nitrate group. Similar results were observed in diabetic groups. When we compared control with diabetic control, sodium selenite with diabetic sodium selenite, lead nitrate with diabetic lead nitrate and sodium selenite+lead nitrate with diabetic sodium selenite+lead nitrate groups we determined increment in kidney weights, serum urea, uric acid, creatinin and kidney MDA levels, also we determined decreasing in antioxidant enzyme activities and body weights in diabetic groups. Severe histopathological changes were observed in the lead nitrate treated rats, mild histopathological changes were observed in sodium selenite+lead nitrate treated animals. In diabetic

groups we also observed histopathologic differences but there were no protective effect of sodium selenite against these changes. As a result, lead nitrate caused nephrotoxicity and sodium selenite alleviated lead nitrate induced toxicity in rat kidneys but sodium selenite didn't protect kidneys against diabetes mediated toxicity.

Science Code : 203.1.057
Key Words : Nephrotoxicity, diabetes, lead nitrate, sodium selenite, histopathology, oxidative stress
Page Number : 112
Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince bilgi ve önerileriyle beni yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Tez izleme komisyonunda bulunan, bilgi ve katkılarıyla tezime yön veren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Zekiye SULUDERE'ye, (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) ve Sayın Prof. Dr. E. Arzu KOÇKAYA'ya (Gazi Üniversitesi Tıbbi Lab. Teknikleri), ayrıca çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Dilek PANDIR'a (Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü) Araş. Gör. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) ve Araş. Gör. Dr. Filiz DEMİR'e (Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü) teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: 05/2011-40). Maddi desteklerinden dolayı Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Doktora (2211 - Yurt İçi Doktora Burs Programı) ve Yüksek Lisans (2210 - Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı) eğitimim süresince beni destekleyen TÜBİTAK'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek olan ve beni bugünlere getiren sevgili ANNEME (Fadime BAŞ) ve BABAMA (Faysal BAŞ) ayrıca her zaman manevi desteğini yanımda hissettiğim sevgili KARDEŞİME (Şeyma BAŞ) en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	40
2.1. Hayvanlar.....	40
2.2. Kimyasallar.....	40
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	40
2.3.1. Kontrol grubu.....	41
2.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup.....	41
2.3.3. Kurşun nitrat uygulanan grup.....	41
2.3.4. Sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup.....	42
2.3.5. Diyabetik kontrol grubu.....	42
2.3.6. Diyabetik sodyum selenit uygulanan grup.....	42
2.3.7. Diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup.....	42
2.3.8. Diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup.....	42
2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi.....	43
2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	43
2.5.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	43
2.5.2. Katalaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	44
2.5.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesi.....	44
2.5.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin belirlenmesi	44
2.6. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi.....	44
2.7. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi.....	45

	Sayfa
2.8. Işık Mikroskobu İncelemeleri.....	45
2.9. Verilerin Değerlendirilmesi.....	45
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	46
3.1. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Değerlendirilmesi.....	46
3.1.1. Vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi.....	46
3.1.2. Böbrek ağırlıklarının değerlendirilmesi.....	46
3.2. MDA Miktarının Değerlendirilmesi.....	47
3.3. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	48
3.3.1. SOD enzim aktivitesinin değerlendirilmesi.....	48
3.3.2. CAT enzim aktivitesinin değerlendirilmesi.....	49
3.3.3. GPx enzim aktivitesinin değerlendirilmesi.....	50
3.3.4. GST enzim aktivitesinin değerlendirilmesi.....	51
3.4. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	52
3.4.1. Serum üre miktarının değerlendirilmesi.....	52
3.4.2. Serum ürik asit miktarının değerlendirilmesi.....	53
3.4.3. Serum kreatinin miktarının değerlendirilmesi.....	54
3.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	55
3.6. Kan Glikoz Düzeyleri.....	68
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	111

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları.....	41
Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ve böbrek ağırlıkları.....	47
Çizelge 3.2. Böbrek dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	67
Çizelge 3.3. Kontrol ve uygulama gruplarının kan glikoz düzeyleri.....	68

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek MDA düzeyleri.....	48
Şekil 3.2. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek SOD aktiviteleri.....	49
Şekil 3.3. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek CAT aktiviteleri.....	50
Şekil 3.4. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GPx aktiviteleri.....	51
Şekil 3.5. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GST aktiviteleri.....	52
Şekil 3.6. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum üre düzeyleri.....	53
Şekil 3.7. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum ürik asit düzeyleri.....	54
Şekil 3.8. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum kreatinin düzeyleri.....	55

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Kontrol grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	56
Resim 3.2. Sodyum selenit grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	57
Resim 3.3. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	57
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	58
Resim 3.5. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	58
Resim 3.6. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	59
Resim 3.7. Sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	59
Resim 3.8. Sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	60
Resim 3.9. Sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	60
Resim 3.10. Diyabetik kontrol grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	61
Resim 3.11. Diyabetik kontrol grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	61
Resim 3.12. Diyabetik sodyum selenit grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	62
Resim 3.13. Diyabetik sodyum selenit grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	62
Resim 3.14. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	63
Resim 3.15. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	63
Resim 3.16. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	64
Resim 3.17. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	64

Resim	Sayfa
Resim 3.18. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	65
Resim 3.19. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	65
Resim 3.20. Diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	66
Resim 3.21. Diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	66
Resim 3.22. Diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Kısaltmalar	Açıklama
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BUN	Kan üre nitrojen
CAT	Katalaz
DM	Diabetes mellitus
GGT	Gama glutamil transferaz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Glutasyon disülfid bağı
GST	Glutasyon-S-transferaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
LDH	Laktat dehidrojenaz
LPO	Lipid peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
O₂^{•-}	Süperoksit anyonu
OH[•]	Hidroksil radikali
ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
STZ	Streptozotosin
TBARS	Tiyobarbütirik asit reaktif maddeleri
TrxR	Tiyoredoksin redüktaz

1. GİRİŞ

Ekolojik dengeyi ve canlıların sağlığını tehlikeye sokan en önemli tehditlerin başında çevresel sorunlar bulunmaktadır. Hızlı bir şekilde artış gösteren nüfusun ihtiyaçlarını karşılamak için gelişen endüstrinin istenilmeyen bazı sonuçları bulunmaktadır [Baş ve Demet, 1992].

Endüstriyel atıklar, radyoaktivite, çeşitli kimyasal maddeler ve ağır metaller doğadaki dengeyi bozan unsurlardan birkaçıdır [Hu, 2000]. Oldukça sakıncalı olabilen bu unsurlar arasında en önemli yeri ağır metaller almaktadır [Canpolat ve Çalta, 2001]. Ağır metallerin çoğu sanayide kullanılmakta ardından atık olarak çevreye bırakılmaktadır [Hu, 2000]. Atıklar sebebiyle çevrenin ağır metallerle kontaminasyonu ekosistem ve insan sağlığı açısından ciddi sorun olmaya başlamıştır [Anderson ve ark., 1997]. Yapılan çalışmalar özellikle denizlerin ağır metallerce kirletildiğini bundan dolayı da ağır metallerin besin zincirine girdiğini ortaya koymaktadır [Hu, 2000]. Besin ve su vasıtasıyla vücuda giren ağır metaller burada birikim göstermek suretiyle yaşamsal aktiviteleri olumsuz yönde etkileyebilmektedir, özellikle kan hücrelerinde hücre zar yapısında istenmeyen etkilere yol açarak iyon geçirgenliğini ve dolayısıyla da hücre metabolizmasını bozmaktadırlar [Kayhan ve ark., 2009]. Hayvan dokularında ağır metallerin biyolojik yarı ömürleri oldukça uzundur. Kemik dokusunda kurşun için bu süre 10-30 yıl arasında değişmektedir [Anderson ve ark., 1997].

Ağır metallerin normal koşullarda doğadaki oranları düşüktür. Canlı vücudundaki yaşamsal aktiviteler için bazı metaller belirli konsantrasyonlarda gereklidir ancak konsantrasyonlarında artış meydana geldiğinde organizmalar üzerinde toksik etki oluşturarak enzimleri inhibe etmektedirler. Metaller vücutta organik maddelere bağlı olarak bulunurlar ve bu organik maddelerin bozunması sonucunda tekrar serbest hale geçebilirler [Balkıs ve Algan, 2005].

Endüstrinin temelini oluşturan metaller [Vural, 2005] insan faaliyetleri nedeniyle doğal sürecin dışında da çevreye yayılmaktadırlar [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Gelişmiş ülkelere bakıldığında buralardaki meslek hastalıklarının çoğunluğunun toksik metallere iş yerlerinde maruziyet sonucu ortaya çıktığı görülmektedir [Aboul-Ela, 2002]. Yani ağır metaller çevresel tehdit oluşturmalarının yanında mesleki açıdan da tehdit oluşturmaktadırlar [Kakkar ve Jaffery, 2005].

Metaller çevresel şartlara dayanıklıdır ve kolayca besin zincirine girerek canlılarda birikim gösterirler [Baş ve Demet, 1992]. Düşük konsantrasyonlarda dahi toksik etkileri olan ve yoğunluğu 5 g/cm^3 'ten daha yüksek olan metaller ağır metal olarak tanımlanmaktadır. Kurşun, civa, kadmiyum, kobalt, demir, bakır, nikel ağır metaller örneklerindendir [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Özellikle son 100 yıllık süre boyunca madencilik, fosil yakıtların kullanılması ve metal içerikli atıklar nedeniyle biyosfere fazla miktarda ağır metal karışmıştır. Bu gibi metaller tarım ve insan sağlığı açısından tehdit oluşturmaktadır. Ağır metallerin çevrede oluşturduğu kirlenme, organik ve radyoaktif atıkların oluşturduğu toksisiteden daha fazladır. Ağır metal stresi direkt ya da dolaylı olarak canlılardaki fizyolojik olayları etkilemektedir [El-Sokkary ve ark., 2005].

Her gün canlılarca solunan ve absorbe edilen ağır metallerin yol açtığı kirliliğin giderek artmasından dolayı ağır metallerin oluşturduğu tehdit, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkeler için ciddi bir çevre sorunudur [Al-Attar, 2011a]. Doğal ve de insan kaynaklı nedenler çevrenin ağır metaller ile kirlenmesine yol açabilmektedir. Metal içeren mineraller ile ana kayalar doğal kaynaklardır. İnsan kaynaklı nedenlere ise metalürji, madencilik ve ulaşım örnek olarak verilebilir [Al-Attar, 2011b]. Bu iki kaynak kıyaslandığında ağır metal kirliliğinde insan kaynaklı nedenlerin etkisinin daha fazla olduğu gözlenmektedir [Bakar ve Baba, 2009].

Metallerin yayılmasına yol açan unsurlar arasında egzoz gazları, maden işletmeleri, volkanik faaliyetler, gübre ve kentsel atıklar [Asri ve Sönmez, 2006], elektrik-elektronik ve otomotiv endüstrileri [Sağlam ve Cihangir, 1995], çimento ve demir-çelik tesisleri bulunmaktadır [Bakar ve Baba, 2009].

Ağır metaller, kalıcı çevresel kirleticilerdir çünkü ayrışmazlar ve yok olmazlar, özellikle ana yolların yakınında yetişen bitki ve ekinlerde kurşun birikimi sıklıkla gözlenmektedir [Newairy ve Abdou, 2009]. Ağır metallerin atmosfere yayılan küçük parçacıkları atmosferik akıntı sayesinde oldukça uzak mesafelere gitmekte ve ulaştıkları bölgelerdeki çevreyi de etkilemektedirler [Al-Attar, 2011b].

Birçok ağır metal belirli miktarlarda vücut fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için gereklidir. Diğerleri ise canlı vücuduna geçtiği zaman zehirlenmelere veya ölümlere sebep olabilmektedir [Al-Attar, 2011a]. Vücuttan atılımlarının az olması, yağ dokusu ve kemik gibi çeşitli dokularda birikmeleri ağır metallerin belirgin özelliklerindendir [Bakar ve Baba, 2009].

Demir ve bakır gibi bazı metaller insanlar dahil canlılar için oldukça önemlidir, ancak organizmalar bu metallere normal değerinden fazla miktarda maruz kalırsa toksik etki meydana getirmektedirler [El-Naggar ve ark., 2009]. Yani vücuttaki metal düzeyleri sınır değerlerinin üzerine çıktığı andan itibaren istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir [Bakar ve Baba, 2009]. Ağır metallerin gösterdiği etkiler sadece konsantrasyonlarına bağlı değildir ayrıca metal iyonunun kimyasal yapısı, vücuda alınış şekli ve maruziyet sıklığı da gösterdikleri etki oranını değiştirebilen faktörlerdir [Kahvecioğlu ve ark., 2003].

Ağır metaller oldukça reaktif olabildiklerinden dolayı canlılar için toksik etki oluşturabilirler. Ağır metallerin oluşturduğu toksik etki reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi sonucunda meydana gelen hücrelerin redoks olaylarındaki dengesizlik ile bağlantılıdır [Pinto ve ark., 2003]. Toksik metaller, aminoasit ve proteinlerle etkileşime girerek enzimatik veya yapısal fonksiyonlarda değişiklik oluşturmaktadırlar. Bazı metaller toksik etkilerini metabolik olarak benzedikleri elementler ile yer değiştirerek gösterirler [Vural, 2005]. Toksik metaller, enzimlerin aktif bölgesinde bulunması gereken metal ile yer değiştirebilir ya da ilgili moleküle bağlanarak enzimin aktivitesini değiştirebilir [Taylan ve Özkoç, 2007].

Metaller hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlarda katalizör olarak görev aldıklarından dolayı toksisiteleri dokularda oksidatif hasara neden olabilmektedir [Tatrai ve ark., 2001]. Ağır metallerin oksidatif reaksiyonları hızlandığı ve bu sebeple toksisitelerinin doku harabiyetine yol açabildiği çalışmalarda belirtilmiştir [Al-Attar, 2011b]. Ağır metallerin canlılardaki fizyolojik, sitolojik, genetik ve biyokimyasal süreçlerde hasara yol açtığı da bilinmektedir [Yalçın ve ark., 2007].

Civa klorid, aralıklı birleşme yerlerindeki hücrelerarası kominikasyonu inhibe etmektedir [Piccoli ve ark., 2012]. Arseniğe maruz kalınması cilt, karaciğer, mesane ve akciğer kanserlerine neden olabilmektedir. Krom da insanlarda kansere neden olabilen, astım ataklarını tetikleyen ve kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilen bir ağır metaldir. Kanser oluşumu, metallerin neden olduğu oksidatif stres ve antioksidan savunmadaki azalma sonucu oluşan DNA hasarına bağlanmaktadır [Shi ve ark., 2004].

Ağır metallerle yapılan bir çalışmada Çolakoğlu ve ark., ratlara kadmiyum klorid uygulamışlar ve çalışmanın sonunda testiste spermatogenik hücrelerde lipid birikimi, interstisyel alanda kollagen ve Leydig hücrelerinde mitokondri artışı ile apoptozis tespit etmişlerdir [Çolakoğlu ve ark., 2011]. Mori ve ark.,'nın yaptığı çalışmada doğum öncesi kadmiyum uygulanan farelerde serum tiroksin (T₄) seviyesinde azalma meydana geldiği belirtilmiştir [Mori ve ark., 2006]. Kadmiyum uygulaması yapılan ratlarda karaciğer dokusunda glutatyon (GSH) seviyesi ve GR aktivitesinde bir azalma ile yapılan histolojik incelemelere göre dokuda nekrotik alanların meydana geldiği belirtilmiştir [Kim ve ark., 1998].

Öztürk ve ark., yaptıkları bir çalışmada ratlara arsenik uyguladıklarında böbreklerde hemoraji ve tübüler dejenerasyon, karaciğerde sinuzoidlerde dilatasyon, hepatositlerde dejenerasyon ve nekroz meydana geldiğini belirtmişlerdir [Öztürk ve ark., 1999].

Bakır düzeyindeki fazlalığın tiroit hormonu olan T_4 seviyesinde ve vücut ağırlığı kazanımında azalmaya neden olduğu [Önder ve ark., 2011]; yüksek miktarlardaki çinkonun ratlarda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) değerlerini arttırdığı [Tekeli ve ark., 2002] daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Civa klorid kan parametrelerinin bazılarında ve çeşitli organlarda patolojik değişikliklere neden olmaktadır [Wadaan, 2009]. Ayrıca üreme sistemi [Rao ve Sharma, 2001] ve üriner sistem [Sharma ve ark., 2007] üzerinde de zararlı etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.

Dört hafta süren bir çalışmada kadmiyum klorür gavaj vasıtası ile sıçanlara verilmiş ve çalışmanın sonunda kadmiyumun eritrositlerin antioksidan indikatörü olarak bilinen glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır [Gümüşlü ve Öner, 1992]. Fouad ve ark., [2009] tarafından yapılan deneyde ratlara uygulanan kadmiyum testis dokusunda malondialdehit (MDA) miktarında artış; GSH miktarı, süpeoksit dismutaz (SOD) ve CAT aktivitelerinde azalma, ayrıca seminifer tübüllerde nekroz, ödem, çekirdekte parçalanma, sertoli hücreleri ve spermatosit sitoplazmalarında vakuol oluşumları meydana getirmiştir.

Abarikwu ve ark., [2013] tarafından ratlara kadmiyum uygulandığında testis dokusunda LPO'nda ve anormal sperm sayısında artış ile plazma testesteron seviyesi, SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST) ve GR aktivitelerinde azalma meydana gelmiştir. Kadmiyum klorür, yapılan bir çalışmada plazma ve karaciğerde tiyobarbitirik asit reaktif maddeleri (TBARS) miktarında artışa, GST aktivitesinde azalmaya neden olmuştur [El-Demerdash ve ark., 2004].

Kurşun hemen göze çarpmayan etkilerinden dolayı toplum sağlığı açısından endişe uyandıran meselelerden birisi haline gelmektedir. Kurşunun çeşitli toksik etkileri bulunmaktadır. Karın bölgesinde sancı, kabızlık, yorgunluk, eklemlerde ve kaslarda ağrı genel semptomlar arasında sayılabilir. Biyokimyasal ve hematolojik etkilerine bakılacak olursa kurşun elektropozitif bir metaldir ve sülfidril gruplarına karşı yüksek afiniteye sahiptir. Bu nedenle hem sentezinde önemli role sahip sülfidril bağımlı enzimleri inhibe eder. Bunun yanında kurşun kalsiyum karakterinde davranır

bunun sonucunda kalsiyumun etkilerini inhibe eder. Kalsiyum üzerindeki bu etkilerinden dolayı kurşun hücre içi haberleşme sistemini zayıflatır, kasların aktivitesinde değişikliklere yol açar [Gordon ve ark., 2002].

Kurşun eski çağlardan beri insanlar tarafından kullanılan en eski metallere aittir. Bu metale, kozmetik, otomobil sanayi, batarya üretimi gibi çeşitli kullanım alanlarının olmasından dolayı canlılar sıklıkla maruz kalmaktadır [Dewanjee ve ark., 2013]. Kurşun başlıca boya, akümülatör, seramik, porselen, metal alaşımları, benzin katkı maddesi ve boru yapımında kullanılmaktadır. Kurşunla çalışılan bu işyerleri aynı zamanda kurşuna maruz kalma kaynaklarıdır. Benzine katılan kurşun bileşikler yanma sonucunda egzoz gazları ile havaya çeşitli kurşun bileşikler şeklinde yayılır. Ayrıca içme sularının kurşun kaplı depolarda bekletilmesi sırasında ve su dağıtımında kullanılan kurşun borular vasıtasıyla sulara fazla miktarda kurşun geçebilir [Vural, 2005].

Kurşun giderek artan çevresel kirlenmeye neden olan faktörlerden birisidir. Yaygın endüstriyel kullanımı, kurşunun doğada birikmesine neden olarak insan ve hayvanların farkında olmadan bu metale maruz kalmalarıyla sonuçlanmaktadır [Narayana ve Al-Bader, 2011]. Kurşunun benzin katkı maddesi olarak kullanımı pek çok ülkede yasaklanmış olmasına rağmen, kontaminasyon kurşunun diğer kullanım alanlarından dolayı devam etmektedir. Kurşunun toksisite derecesi özellikle organik kurşun bileşikler için kimyasal yapısı ile yakından ilişkilidir [Hempel ve ark., 2000].

Kurşun başlıca sindirim ve inhalasyon yoluyla absorbe olur [Patrick, 2006a] ayrıca deri yolu ile absorpsiyonu da önemlidir. Absorbe olan kurşunun atılım hızı oldukça yavaştır bundan dolayı hayat boyunca vücutta birikir. Kurşun absorbe olduktan sonra kana geçer ve kısa sürede dengeye ulaşır daha sonra kan dolaşımı ile çeşitli organlara dağılır [Vural, 2005]. Az miktarda gerçekleşen atılım idrar yoluyla [El-Newehy ve El-Sayed, 2011] ayrıca safraya, mide sıvısına, tükürüğe salgılanması yoluyla gerçekleşir. Genç ve orta yaşlarda daha çok karaciğer, böbrek, pankreas, dalak, beyin, kalp gibi organlarda birikim göstermektedir [Patrick, 2006a]. Yaş ilerledikçe kemikte toplanma oranı daha fazla artar. İlerleyen yaşlarda vücutta bulunan kurşunun

%90'ı kemiklerde toplanır. Kemikler dışında böbreklerdeki kurşun konsantrasyonu da önemlidir. Böbrek ve bazı dokularda kurşun proteinlere bağlanarak hücre içi inklüzyon cisimciklerini oluşturur. Glikoz, aminoasitler ve fosfatların böbrekte emilimini azaltarak, idrarla atılımlarını artırır. Uzun süreli kurşuna maruz kalma kurşun kaynaklı nefropatiye neden olmaktadır [Vural, 2005].

Yapılan pek çok çalışmada kurşuna maruziyetin insanlarda ve deney hayvanlarında kimyasal ve fizyolojik bozukluklara yol açtığı belirtilmiştir [Liu ve ark., 2010]. Gebelikte maruz kalınan kurşun, ölü doğumlara ve düşüklere neden olmaktadır [Patrick, 2006a]. Kurşun, hücresel olayları baskıladığı ve hayati organlara zarar verdiği bilinen ve çevresel veya mesleki yolla maruz kalınan bir ağır metaldir [Van Den Heuvel ve ark., 2001]. Merkezi sinir sistemi, böbrekler, karaciğer gibi birçok sistemi ve organı etkilemekte; üreme sağlığı ile ilgili ciddi sorunlar doğurmaktadır [WHO, 1995; Ning ve Zi, 2003; Lanphear ve ark., 2005].

Kurşunun nörolojik [Bellinger, 2008], solunum [Hillam ve Ozkan, 1986], immünolojik [Rosenberg ve ark., 2007], hepatik [El-Nekeety ve ark., 2009], üreme [Marchlewicz ve ark., 1993] ve hematolojik [Khalid ve Fartosi, 2008] açıdan istenmeyen pek çok etkisi bulunmaktadır. Kardiyovasküler, sindirim ve endokrin sistem de toksik etki gösterdiği sistemler arasındadır [Narayana ve Al-Bader, 2011]. Ayrıca kurşun memelilerde fizyolojik, biyokimyasal ve davranış bozukluklarına neden olmaktadır [Lakshmi ve ark., 2013].

Kurşun toksisitesinin biyokimyasal ve moleküler mekanizması ROT'nin aşırı üretimi sonucu hedef hücrelerde meydana gelen oksidatif strese dayanmaktadır, oksidatif stresi DNA hasarı ve apoptoz izlemektedir [Sharma ve ark., 2010]. Kurşun nitrat ile yapılan bir çalışmada, uygulanan metalin karaciğerde hepatosit hücrelerinde apoptozu indüklediği belirtilmiştir [Pagliara ve ark., 2003]. Bu çalışmaya benzer şekilde kurşun nitrat, yapılan diğer bir çalışmada alveolar makrofajlarda da apoptozu indüklemiştir [Shabani ve Rabbani, 2000].

Maruz kalınan kurşun mutasyonlara, kromozom aberasyonlarına, kanser ve doğumsal kusurlara neden olmaktadır [Johnson, 1998; Dana Devi ve ark., 2000]. Kurşun ve bileşiklerinin neden olduğu toksik etkiler arasında üremede çeşitli sorunlar meydana getirmesi de sayılabilir [Kojima ve ark., 2004]. Kurşun toksisitesinde asıl olarak hedef olan kısımlar gelişimi devam eden sinir sistemi, hematolojik sistem, kardiyovasküler sistem ve böbreklerdir [Jarup, 2003].

Kurşun sucul canlılar üzerine de zararlı etki göstermektedir [Zamani-Ahmadmahmoodi ve ark., 2013]. Yapılan bir çalışmada kurşuna maruz kalan bir balık türü olan *Oreochromis niloticus*'da MDA seviyesinde artış ayrıca yapılan komet yöntemiyle de DNA'da hasar meydana geldiği belirtilmiştir [Dai ve ark., 2010]. *Pterygoplichthys* cinsi ile yapılan diğer bir çalışmada çevresel yolla kurşuna maruz kalan balıklarda karaciğer, solungaç ve bağırsak dokularında histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği ayrıca karaciğer, dalak ve solungaçta MDA seviyelerinde artış belirlendiği rapor edilmiştir [Jumawan ve ark., 2010]. *Procambarus clarkii* (bir tür tatlı su kereviti) türü üzerinde Anderson ve ark.,'nın yaptığı deneyde kurşun nitratın $[Pb(NO_3)_2]$ bu canlı türünün solungaçlar ve karın kısmında bulunan kaslar gibi çeşitli dokularında birikim gösterdiği tespit edilmiştir [Anderson ve ark., 1997]. Kurşun nitratla yapılan diğer bir çalışmada bu ağır metale maruz bırakılan *Heteropneustes fossilis* (bir balık türü) türünde testosteron, kortizol, progesteron, östradiol seviyelerinde anlamlı değişikliklerin oluştuğu belirtilmiştir [Chaube ve ark., 2010].

Kurşunun algler üzerine de zararlı etkilerinin olduğu *Anabaena sp.*, *Chlamydomonas reinhardtii*, *Cosmarium botrytis*, *Navicula pelliculosa* ve *Ochromonas malhamensis* türleri ile yapılan çalışmada ortaya konulmuştur [Malanchuk ve Gruendling, 1973].

Kurşunun neden olduğu etkiler ciddi sağlık problemleri arasında dikkati çekmektedir. Alınan önlemler sayesinde popülasyonda kan kurşun seviyesinde azalma olmasına rağmen özellikle küçük yaştaki çocuklar ve de kurşun endüstrisinde çalışan işçiler için yüksek risk oluşturmaya devam etmektedir. Bir toksin olan kurşun

insanlarda pek çok organ sisteminde yaygın etkiler oluşturmaktadır [Haleagrahara ve ark., 2010].

Kurşunun deri yolundan absorbe edilmesi bu metalin vücuda giriş yollarından birisidir. Yapılan bir çalışmada farelerin derilerine uygulanan kurşunun deride nekroz ve inflamasyon gibi histopatolojik değişikliklere ayrıca bazı proteinlerin ekspresyonlarında değişikliklere neden olduğu ortaya konulmuştur [Pan ve ark., 2010].

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kurşun nitratın çeşitli kan parametrelerinde ve böbrek ve beyin gibi organlarda oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir [Sharma ve ark., 2010]. Mazıcıoğlu ve ark., tarafından yapılan başka bir çalışmada yüksek kan kurşun seviyesinin fibrinojen düzeyinde azalma meydana getirdiği belirtilmiştir [Mazıcıoğlu ve ark., 2008].

Hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada hücrelerin yaşama yeteneklerinin uygulanan kurşun ile azaldığı saptanmıştır [Chen ve ark., 2003]. Oral yoldan kurşun nitrat uygulanan Wistar ratlarda karaciğerde sinüzodlerde dilatasyon, iki çekirdekli hepatosit sayısında artış, hepatositlerde vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler tespit edilmiştir [Narayana ve Al-Bader, 2011].

Kurşun, eritrosit membranlarında bulunan fosfolipidlerde (özellikle fosfatidilkolin) ROT'nin aşırı üretimi kaynaklı LPO meydana getirerek membrandaki normal fosfolipid seviyesini azaltır böylece membranda hasar meydana getirir, bu durum eritrositlerin hemolizi ile sonuçlanır [Patrick, 2006b].

Kurşun vertigo ve sensörinöral sağırlığa neden olarak işitme sistemini de etkilemektedir [Hotta ve ark., 1996]. Tuncel ve ark., [2002] tarafından yapılan çalışmada intraperitoneal enjeksiyonla uygulanan kurşunun kobaylarda akut işitme kaybına neden olduğu ortaya konulmuştur.

Jagetia ve Aruna kurşun nitratin farelerde kemik iliğinde mikronükleus oluşma sıklığı üzerine olan etkisini araştırmışlar ve uygulanan kurşun nitratin mikronükleus sayısında artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir [Jagetia ve Aruna, 1998].

Ratlarda kemik iliği üzerinde yapılan bir çalışmada uygulanan kurşun asetatın etkileri incelenmiş ve uygulama sonucunda lipid hidroperoksit seviyesinde artma, SOD, GPx ve GST aktivitelerinde ise anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Yapılan histopatolojik incelemelerde ise kemikte düzensizlikler ve osteoporotik değişiklikler gözlenmiştir [Haleagrahara ve ark., 2010].

Kurşun asetat uygulanan kobayların elektrokardiyogramları incelendiğinde kalp ritminde düzensizlik, kalp atımında yavaşlama, P-R ve S-T aralığında uzama gibi değişiklikler olduğu gözlenmiştir [Altınsaat ve ark., 1997].

Aboul-Ela tarafından yapılan çalışmada, uygulanan kurşun asetatın fare kemik iliğinde kromozom aberasyonlarına ve anormal sperm oluşumlarına neden olduğu gösterilmiştir [Aboul-Ela, 2002]. Ratlara verilen kurşun nitratin bu hayvanlarda karaciğer ve serum kolesterol düzeylerinde anlamlı artış meydana getirdiği yapılan bir çalışmada belirtilmiştir [Kojima ve ark., 2004].

Oral yoldan 28 gün boyunca kurşun asetat uygulanan gruptaki sıçanların karaciğer dokularında kontrol grubuna kıyasla MDA, ALT ve AST seviyelerinde artış, GST, GSH, plazma total protein ve albumin seviyelerinde ise azalma meydana gelmiştir [Frag ve ark., 2010]. Kurşun asetat ile yapılan diğer bir çalışmada 6 hafta boyunca ratlara 5mg/kg kurşun asetat uygulanmış, çalışmanın sonunda böbrek, beyin ve karaciğer dokularında TBARS seviyesinde kontrole göre anlamlı bir artış meydana geldiği saptanmıştır [Abdallah ve ark., 2010].

Ksenobiyotiklerin büyük çoğunluğunun zararlı etkisi, çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde de görülen serbest radikallerin üretimi ile ilişkilidir [Mansour ve Mossa, 2009]. Serbest radikallerin zararlı etkilerinin yanında yararlı yönleri de

bulunmaktadır. Az miktarlarda serbest radikal, hücre savunması esnasında gerekli olmakla birlikte, yüksek seviyelere eriştiklerinde dokularda hasar ve hücrelerde ölüme neden olabilmektedirler. Son yörüngelerinde eşlenmemiş bir elektronu bulunan serbest radikaller, oldukça reaktiftirler. Bu kararsız elektron dizilimi nedeniyle hızla diğer molekül ve radikallerle reaksiyona girerek kararlı hale gelmeye çalışmaktadırlar [Ozbek, 2012]. Serbest radikaller, başka moleküllerle kolayca elektron alışverişine girdikleri için onların yapılarında değişikliklere sebep olmaktadır [Çaylak, 2011].

Serbest radikaller lipid, protein ve de DNA gibi çeşitli bileşiklerle reaksiyona girerek hücrelerde işlevsel ve yapısal bozukluklara neden olurlar [Mansour ve Mossa, 2009]. Meydana gelen en etkili serbest radikaller reaktif oksijen türleridir (ROT) [Ozbek, 2012]. Bu radikaller vücutta gerçekleşen normal reaksiyonlar sırasında da oluşabilmektedir [Mates, 2000] yani normal oksidatif metabolizmanın bir parçasıdır. Ancak dengesiz üretim LPO, DNA’da hasar ve enzim aktivitelerinde inaktivasyona sebep olarak [Possamai ve ark., 2007] çeşitli rahatsızlıkların meydana gelmesinde rol oynamaktadır [Mates, 2000]. DNA’da şeker halkalarında kopmalar meydana getirerek mutasyonlara ve bazlarda modifikasyonlara bağlı translasyon hatalarına neden olurlar. Bütün bunlar hücreleri ölüme götürmektedir [Patockova ve ark., 2003].

Aerobik şartlarda yaşamlarına devam eden hücrelere bakıldığında bunların çok sayıda oksidana devamlı maruz kaldığı görülmektedir. Ancak normal şartlar altında canlılarda ROT ile antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge bulunmaktadır [Codandabany, 2000]. Oksidatif stres, meydana gelen oksidan miktarı ve antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulmasıdır yani oksidatif stres durumunda çok sayıda hücresel komponentin kontrolsüz oksidasyonu söz konusudur [Derviş, 2011]. Antioksidan maddelerin üstlendiği çeşitli görevler sayesinde hücreler ROT’ların indüklediği hasarlara karşı korunmaktadırlar. ROT miktarı bu savunma sistemini aştığı zaman oksidatif stres ve de sonrasında hücre hasarı meydana gelmektedir, bu durum da çeşitli hastalıklara neden olmaktadır [Patrick, 2006b; Lakshmi ve ark., 2013].

Serbest oksijen radikalleri hücrelerde metabolik bozukluklara yol açarak oksidatif hasar oluşumuna neden olurlar ayrıca pek çok enzimin aktivitesini de olumsuz yönde etkilerler. Aşırı ROT üretimi hücresel yapılarda istenmeyen değişikliklere yol açmaktadır. Membrandaki poliansatüre yağ asitlerinde LPO, DNA ve proteinlerde modifikasyonlar ve hücresel antioksidan savunma sisteminde baskılanma bu etkilerin bir kısmıdır [Baş ve ark., 2013]. Memrandaki yağ asitlerinde meydana gelen oksidasyon membran geçirgenliğinde, membrandaki enzim ve reseptör aktivitelerinde azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca DNA'ya hasar veren serbest radikaller kanser oluşumuna neden olan mutasyonlara yol açabilmektedir [Ağar ve ark., 2011].

Hücre membranı ağır metaller gibi ksenobiyotiklerin neden olduğu oksidatif stresin asıl hedefidir. Membran lipidlerinin peroksidasyonu doku hasarında kaçınılmaz süreçlerden birisidir [Possamai ve ark., 2007]. Ksenobiyotikler membranlardaki fosfolipidlerde bulunan doymamış yağ asitlerinde değişikliklere neden olurlar ki bu olay LPO olarak adlandırılır. LPO, enzimler ve reseptörler gibi proteinlerin işlevleri üzerinde zararlı etki göstermektedir. Biyolojik membranlarda meydana gelen LPO, membranların yapısal bütünlüklerinin bozulmasına ve membranda fonksiyon kayıplarına sebep olmaktadır [El-Gendy ve ark., 2010]. Kurşunun membran bileşikleri üzerine olan toksik etkileri ve bu etkilerle oksidatif hasar arasındaki korelasyon daha önce yapılan pek çok çalışmada ele alınmıştır [Lakshmi ve ark., 2013].

LPO, ksenobiyotik toksisitesinde önemli rol oynayan başlıca olaydır [Ognjanovic ve ark., 2010]. ROT, membranların fosfolipid tabakalarının çoklu doymamış yağ asitlerine saldırarak LPO'nun son ürünü olan MDA'yı meydana getirmektedir [Mansour ve Mossa, 2009]. Ortaya çıkan MDA, membranda bulunan bileşiklerde çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu durum membran yapısında, iyon geçişlerinde ve enzim aktivitelerinde değişikliklere yol açar [Akkuş, 1995]. Tüm bu özellikleri sebebiyle MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğu belirtilmektedir [Mercan, 2004]. Ayrıca bir aldehid türevi olan MDA proteinlerin

amino grubu, fosfolipidler ve nükleik asitler ile reaksiyona girerek bu moleküllerin yapısının bozulmasına da neden olur [Krishnan ve Kodrik, 2006]. MDA, LPO'nun son ürünü olduğu için artmış olan MDA, LPO'nun önemli bir indikatörüdür [Baş ve ark., 2013].

Ağır metaller MDA seviyesinde artışa neden olmaktadır. Su ve ark., civa klorid ile muamele ettikleri ratların böbrek dokusunda kontrol grubu ile kıyaslandığında MDA düzeyinin arttığını bildirmişlerdir [Su ve ark., 2008]. Civa klorid ile yapılan başka bir çalışmada ratların beyin, akciğer, böbrek ve karaciğer dokularında MDA seviyesinde anlamlı bir artışın olduğu belirtilmiştir [Şener ve ark., 2007].

Ağır metal maruziyetine karşı antioksidan maddelerin etkilerinin belirlenmesi amacıyla çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Antioksidanların bazı ağır metallerin toksik etkilerinin azaltılmasında önemli rol oynadıkları bildirilmiştir [Kalender ve ark., 2013; Lakshmi ve ark., 2013].

Hücrelerde bulunan bileşiklerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma adı verilmektedir [Çavdar ve ark., 1997]. Antioksidanlar, ROT'ları ya da onların öncüllerini temizleyen, ROT oluşumunu inhibe eden ve ROT düzeyini azaltan veya ROT tarafından hasarlanan molekülleri onaran bileşiklerdir [Derviş, 2011]. Bu antioksidan savunma sistemleri organizmaların hayatta kalmaları için oldukça büyük öneme sahiptir [Mates, 2000].

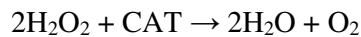
Hücreler oksidatif hasara karşı çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptirler. Bu mekanizmalar enzimatik ve enzimatik olmayan olarak ikiye ayrılabilir [Baş ve ark., 2013; Kalender ve ark., 2013]. Bu savunma mekanizmalarının vitaminler ve selenyum gibi antioksidan maddelerin alımı ile güçlendirilebildiği bilinmektedir [Brenneisen ve ark., 2005]. SOD, CAT, GST ve GPx ROT'ları ortamdaki temizleyen enzimatik antioksidanlardır [Ozbek, 2012]. Dokulardaki bu enzimatik antioksidanlar serbest radikal oluşumuna bağlı olarak meydana gelen oksidatif stresi

nötralle ederler [Mates, 2000]. Bu nedenle eğer antioksidan enzim aktivitesi hücrede yetersiz kalırsa ROT seviyesinde artış meydana gelir [Baş ve ark., 2013].

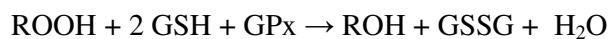
SOD enzimi prostetik gruplar içeren metalloenzimlerin bir grubudur, endojen olarak üretilir ve hücreler için esansiyeldir. Beş farklı formu vardır. Vücutta en fazla sitoplazmada yer alan CuZn-SOD bulunmaktadır [Çaylak, 2011]. Bu formun kofaktörleri çinko ve bakırdır. Diğer bir form olan Mn-SOD mitokondrilerde bulunmaktadır, kofaktörü manganezdır. Fe-SOD, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Propionibacterium shermanii* adlı türlerde anaerobik şartlarda Fe, aerobik şartlarda Mn içeren SOD enziminin kullanıldığı özel bir sistem olarak bulunmaktadır. Ni-SOD, *Streptomyces griseus* adlı bakteride tanımlanmış olan ve yapısında nikel bulunduran bir izoenzimdir. Ekstraselüler SOD (EC-SOD), CuZn-SOD'dan farklı olarak çinko ve bakır ihtiva eden salgısal SOD'dur. Bu izoenzim sadece endotel ve fibroblast hücrelerince sentezlenir ve heparan sülfata bağlı olarak hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir. SOD, ROT'lardan süperoksida bir elektron vererek hidrojen peroksit (H_2O_2) indirgemektedir [Çaylak, 2011].



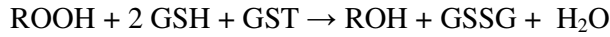
CAT enzimi hayvanlarda özellikle karaciğer ve eritrositlerde yoğun olarak yer almaktadır. Eritrositlerin sitoplazmasında ve hepatositlerin mitokondrisinde bulunurken [Çaylak, 2011], diğer hücrelerde ise esas olarak peroksizomlarda yer almaktadır. H_2O_2 'nin su ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlamaktadır [Derviş, 2011].



Substrat olarak GSH'ı kullanan GPx'in esas görevi H_2O_2 ve alkil peroksitleri indirgemektir [Ajiboye, 2010]. GPx, H_2O_2 'in suya çevrilmesinden sorumlu olduğundan H_2O_2 seviyesini azaltmaktadır [Aly ve ark., 2012]. Selenyum miktarındaki eksikliğin, GPx enziminin aktivitesinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir [Molina ve Garcia, 1997].



GST, çeşitli elektrofilik maddelerin GSH'ın tiyol grubuna konjugasyonundan sorumlu olan enzimdir [Mansour ve Mossa, 2010b]. Bu sayede daha az toksik formlar meydana gelmektedir [El-Gendy ve ark., 2010; Mansour ve Mossa, 2010b].



Ağır metaller, antioksidan enzimlerin aktivitelerinde de değişikliklere neden olmaktadır [Ognjanovic ve ark., 2010; Renugadevi ve Prabu, 2009]. Antioksidan enzimler oksidan moleküllerin dokulardaki zararlı etkilerini sınırlandırır ve oluşan ROT'ları temizleyerek oksidatif strese karşı savunma sağlarlar. Antioksidan enzimler bu görevi gerçekleştirmek için birlikte çalışırlar, aktivitelerindeki küçük miktarlardaki sapmalar dahi hücresel yapılar üzerinde istenmeyen etkilerin oluşmasına neden olabilir [Goel ve ark., 2005].

Birçok ağır metalin toksisitesi, dokularda oksidatif hasar oluşturabilme yeteneklerinden dolayıdır. Bu hasar LPO, DNA'da hasar ve proteinlerin sülfidril gruplarındaki oksidasyonu kapsamaktadır [El-Sokkary ve ark., 2005]. Ağır metal toksisitesi ile ROT üretimi arasında bir ilişki bulunmaktadır. Artan ROT oksidatif strese neden olmaktadır bu durum da değişik doku ve organlarda hücresel hasara yol açmaktadır [Mendez-Armenta ve ark., 2011]. Oluşan oksidatif stres enzimatik aktivitelerde kayba neden olmaktadır [Kalender ve ark., 2013].

Yapılan bazı çalışmalarda ağır metallerin SOD aktivitesinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir [Su ve ark., 2008; Jihen ve ark., 2009]. El-Demerdash ratlara uygulanan alüminyumun karaciğer, beyin, testis ve böbrekte serbest radikal üretimine neden olarak GST aktivitesini azalttığını bildirmiştir [El-Demerdash, 2004].

Kadmiyum kaynaklı oksidatif stresin LPO'nda artışa, antioksidan savunma sisteminde değişikliklere yol açtığı bilinmektedir [Jemai ve ark., 2007]. Sarkar ve ark., yaptıkları çalışmada kadmiyumun sıçanlarda LPO'nu arttırdığını ayrıca eritrosit antioksidan enzim aktivitesini azalttığını belirtmişlerdir [Sarkar ve ark., 1998].

Mitsuo ve ark., tarafından eritrositler üzerinde yapılan uzun süreli çalışmaların sonucunda oral yol ile kadmiyuma maruz kalındığında antioksidan enzim aktivitelerinin inhibe olduğu belirlenmiştir [Mitsuo ve ark., 2004].

Civa klorid böbrek ve karaciğer dokularında TBARS seviyesinde artışa neden olmaktadır [Brandao ve Nogueria, 2011]. Villeda-Hernandez ve ark., [2001] tarafından yapılan çalışmada kurşun asetatın rat beyrinde LPO düzeyinde artışa neden olduğu belirtilmiştir.

Yapılan bir çalışmada civa klorid uygulanan farelerin böbrek ve epididimislerinde LPO'nun arttığı, antioksidan enzimlerden olan SOD, GPx ve GR aktivitelerinin ise azaldığı tespit edilmiştir [Mahboob ve ark., 2001].

Sarkar ve ark., [1997] kadmiyumun eritrositler üzerine *in vivo* etkisinde MDA değerinin arttığını, SOD ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığını belirtmişlerdir. Yine Sarkar ve ark., [1995] kadmiyumun antioksidan enzim aktivitesi üzerine yaptıkları bir başka çalışmada CAT aktivitesinin kalp dokusunda azaldığı tespit edilmiştir. Ognjanovic ve ark., [2010] kadmiyumun testis dokusunun antioksidan enzim aktiviteleri üzerine yapmış oldukları çalışmada SOD, CAT, GPx, GR ve GST enzim aktivitelerinin azalttığını, LPO'nun arttırdığını ortaya koymuşlardır.

Kadmiyumun kalp üzerindeki etkileri Manna ve ark., [2008] tarafından araştırılmış ve SOD, CAT, GST, GPx ve GR aktivitelerinde azalma ile LPO'da artış meydana geldiği ayrıca kalp kasında dejenerasyona ve fibrosise neden olduğu belirlenmiştir.

Kurşun, insanlarda pek çok enzimi inhibe etmekte ayrıca fizyolojik sistemleri de etkilemektedir [Çaylak ve Halifeoğlu, 2010]. Kurşunun antioksidan seviyesinde azalma, serbest radikal konsantrasyonunda ve LPO'nda artışa neden olduğu bilinmektedir [El-Sokkary ve ark., 2005; Farmand ve ark., 2005; Narayana ve Al-Bader, 2011]. Yapılan bir çalışmada kurşuna maruz kalan işçilerin kanında tespit edilen kurşun miktarı ile LPO seviyesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur [Jiun ve Hsien, 1994].

Dişi ratlarda kurşun asetata uygulaması karaciğer dokusunda TBARS seviyesinde artışa, GPx, GST, GR ve SOD aktivitelerinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur [Newairy ve Abdou, 2009]. Kadmiyum böbrek dokusunda SOD, CAT, GST ve GPx enzim aktivitelerinde azalma ve TBARS seviyesinde artışa neden olmuştur [Renugadevi ve Prabu, 2009].

Çaylak ve ark., [2007]'na göre kurşun ya direkt olarak peroksidatif etki gösterir ya da dolaylı olarak LPO için uygun şartların oluşmasını sağlar. Kurşunun direkt peroksidatif etkisi H_2O_2 , atomik oksijen ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile ilişkilidir [Ding ve ark., 2000]. Meydana gelen oksidatif stresin serbest radikal üretimi gibi zararlı etkileri, antioksidan enzimler tarafından ortadan kaldırılır [Lakshmi ve ark., 2013].

Kurşunun neden olduğu hasarlar, LPO'nu ve reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimi sonucu meydana gelen prooksidan-antioksidan dengesizlik sonucu oluşmaktadır [Lakshmi ve ark., 2013]. Kurşun varlığında meydana gelen oksidatif stres antioksidan enzimlerin protein kısımlarında değişikliklere neden olur [Farmand ve ark., 2005].

Kurşun LPO seviyesinde artışa, SOD, CAT, GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olmaktadır [El-Nekeety ve ark., 2009]. ROT üretimi, LPO'nun stimölasyonu ve antioksidan savunmadaki azalma kurşun maruziyetinin neden olduğu hastalıklardaki başlıca etkenlerdir [Patrick, 2006b]. Yani kurşun serbest radikal hasarına iki yolla yol açmaktadır denilebilir 1) hiperoksit radikali, singlet oksijen ve H_2O_2 gibi reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve 2) antioksidan rezervlerde azalma [Patrick, 2006b; Lakshmi ve ark., 2013].

Ratlarda yapılan bir çalışmada civa klorid uygulaması, GPx ve CAT aktivitelerinde artışa, SOD aktivitesinde ise azalmaya, ayrıca lipid ve protein oksidasyonunda artışa neden olmuştur [Augusti ve ark., 2008]. Ratlarla civa klorid ile yapılan diğeri bir

çalışmada 1 aylık uygulamanın sonucunda LPO'nda artış, SOD enzim aktivitesinde ise azalma meydana geldiği gözlenmiştir [Gutierrez ve ark., 2006].

Kurşunun istenmeyen etkileri ROT üretimi ve de oksidatif stresin meydana gelmesi sonucunda oluşmaktadır. Kurşun maruziyetinden sonra çeşitli dokularda antioksidan savunmada azalma, LPO'nda artma meydana geldiği bilinmektedir [Dewanjee ve ark., 2013]. Oluşan oksidatif stres biyolojik makromoleküllerde bozulmaya neden olarak kurşun zehirlenmesine katkıda bulunmaktadır [El-Nekeety ve ark., 2009; Haleagrahara ve ark., 2010].

Hayvanlarda ve işçilerde kurşun maruziyeti ROT'ların oluşmasına, LPO'na ve antioksidan savunma sisteminde azalmaya neden olarak kurşun kaynaklı oksidatif stres meydana getirmektedir [Patrick, 2006b; Haleagrahara ve ark., 2010].

Alam ve ark., [2007] ratlarda civa klorid uygulamasının ardından böbrek dokusunda nekroz ve ödem gibi patolojik bulgular ile birlikte SOD, CAT, GPx ve GR enzim aktivitelerinde azalma, ayrıca LPO'nda anlamlı bir artış meydana geldiğini saptamışlardır.

Kasperczyk ve ark., mesleki yoldan kurşuna maruz kalan işçiler üzerinde yaptıkları çalışmada bu işçilerden alınan kan örneklerinde antioksidan enzim aktivitelerinde ve bu enzimlerin gen ekspresyonlarında değişiklik meydana geldiğini ortaya koymuşlardır [Kasperczyk ve ark., 2012]. Moniuszko-Jakoniuk ve ark., [2007] tarafından yapılan çalışmada uygulanan kurşunun ratlarda karaciğer ve böbrek dokusunda MDA seviyesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Kurşun asetat uygulanan ratlarda oksidatif stresin indüklendiği ve LPO'nda artış meydana geldiği saptanmıştır. Uygulanan kurşun asetat MDA seviyesinde anlamlı bir yükselmeye neden olmuştur [El-Nekeety ve ark., 2009]. Kurşun, Yin ve ark.,'nın yaptığı çalışmada rat hipokampusunda MDA seviyesinde artışa, SOD aktivitesi ve GSH düzeyinde azalmaya neden olmuştur [Yin ve ark., 2008].

Dewanjee ve ark.,'nın yaptıkları çalışmada ratlara kurşun asetat uygulanmış ve sonuç olarak karaciğer, beyin, böbrek ve kalp dokularında LPO'nda artma, antioksidan enzimlerden olan SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerindeyse azalma meydana geldiği gözlenmiştir [Dewanjee ve ark., 2013].

Rao ve Gangadharan'ın çalışmasında ratlara uygulanan civa kloridin spermelerde SOD, GPx ve GR aktivitelerinde azalmaya, MDA miktarında ve H₂O₂ oluşumunda artışa neden olduğu belirtilmiştir [Rao ve Gangadharan, 2008].

Prasanthi ve ark., tarafından kurşun ile yapılan çalışmada beynin farklı bölgelerinde (hipokampus, serebellum, medulla ve serebral korteks) SOD ve CAT enzim aktivitelerinde azalma ile LPO seviyesinde artış meydana geldiği belirtilmiştir [Prasanthi ve ark., 2010]. Mehana ve ark., [2012]'nin yaptıkları çalışmada kurşun uygulanan ratlarda SOD ve GST aktivitelerinde azalma meydana geldiği saptanmıştır.

Ağır metallerin canlılarda histopatolojik değişiklikler oluşturdukları bilinmektedir [Fahmy ve ark., 2008]. Ağır metallerden etkilenen organların arasında böbrek [McMurry ve ark., 1995], karaciğer [El-Nekeety ve ark., 2009], beyin [Mendez-Armenta ve ark., 2001], testis [Martin ve ark., 2007] gibi organlar bulunmaktadır.

El-Nekeety ve ark., yaptıkları çalışmada ratlara kurşun asetat uygulamışlar, deneyin sonunda karaciğer ve böbreklerde histolojik incelemeler yapmışlardır. Karaciğerde portal alanda dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, hepatositlerde nekroz ve piknotik çekirdek, böbrekte ise tübüler dilatasyon, hemoraji, tübül epitel hücrelerinde apoptotik çekirdek gibi histopatolojik değişikliklerin meydana geldiğini belirtmişlerdir [El-Nekeety ve ark., 2009].

Kutlubay ve ark., alüminyumun böbreklerde glomerulus ve proksimal tübüllerde hasara, Bowman kapsülünde şişmeye ayrıca hemoraji, fibrozis gibi değişikliklere neden olduğunu belirlemişlerdir [Kutlubay ve ark., 2007].

Dewanjee ve ark., tarafından yapılan çalışmada kurşun muamelesinin karaciğer, beyin ve kalpte histopatolojik değişikliklere neden olduğu tespit edilmiştir. Karaciğerde infiltrasyon, portal vende dilatasyon, sinüzoidlerde genişleme, hepatik hücrelerde nekroz; beyinde ödem, vakuol oluşumları; kalpte ise kalp kas dokusunda dejenerasyon meydana geldiği saptanmıştır [Dewanjee ve ark., 2013].

Diyet yoluyla 500 mg/kg kurşun asetat uygulanan sıçanlarla yapılan bir çalışmada bu gruptaki sıçanların karaciğer dokusunda serum gama glutamil transferaz (GGT), ALT, AST ve ALP seviyelerinde artışın yanı sıra yapılan histolojik incelemelerde mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis, nekrotik ve apoptotik hücrelerin olduğu gözlemlenmiştir [Shalan ve ark., 2005]. Bu çalışmaya benzer bir şekilde, yapılan diğer bir çalışmada da kurşunun karaciğer dokusunda nekroza, mononükleer hücre infiltrasyonuna, ödem, fibrozis ve konjesyona neden olduğu saptanmıştır [Mehana ve ark., 2012].

Kurşun nitratla ilgili yapılan bir çalışmada bu bileşiğin ratlarda karaciğerde sitoplazmik vakuoller meydana getirdiği, mitokondrilerde dejenerasyon ve sinüzoidlerde dilatasyona neden olduğu belirtilmiştir [Narayana ve Al-Bader, 2011]. 7 hafta süreyle kurşunla yapılan başka bir çalışmada böbrek tübüllerinde apikal sınırda düzensizlikler ve tübül epitelinde nekroz meydana geldiği belirtilmiştir [McMurry ve ark., 1995].

El-Neweshy ve El-Sayed [2011] tarafından yapılan çalışmada 60 gün 20 mg/kg v.a. kurşun asetat uygulanan grupta bulunan ratlarda karaciğer dokusunda karaciğer hücre kordonunda disorganizasyon, hücre infiltrasyonu ve sitoplazmik vakuoller; böbrek dokusunda tübüllerde nekroz ve infiltrasyon; beyinde ödem ve dejenere olmuş nöronlar; testis dokusunda ödem, seminifer tübüllerde ve spermatojenik hücrelerde bozulmalar tespit edilmiştir.

Kadmiyum ile yapılan bir deneyde uygulanan ağır metalin karaciğer dokusunda hepatositlerde nekroza, yağlı değişime, hücre infiltrasyonuna neden olduğu belirtilmiştir [Gong ve ark., 2008].

Böbrekler ilaç ve çeşitli kimyasal maddelerden dolayı sekteye uğrayan çok sayıda fonksiyona sahiptir [Woods ve ark., 2008]. Böbrekler hücrelerde meydana gelen metabolik atıkların atılması ve vücut sıvılarının bileşimi ile bu sıvıların miktarını kontrol ederler. Bu sayede kan basıncının düzenlenmesinde ve ayrıca kırmızı kan hücrelerinin üretiminde de önemli role sahiptirler [Afshar ve ark., 2008].

Böbreklerin en küçük fonksiyonel birimi nefronlardır. Nefronların üstlendiği fonksiyonlar nefrotoksinler olarak adlandırılan maddelerden etkilenebilirler [Vural, 2005]. Nefrotoksisite oluşan atıkların atılmasında azalmaya, vücut sıvı miktarı ve elektrolit dengesinin bozulmasına ve eritropoietin gibi maddelerin sentezlerinde aksamaya neden olarak sistemik toksisiteye yol açabilir [Afshar ve ark., 2008]. Nefronlardaki glomeruluslar plazmadaki maddelerin süzülmesini sağlar. Plazmada bulunan küçük ve serbest moleküller, filtrata geçerler. Nefronların tubulus kısmı, filtratın önemli miktarını reabsorbe eder [Vural, 2005]. Böbreklerde özellikle tübüler hücreler ve glomeruluslar çeşitli ksenobiyotik bileşikler için asıl hedef kısımlardır [Fetoui ve ark., 2010]. Renal tübül hücreleri atılacak olan boşaltım ürünlerine oldukça yüksek konsantrasyonda maruz kaldığından dolayı hasar almaktadırlar [Renugadevi ve Prabu, 2009].

Dinlenme halindeki kalp debisinin yaklaşık %20-25'ini böbrekler almaktadır. Bu yoğun kan akımından dolayı, kan dolaşımındaki kimyasal maddeler böbreğe yüksek miktarda gelmektedirler. Su ve elektrolitler geri emildiğinden dolayı kimyasal madde miktarının filtrattaki yoğunluğu artabilir ve bu sebeple de plazmada toksik olmayan kimyasal konsantrasyonu böbrekte toksik konsantrasyonlara ulaşabilir [Satar ve ark., 2005].

Böbrekler elementlerin birikimi için elverişli bir organdır bu nedenle metallerle etkileşimi oldukça kolaydır. Metallerin böbrekler üzerinde toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Toksik bileşikler filtre eden proksimal tübül hücreleri metallerin zararlı etkilerinden oldukça fazla etkilenen hücrelerdendir. Metallerin biyotransformasyon ve eliminasyonunu gerçekleştirdiği için böbrekler metal

toksitesindeki hedef organlardandır [Matos ve ark., 2009]. Böbrekler yüksek kan akışı hacmi ve tübüllerde yoğunlaşan çok sayıda maddeyi filtre etmelerinden dolayı toksikanlara karşı oldukça hassastır [Afshar ve ark., 2008].

Kimyasallar, böbreklerde hücre ölümüne ve nekroza neden olabilirler. Bu toksisite, böbrek fonksiyonlarında küçük değişikliklere neden olabileceği gibi böbrek yetmezliği gibi daha ciddi sonuçlara yol açabilir. Toksik maddenin yapısına, dozuna ve maruz kalma şekli ve süresine göre bu değişiklikler, reversibl veya irreversibl olabilir [Vural, 2005].

Böbrekler vücudun ihtiyaçları doğrultusunda istenmeyen maddeleri vücuttan atan ve gerekli olanları elde tutan bu sayede de vücudun iç ortamını dengeleyen çok önemli organlardır [Liu ve ark., 2010]. Ağır metallerin böbrekler başta olmak üzere vücudun çeşitli organları üzerinde zararlı etkileri mevcuttur [de Freitas ve ark., 2009; Jihen ve ark., 2009; Matos ve ark., 2009].

Oral yoldan verilen 100 mg/mL sodyum arsenitin farelerde nefrotoksisiteye neden olduğu Mittal ve Flora [2006] tarafından yapılan çalışmada ortaya konulmuştur. Civa klorid uygulamasından sonra renal tübüllerde hasar meydana geldiği yapılan bir çalışmada vurgulanmıştır [Augusti ve ark., 2008].

Kadmiyum böbreklere zarar verdiği bilinen ağır metallerdendir. 9 hafta süreyle kadmiyum verilen ratlarda tübül hücrelerindeki fırça kenar mikrovillusların yapılarında değişiklikler, sitoplazmada vakuoller, mitokondrilerin yapısında değişiklikler meydana geldiği ayrıca GR ve SOD aktivitesinde azalma ile TBARS miktarında artma gözlenmiştir [Morales ve ark., 2006]. Kadmiyum uygulaması sonucunda böbrek tübül hücrelerinde dejenerasyonun yanında, bağ dokuda yangı ve fibrozis oluşmaktadır, bu patolojik değişikliklerle birlikte proteinüri, aminoasidüri ve glikozüri, ayrıca tübüler fosfat absorpsiyonunda azalma ve idrara geçen kadmiyum miktarında artış görülmektedir [Inaba ve ark., 2005; Vahter ve ark., 2007]. Kadmiyum uygulamasının bir çalışmada böbrekte hemoraji, tübüler nekroz,

inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glomeruluslarda dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir [Renugadevi ve Prabu, 2009].

Sharma ve ark., tarafından yapılan çalışmada farelere civa klorid uygulanmış, uygulamanın sonunda MDA miktarında artış ile birlikte böbreklerde proksimal ve distal tübüllerde dejenerasyon gibi histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir [Sharma ve ark., 2007].

Kurşuna kronik maruziyet böbreklerde iltihaba ve kronik böbrek yetmezliği gibi sorunlara neden olmaktadır. Ayrıca proksimal tübüllerde fonksiyon bozukluğuna neden olarak glikozüri ve aminoasidüri oluşturmaktadır [Gordon ve ark., 2002]. Kurşun, proksimal tübüllerde hasara, glomerular skleroza ve fibrozise neden olmaktadır [Patrick, 2006a].

Böbrekler, özellikle de renal korteksdeki tübül epitel hücreleri, kurşun ve tuzlarının neden olduğu kanserlerde asıl hedeftir. Kurşun maruziyeti sonucunda renal kortikal adenoma ve karsinoma hem ratlarda hem de farelerde meydana gelmektedir [Silbergeld ve ark., 2000]. Kurşun asetatın renal tümör oluşumuna neden olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [Boyland ve ark., 1961].

Yapılan bir deneyde 4 hafta süreyle inhalasyon yoluyla fareler kurşuna maruz bırakılmış ve çeşitli dokularda komet yöntemiyle DNA'da meydana gelen hasar incelenmiştir. Deneyin 2. haftasından itibaren böbrek dokusunda DNA'da kontrole kıyasla anlamlı bir hasar meydana geldiği gözlenmiştir [Valverde ve ark., 2002].

Lakshmi ve ark., tarafından yapılan çalışmada kurşun nitrat uygulanan ratlarda böbrek dokusunda MDA seviyesinde artış; SOD, CAT, vücut ve böbrek ağırlığında ise anlamlı bir azalma meydana geldiği tespit edilmiştir [Lakshmi ve ark., 2013].

Erkek farelere uygulanan kurşun nitratın bu gruptaki hayvanların böbrek dokusunda LPO, AST, ALT, ALP ve kolesterol seviyesinde artış; protein miktarında, SOD ve

CAT aktivitelerinde azalmaya neden olduğu Sharma ve ark., tarafından yapılan çalışmada belirtilmiştir [Sharma ve ark., 2010].

El-Sokkary ve ark., yaptıkları deneyde uygulanan kurşunun böbrek MDA seviyesinde artışa, SOD aktivitesindeyse azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yapılan histolojik incelemelerde tübüllerde anormallikler, bazı tübüllerde hiperplazi, çoğu alanda nekroz ve konjesyon meydana geldiğini gözlemişlerdir [El-Sokkary ve ark., 2005].

Atık metabolitlerin miktarının belirlenmesi böbreklerin durumuyla ilgili oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır [Tootian ve ark., 2012]. Serumda üre, ürik asit ve kreatinin değerleri böbrek fonksiyonunu ölçmek için kullanılan parametrelerdendir. Bu maddelerin miktarlarındaki artışın böbreğin fonksiyonel hasarının belirtici olduğu bilinmektedir [Renugadevi ve Prabu, 2009; Al-Attar ve Al-Taisan, 2010].

Amonyak aminoasitlerin deaminasyonu ile ortaya çıkar ve karaciğerde üreye dönüştürülerek kanda toksik konsantrasyona ulaşması engellenmektedir. Fazla miktarda amino asit karaciğer tarafından metabolize edildiği zaman üre oluşumu ve dolayısıyla da kan üre nitrojeni (BUN) düzeyleri artmaktadır. Bu artış protein içeriği yüksek diyetle beslenildiğinde ve doku yıkımında ortaya çıkabilmektedir [Ganong, 1999]. Üre protein metabolizmasının asıl metabolik ürünüdür. Serumda artan üre miktarı artan protein katabolizmasına ve böbrekte dejeneratif değişikliklerin oluştuğuna işaret etmektedir [Abdel-Wahhab ve ark., 2008; Renugadevi ve Prabu, 2009]. Protein metabolizmasının ana ürünlerinden olan üre glomeruluslardan serbestçe filtre edilir. Diyet, hepatik fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, durumlarında üretim hızı değişir [Laterza ve ark., 2002].

Karaciğerde sentez edilen kreatin, kas ve diğer dokular tarafından kandan aktif olarak alınır. Vücuttaki toplam kreatin miktarının %98'i kaslardadır ve bu değerin %60-70'i fosfokreatindir. Kreatin maddesinin nonenzimatik dehidrasyonu ile kreatinin oluşur. Oluşum hızı kas kitlesine ve ayrıca diyetle alınan protein miktarına bağlıdır [Laterza ve ark., 2002]. Normal şartlarda serum kreatinin seviyesi ve idrarda

atılan kreatinin miktarı kas kütlesinin bir göstergesidir [Ganong, 1999]. Oluşan kreatinin plazmada herhangi bir proteine bağlanmaz ve glomeruluslardan kolayca filtre edilir ayrıca böbreklerde metabolize olmaz. Kreatininin ortalama oluşum miktarı beyaz ırka göre siyahlarda, kadınlara göre erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde daha fazladır. Yani serum kreatinin miktarı yaş, cinsiyet ve ırka göre değişiklik gösterir. Hem hesaplı olması hem de uygulama kolaylığından dolayı serum kreatinin miktarı tayini renal fonksiyon tayininde sıklıkla kullanılmaktadır [Laterza ve ark., 2002]. Kreatinin böbrekler tarafından ekstraksiyonu yapılan metabolitlerden olduğu için serumda normal miktarının üstüne çıkan kreatinin böbreklerde meydana gelen hasarın önemli biyokimyasal belirteçlerindendir [Tootian ve ark., 2012].

Ürik asit adenin ve guaninden oluşan pürin nükleotitlerin en önemli metabolik ürünüdür. Artmış olan ürik asit oksijen radikallerindeki artışı yansıtmaktadır. [Renugadevi ve Prabu, 2009]. Ürik asit serbest radikalleri ortadan kaldırıci özelliğinden dolayı oksidatif stres oluşumunu azaltır [Regoli ve Winston, 1999]. Renal fonksiyonlar normal olduğunda ürik asitin çoğu idrar vasıtasıyla atılır [Rafey ve ark., 2003]. Ancak renal yetmezlikte plazma ürik asit seviyesinde bir artış görülmektedir [Onat ve ark., 2002].

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarında kadmiyum uygulanan grupta anlamlı bir artış meydana gelmiştir [Renugadevi ve Prabu, 2009]. Jortner tarafından yapılan deneyde uranyum uygulaması yapılan gruptaki ratlarda serum kreatinin ve BUN seviyelerinde artış, ayrıca proksimal tübül epitel hücrelerinde hasar ve hücre sınırlarında kayıplar, sitoplazmada vakuoller ile bazı tübüllerde nekrotik alanlar tespit edilmiştir [Jortner, 2008].

Kurşun BUN, serum kreatinin, serum ürik asit ve idrarda atılan aminoasit, glikoz ve fosfat miktarında artışa neden olmaktadır [Patrick, 2006a]. El-Nekeety ve ark., ratlarla yaptıkları çalışmada kurşun asetat uygulaması yapılan grupta serumda bakılan üre miktarında anlamlı bir artış tespit etmişlerdir [El-Nekeety ve ark., 2009]. Ratlarla yapılan başka bir çalışmada da uygulanan kurşun asetat serum üre seviyesinde anlamlı bir artmaya neden olmuştur [Dewanjee ve ark., 2013].

Yapılan bir çalışmada uygulanan kurşun nitratin ratlarda serum BUN ve kreatinin seviyesinde anlamlı bir artışa neden olduğu ortaya konulmuştur [Lakshmi ve ark., 2013].

Liu ve ark., [2010]'nın yaptığı çalışmada kurşun asetatın böbreklerde ROT, kaspaz-3 aktivitesi, üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinde artışa, SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde ise azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Elde edilen bu bulguların yanında tübül epitel hücrelerinde nekroz ve piknoz, lökosit infiltrasyonu gibi histopatolojik değişikliklere de rastlanmıştır.

Selenyum tahıllarda, sebzelerde, deniz ürünlerinde ve et gibi gıdalarda bulunmaktadır [dos Santos ve ark., 2007]. Selenyum, DNA'ya zarar veren H_2O_2 ve lipid hidroperoksitleri ortadan kaldıran GPx [Gallegos ve ark., 1997] ile NADPH'ı kullanarak tiyoredoksinin disülfid aktif bölgesini redükleyen tiyoredoksin redüktaz (TrxR) gibi enzimlerinde içinde bulunduğu selenyum içeren proteinlerin yapısına katıldığından dolayı memeli hücreleri için önemli bir yere sahiptir [de Freitas ve ark., 2009]. Toksik ve karsinojen olarak bilinen selenyumun yapılan deneylerle biyolojik sistemler açısından önemli bir element olduğu ortaya konulmuştur. Bu önemin anlaşılmasının ardından yapılan çalışmalarda, karaciğerde deneysel olarak meydana getirilen tümörlerde selenyum uygulaması ile % 50 civarında bir iyileşme meydana geldiği vurgulanmıştır [Vernie, 1984]. Selenyum, hayvan ve insan dokuları için antioksidan özellik gösteren bir iz elementtir. Bu element diyetle genellikle selenit ve selenat olmak üzere 2 inorganik formda bulunur [Luo ve ark., 2010]. Sodyum selenit (Na_2SeO_3) selenyum eksikliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır [Kalender ve ark., 2013]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda selenyum deney hayvanlarına sodyum selenit olarak verilmektedir [Hintz, 1999; Orun ve ark., 2008].

Selenyumun çözünen bileşikleri biyolojik sistemler tarafından kolayca alınır özellikle selenit duodenumdan absorbe olur. Yapılan araştırmalarda insanlarda sodyumun selenitin %90'ının absorbe olduğu ve dokularda dağıldığı gösterilmiştir.

Selenyumun başlıca atılım yolu böbreklerdir. Böbrekler haricinde ter ve ekspirasyon havası ile de atılmaktadır ayrıca sütle de atılımı gerçekleşmektedir [Vural, 2005].

Sodyum selenitin antikarsinojenik ve antimutajenik etkileri bulunmaktadır. Son günlerdeki çalışmalar ağır metallerin neden olduğu oksidatif hasar üzerine selenyumun koruyucu etkisinin olduğunu kanıtlamaktadır [Kalender ve ark., 2013]. Selenyum normal hücrenin malign transformasyonunu engeller, P-53'ü regüle eder, kanser hücrelerinde apoptozun indüklenmesinde, onkogen inaktivasyonunda görev yapar. Selenyum kullanımının akciğer, kolon, prostat kanseri riskini azalttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [Derviş, 2011]. Selenyumun antikarsinojenik etkisi muhtemelen MDA oluşumunu engellemesine bağlıdır [Vural, 2005].

Selenyumun antikarsinojenik etkisinin yanında [Csanaky ve Gregus, 2003], tiroid hormon metabolizmasının ve hücre büyümesinin düzenlenmesi gibi görevleri de bulunmaktadır [Grosicki ve Kowalski, 2002]. Selenyum bazı hastalıklara karşı korunmada önemli rol oynamaktadır. Kimyasalların neden olduğu spermlerdeki anormallikleri azaltmaktadır [Fahmy ve ark., 2008]. İnsanlardaki selenyumla bağlantılı olduğu düşünülen hastalıkların arasında katarakt, artrit, kas distrofisi, hemolitik anemi, gece körlüğü ve çocuklarda ani ölüm sendromu bulunmaktadır [Foster ve Sumar, 1997].

Selenyum, bu elementin birikim gösterdiği bitkiler ve deniz mahsüllerinde bol miktarda bulunduğu için bu besinler selenyum açısından önemli diyet kaynaklarıdır. Selenyumca zengin bir diyetle beslenilmesi ile GPx aktivitesi arasında yüksek bir korelasyon bulunmaktadır [Kaur ve ark., 2009]. Selenyum periyodik tabloda VI A grubunda yer almaktadır, kayalarda ve toprakta katı halde, suda ise erimiş olarak bulunmaktadır. Toprak ve sudan mantarlara, bitkilere ve insanlara kadar geçip tekrar çevreye dönmektedir [Büyükakyüz ve ark., 2000].

Ağır metaller gibi çeşitli etkenlerle meydana gelen peroksidatif hasarın kontrolünde, ağır metaller için yüksek afinitesi bulunan selenyumun rolünün olduğu bilinmektedir [Ganther, 1980]. Selenyum bazı metallerin vücutta tutulmasını azaltmaktadır

[Hansen, 1988]. Sıçanlarda vitamin E eksikliğinde ortaya çıkan karaciğer nekrozu selenyum uygulaması ile önlenmektedir. Selenyum, düşük miktarlarda bulunduğunda canlılar için gerekli olan oldukça önemli bir elementtir ancak yüksek miktarlarda ise zararlı etkilere sahiptir. İntoksikasyon belirtileri arasında ağızda metalik tat, solunum sisteminde irritasyon, akciğerlerde ödem ve aşırı terleme sayılabilir [Navarro-Alarcon ve Lopez-Martinez, 2000].

Yapılan çalışmalarla selenyumun, ağır metaller gibi maddelerin deney hayvanlarında oluşturduğu toksik etkileri ve iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı ortaya konulmuştur [Venardos ve ark., 2004; Su ve ark., 2008]. Selenyum, kullanılan doza ve kimyasal yapısına bağlı olarak hücreleri hasara karşı koruyan antioksidan savunma sisteminin içinde önemli bir yere sahiptir [dos Santos ve ark., 2007]. Hücre membranlarında bulunan doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin tetiklediği LPO'na karşı korumaktadır [Orun ve ark., 2008].

Farina ve ark., ratların karaciğer dokusunda, civa kloridin neden olduğu TBARS seviyesi artışı tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada uygulanan sodyum selenitin, karaciğeri LPO'na karşı koruduğu belirtilmiştir [Farina ve ark., 2003].

Selenyum, Yousuf ve ark., [2007] ve de Ozbal ve ark., [2008] tarafından yapılmış olan serebral iskemi üzerine denenmiş ve nöral dokunun iskemi kaynaklı hasara karşı korunmasında etkili olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada civa klorid ile muamele edilen ratların karaciğer ve böbrek dokularında TBARS düzeyinin arttığı, civa klorid ile birlikte sodyum selenit uygulandığında ise sodyum selenitin civa kaynaklı oksidatif hasara engel olduğu gözlenmiştir [Perottoni ve ark., 2004].

El-Shenawy ve Hassan, civa klorid ile beraber selenyum uygulandığında civanın BUN ve serum kreatinin düzeylerinde neden olduğu artışı önemli derecede azalttığını belirtmişlerdir [El-Shenawy ve Hassan, 2008].

Yapılan bir çalışmada civanın neden olduğu toksik etkiler üzerine difenil diselenitin (1 mg/kg) koruyucu etkisinin olduğu saptanmıştır. Civanın artmasına neden olduğu MDA düzeyini böbrekte düşürmüştür; civa uygulaması nedeniyle azalmış olan CAT aktivitesinde artış meydana getirmiştir. Ayrıca bu çalışmada civa uygulanan grupta karaciğer, böbrek ve vücut ağırlığı kazanımlarında azalma meydana geldiği, uygulanan difenil diselenitin hem organ hem de vücut ağırlığındaki azalmayı azalttığı gözlenmiştir [de Freitas ve ark., 2009].

Agarwal ve Behari [2007], ratlarla yaptıkları çalışmada selenyumun karaciğer antioksidan enzimleri üzerine civa kloridin sebep olduğu olumsuz etkileri düzenlediğini ortaya koymuşlardır.

Ratlara uygulanan arseniğin karaciğer dokusunda sitoplazmada vakuol oluşumu gibi patolojik değişiklikler meydana getirdiği, arsenik ile birlikte verilen selenyumun karaciğeri histolojik yönden onardığı yapılan bir çalışmada gözlenmiştir [Messarah ve ark., 2012].

Chmielnicka ve ark., ratlara civa klorid uygulamasından önce sodyum selenit verildiği zaman böbrekler ve kalpteki civa düzeyinin yaklaşık iki kat azaldığını belirtmişlerdir [Chmielnicka ve ark., 1979]. Kaur ve ark.'nın yaptıkları deneyde civanın sinir hücre kültüründe artışa neden olduğu ROT seviyesinin selenyum uygulaması sonucunda azaldığı görülmüştür [Kaur ve ark., 2009].

Yapılan bir deneyde kadmiyum ile muamele edilen ratlarda böbrek GPx ve TrxR aktivitelerinde ve de GSH seviyesinde azalma ile LPO'nda artış meydana geldiği gözlenmiştir. Kadmiyum ile birlikte selenyum uygulandığında, kadmiyumun araştırılan parametreler üzerinde neden olduğu değişikliklere karşı selenyumun böbrekleri koruduğu ortaya konulmuştur [El-Sharakly ve ark., 2007].

Newairy ve ark., tarafından yapılan deneyde ratlara uygulanan selenyumun MDA düzeyini azaltarak ve antioksidan enzim aktivitelerinde artış meydana getirerek

kadmiyumun karaciğer üzerinde yol açtığı toksisiteyi onardığı gözlenmiştir [Newairy ve ark., 2007].

Selenyum ilavesi hayvanlarda kurşun maruziyetine karşı koruyucu etki göstermektedir. İntramuskuler sodyum selenit uygulamasının ardından hem karaciğer hem de böbrek dokusunda kurşun muameleli grupla karşılaştırılınca SOD, GR ve GSH seviyesinde artış meydana gelmiştir [Othman ve El-Missiry, 1998].

Ratlara civa klorid uygulamasından sonra sodyum selenit verildiğinde, böbrek ve karaciğer dokularında GSH metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivitelerinde civa klorid kaynaklı inhibisyonun önemli ölçüde engellendiği yapılan bir çalışmada belirtilmiştir [Chung ve Maines, 1982].

Kadmiyum uygulanan ratlarda karaciğer SOD, GPx ve CAT enzim aktivitelerinin azaldığı ayrıca MDA düzeyinin arttığı; kadmiyum ile beraber selenyum uygulaması yapılan gruptaki hayvanlarda ise selenyumun kadmiyum uygulaması yüzünden meydana gelen oksidatif stresi kısmen azalttığı sonucu elde edilmiştir [Jihen ve ark., 2009].

Kadmiyum uygulaması Jihen ve ark., tarafından yapılan çalışmada böbrek dokusunda tübüler nekroz ve glomeruluslarda genişlemeye, karaciğerde hepatositlerde nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olmuştur. Selenyum uygulamasının her iki organda da kadmiyumun neden olduğu toksik etkiyi azalttığı belirlenmiştir [Jihen ve ark., 2008].

Tümör oluşumuna yol açtığı bilinen polisiklik aromatik hidrokarbonlardan birisi olan 7,12-dimethylbenz[a]anthracene uygulanan ratların akciğer ve böbreklerinde CAT, SOD, GR ve GPx aktivitelerindeki azalma ile MDA düzeylerinde artış meydana gelmiştir. Verilen organoselenyum bileşiklerinin enzimlerin antioksidan etkilerini arttırdığı ve LPO'nu hafiflettiği Talas ve ark., [2009] tarafından yapılan çalışmada vurgulanmıştır.

Kadmiyum klorür uygulanan grupta bulunan ratlarda Laktat dehidrojenaz (LDH), ALP, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, üre, MDA, AST ve ALT seviyelerinde artış, karaciğer dokusunda vakuollerin ve nekrotik bölgelerin oluştuğu belirlenmiştir. Kadmiyum klorürün zararlı etkilerine karşı uygulanan selenyum (difenil diselenit olarak verilmiştir) oluşan bu zararlı etkiler üzerine koruyucu etki göstermiştir [Borges ve ark., 2008].

Kurşunun testis dokusunda meydana getirdiği olumsuz etkileri araştıran bir çalışmada kurşun uygulamalı grupların testis ağırlıklarında azalma meydana geldiği ve kurşun beraberinde selenyum uygulandığında ise değerlerin kontrol grubunda bulunan hayvanların testis ağırlığı değerlerine yaklaştığı Özdemir ve Dursun tarafından [2007] gözlenmiştir.

Brandao ve ark.,'nın yaptıkları çalışmada civa ile muamele edilen grupta bulunan farelerde hematokrit, hemoglobin ve lökosit sayısında azalma ile retikülosit yüzdesinde artış meydana gelmiştir. Difenil diselenit uygulaması hematokrit, hemoglobin ve lökosit sayısında meydana gelen azalmaya karşı koruyucu olmuş ayrıca artan retikülosit yüzdesini de düzenlemiştir [Brandao ve ark., 2008].

Yapılan bir çalışmada ratların karaciğer ve böbrek dokularında bakır kaynaklı artan MDA seviyesinin selenyum uygulaması ile azaldığı ortaya konulmuştur [Rana ve Verma, 1997].

Selenyum biyolojik membranları oksidatif stresin neden olduğu dejenerasyona karşı korur [Uyanık, 2000] ayrıca koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu bir elementtir [Tong ve Wang, 1998]. Yapılan bir çalışmada tavşanlarda ateroskleroza karşı selenyumun koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir [Wojcicki ve ark., 1991]. Yapılan çalışmalar civanın kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturduğu toksisiteye karşı selenyumun koruyucu etkisinin bulunduğunu belirtmektedir [Mozaffarian, 2009].

Ağır metallerden olan alüminyumun ratlarda beyin, karaciğer, böbrek ve testis dokularında serbest radikal oluşumuna sebebiyet verdiği ayrıca GST aktivitesinde

azalma meydana getirdiği gözlenmiştir. Ağır metalle beraber uygulanan selenyumun ise alüminyumun incelenen tüm parametreler üzerindeki olumsuz etkisini böbrekte tamamen, diğer dokulardaysa kısmen azalttığı tespit edilmiştir [El-Demerdash, 2004].

Soudani ve ark., [2011] tarafından dişi ratlarda krom kaynaklı meydana gelen kardiyotoksisite üzerine selenyumun etkisi araştırılmıştır. Deney sonunda histopatolojik, antioksidan enzim aktiviteleri ve LPO bakımından elde edilen ve değerlendirilen veriler ışığında selenyumun oluşan toksisite üzerine koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir.

Beyrouthy ve Chan tarafından yapılmış olan deney sonucunda, metil civanın ratlarda üreme sistemi ve gelişimi üzerine neden olduğu toksik etkilere karşı uygulanan selenyumun koruyucu etkisinin bulunduğu vurgulanmıştır [Beyrouthy ve Chan, 2006].

Selenyumun ratlarda böbrek, karaciğer, kan ve beyinde bir insektisit olan sipermetrinin meydana getirdiği oksidatif stres üzerine koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir [Ateşşahin ve ark., 2005].

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlardan birisi olan doksorubisinin ratlarda neden olduğu komet ve mikronükleus testleri ile araştırılan DNA hasarına karşı sodyum selenit ve selenomethioninin koruyucu etkilerinin bulunduğu dos Santos ve ark., [2007] tarafından ortaya konulmuştur.

Kızıl ve Çay'ın yapmış oldukları çalışmada selenyumun kanser oluşumuna sebebiyet veren bir madde olan benzo(a)pirenin yol açtığı antioksidan enzim aktiviteleri (CAT ve GPx) ve LPO üzerindeki toksik etkisini azalttığı ve bu sayede benzo(a)pirenin kanser oluşturma potansiyelinin önüne geçmede faydalı olabileceğini belirtmişlerdir [Kızıl ve Çay, 2010].

Embriyonal nöral retina hücreleri ile yapılan çalışmada uygulanan metil civanın agregasyonu önlediği ve verilen sodyum selenitin (Na_2SeO_3) bu duruma karşı koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir [Kleinschuster ve ark., 1983].

Kalender ve ark., tarafından yapılan çalışmada civa kloridin neden olduğu zararlı etkilere karşı sodyum selenitin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Uygulanan sodyum selenit, testis histolojisi ile MDA düzeyi ve SOD, CAT, GPx aktiviteleri üzerine koruyucu etki göstermiştir [Kalender ve ark., 2013].

Kemoterapi ilaçlarından birisi olan adriamisin uygulanan tavşanların kalp dokusunda yapılan araştırmada sarkoplazmik retikulum, mitokondri ve miyofibrillerin yapısında değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir. Adriamisin+selenyum uygulamasında ise miyofibril yapısının korunduğu ve kalp histolojisinin kontrol grubu ile benzer yapıda olduğu ortaya konulmuştur [Dimitrov ve ark., 1987].

Civanın hücrelerde neden olduğu oksidatif ve genotoksik hasara [Chatziargyriou ve Dailianis, 2010] ve de et ve balıkta antimikrobiyal olarak kullanılan nitrit ve nitratın toksik etkilerine karşı [Chow ve Hong, 2002] selenyumun koruyucu rolünün olduğu rapor edilmiştir. Antikanserojen etki gösteren selenyumun bu etkiyi dokulardaki LPO'nu azaltarak ve özellikle GPx enziminin aktivitesini artırarak sağladığı bilinmektedir [Combs ve Gray, 1998].

Ratlarda kadmiyum ile yapılan deneyde kalp dokusu histolojisinde çeşitli patolojik değişiklikler ile SOD ve GPx aktivitelerinde azalma meydana geldiği, selenyum uygulamasının ise GPx aktivitesindeki kadmiyum kaynaklı azalmayı engellediği buna karşın SOD enzim aktivitesinde düzelme meydana getirmediği belirtilmiştir [Jamall ve Smith, 1985]. Abarikwu ve ark., [2013] kadmiyumun rat testisinde oluşturduğu hasara karşı uygulanan selenyumun LPO'nda ve anormal sperm sayında meydana gelen artışa ve de antioksidan enzimlerden olan SOD, CAT, GST, GPx ve GR aktiviteleri ile plazma testosteron seviyesinde meydana gelen azalmaya karşı koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Poirier ve ark., hamsterlarda selenyum uygulamasının balık yağı uygulanan grupla karşılaştırıldığında plazma total kolesterol, LDL+VLDL seviyelerinde azalma meydana getirdiğini tespit etmişlerdir [Poirier ve ark., 2002].

Selenyum dokularda çeşitli etmenler nedeniyle oluşan toksisiteyi azaltan enzimatik olmayan antioksidan savunmanın bir parçasıdır [Karabulut-Bulan ve ark., 2008]. Selenyum düzeyinde meydana gelen eksiklik ksenobiyotiklerin metabolizması ve dolayısıyla toksisiteleri üzerine etki göstermektedir [Hill ve Burk, 1982]. Selenyum eksikliği ile kalp hastalıkları [Ellis ve ark., 1984] ve karaciğerde meydana gelen anormallikler arasında ilişki bulunduğu [Toyran ve ark., 2007] yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada selenyum yönünden eksik beslenen ratların kalp dokusunda antioksidan enzimlerden olan GPx aktivitesinin %87 azaldığı belirtilmiştir [Molina ve Garcia, 1997].

Selenyum eksikliğinin etkilerini görmek amacıyla Wu ve ark., tarafından yapılan deneyde, kontrol grubu ile kıyaslandığında selenyumca eksik besinle beslenen ratların arter duvarlarında GPx ve SOD enzim aktivitelerinin yanında total antioksidan kapasitesinin önemli ölçüde azaldığı, selenyum takviyesi sonucu incelenen parametrelerde kısmen düzelme meydana geldiği belirtilmiştir [Wu ve ark., 2003].

Hayvanlarda ortaya çıkan patolojilerden başka selenyum eksikliği nedeniyle insanlarda Keshan hastalığı olarak isimlendirilen bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık kardiyomiyopatiye neden olarak çok sayıda çocuğun ölümüne neden olmaktadır, yapılan selenyum takviyesi hastalığı tamamen tedavi etmektedir [Combs ve Combs, 1984].

Diyabet sık rastlanan, hastalığa yakalanma ve ölüm oranı yüksek olan hastalıklardan birisidir. Dünyada nüfusun yaklaşık % 2,5-3'ü bu hastalıkla mücadele etmektedir. Bazı ülkelerde görülme oranı % 7'yi dahi geçebilmektedir [Seghrouchni ve ark., 2002] ve bu oran hızla artmaktadır. Bu yüzden diabetes mellitus (DM) önde gelen sağlık problemleri arasında yer almaktadır [Al-Khalifa ve ark., 2011]. Diyabet,

pankreasın salgılanan bir hormon olan insülinin yetersiz salgılanması veya hiç salgılanmaması [Baydaş ve ark., 2002; Bhutada ve ark., 2010] ve hedef dokularda insülinin metabolik etkisine karşı gelişen direnç hali ile karakterize edilen [Baydaş ve ark., 2002], çeşitli metabolik bozukluklar ve sistemik rahatsızlıklara neden olan endokrin hastalıklardan birisidir [Guyton ve Hall, 2007].

Hastalık, başta kan damarları ve sinirler olmak üzere birçok sistemi hasara uğratan hiperglisemiye neden olmaktadır [Phillips ve ark., 2004]. Hipergliseminin yanında glikozüri, poliüri, polifaji ve polidipsi de diyabetin belirtilerindendir [ADA, 2005]. Glikoz bu hastalıkta yağ, karaciğer ve kas hücrelerine giremediğinden dolayı kullanılamaz, bu nedenle de kan glikoz düzeyi yükselir [Guyton ve Hall, 2007].

Günümüzde laboratuvar hayvanlarında diyabet, streptozotosin (STZ) gibi çeşitli kimyasallar ile oluşturulabilmektedir. STZ, toprakta yaşayan *Streptomyces achromogenes* adlı mikroorganizmanın metabolitidir [Bell ve Hye, 1983] ve pankreas β hücrelerine olan spesifik toksisitesinden dolayı diyabet etkeni olarak kabul edilmektedir [Al-Khalifa ve ark., 2011]. STZ pankreasta oksidan maddeler meydana getirerek pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerini yıkıma uğratmaktadır ve diyabet meydana getirmektedir [Atlan ve ark., 2006]. STZ tek seferde intraperitoneal yoldan 40-60 mg/kg dozunda deney hayvanlarına uygulandığında tip I diyabet meydana getirmektedir [Al-Khalifa ve ark., 2011].

Diyabetin iki esas tipi bulunmaktadır [ADA, 2005].

Tip I diyabet: İnsülinin salgılanamadığı diyabet şekli olarak ifade edilir [ADA, 2005; Guyton ve Hall, 2007]. Bu tip diyabet genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmektedir. Bu tipte, Langerhans adacıklarındaki β hücreleri yıkıma uğradığından sayıları azalır. Bu nedenle salgılanan insülin miktarı azalır veya durur [Oberley 1988]. Bu yüzden bu tip diyabetin diğer bir adı “insüline bağımlı diyabet”tir. İnsülin olmadan glikoz hücre içine giremediğinden hücrelerin enerji gereksinimi yağlardan karşılanmaya başlar [Chausmer, 1998]. İnsülin yokluğunda, yağların yıkımı artarken

buna paralel olarak serbest yağ asitlerinin ketoasitlere dönüşümü de artar. Kan şekerinin yükselmesi ve ketoasitlerin birikmesi ile meydana gelen asidoz diyabetik komayla hatta ölümle sonuçlanabilir [Chausmer, 1998; Quinn, 2002].

Tip II diyabet: Tip II diyabet, pankreasın insülin ürettiği ancak reseptör duyarlılığının azalmasıyla insülinin kullanılamaması sonucu meydana gelir [Quinn 2002; Guyton ve Hall 2007]. Yani sorun insülin üretimindeki eksiklik değil, üretilen insülinin gerektiği şekilde etki gösterememesidir. Çünkü insülin hücrelerdeki reseptörlerine genellikle şişman bireylerde gözlenen insülin direnci nedeniyle bağlanamaz [Guyton ve Hall, 2007]. Özellikle genetik faktörlere bağlıdır ve genellikle 40 yaşın üzerinde ve kilosu fazla olan yetişkinlerde görülmektedir ve diyabetin en sık görülen şeklidir. Tip II diyabette, başlangıçta insülin oluşumu, salgılanması, β hücrelerinin sayısı normaldir [West, 2000]. Ancak kanda artan glikoz düzeyine rağmen hücreler glikozu kullanamaz, bu durum insülin üretimini arttırır. Artan insülin miktarı, reseptörlerde yıkım sonucu reseptörlerin sayısının azalmasına neden olur [Chausmer, 1998]. Bu durum insülinin hücresel düzeydeki etkinliğini azaltır ve serbest yağ asitlerinin oluşumunu arttırır [Quinn, 2002]. Özellikle kas liflerindeki trigliserit ve diğer yağ asidi metabolitlerinde artış meydana gelir [McCarty, 2006].

DM'da metabolizmada oluşan bozukluklar nedeniyle doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir [Palmer, 1993; Yılmaz ve Üstündağ, 2002]. DM nedeniyle meydana gelen hiperglisemi, glikoz otooksidasyonu ve protein glikolizasyonu kaynaklı fazla miktarda serbest radikal oluşumuna neden olur. Oksidatif stresin, diyabet dahil birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir [Robertson ve ark., 2004]. Pankreas β hücreleri oksidatif strese karşı duyarlı yapılardan birisidir [Atlan ve ark., 2006]. Duyarlılığın nedeni antioksidan enzimler bakımından bu hücrelerin fakir olmasıdır. ROT'lardan dolayı artan LPO pankreasın Langerhans adacıklarındaki hücrelerde glikoz oksidasyonunu artırır, insülin salgılanmasını ve insülin mRNA'sının transkripsiyon faktörüne bağlanmasını inhibe eder [Evans ve ark., 2003].

Oksidatif stres tip I DM'da, pankreasın β hücrelerinin apoptozuna; tip II'de ise insülin salgılanmasını uyaran mekanizmanın inhibe olmasına neden olarak [Bonfont-Rousselot ve ark., 2000] diyabetik komplikasyonlar oluşturur [Gumieniczek ve ark., 2002]. Dünyada her yıl binlerce kişi diyabetin neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir [Atalay ve Laaksonen, 2002]. Diyabetin komplikasyonları arasında ateroskleroz, nefropati, retinopati, gastrointestinal, kardiyovasküler ve seksüel disfonksiyonlar sıralanabilir. Ayrıca merkezi sinir sistemi üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır [Kamal ve ark., 2006] ve serebrovasküler hastalıklara duyarlılık oldukça artmaktadır [ADA, 2005; Shin ve ark., 2008].

Diyabetik bireylerde, böbrek hastalığı görülme riski diyabetik olmayan bireylere göre 17 kat daha fazladır [Kofoed-Enevoldsen, 1990]. Diyabetik nefropati DM'un en sık görülen komplikasyonlarından [Vardı ve ark., 2005], tip II hastaların %25'inde ve tip I hastalarda ise %30-50 oranında gözlenir. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastaların yaklaşık yarısında neden DM'dur [Ersöz ve ark., 1997]. Diyabetik nefropatide böbrek fonksiyonlarında azalma görülmektedir [Armağan, 2002].

DM'da oluşan oksidatif stresi başlatan etmen glikoz konsantrasyonundaki artıştır. Oksidatif stresi meydana getiren mekanizmalar arasında glikoz otooksidasyonu, protein glikolizasyonu ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin ortaya çıkması bulunmaktadır [Gumieniczek ve ark., 2002; Maritim ve ark., 2003a]. Glikoz otooksidasyonu, glikozun radikal olan anyonlarını oluşturması ile meydana gelir. Bu radikaller, daha sonra O_2 'yi indirgeyerek süperoksiti meydana getirirler ve böylece diğer ROT'lerin oluşumu tetiklenmiş olur. Glikozun, proteinlerin amino grubuna bağlanması ile proteinlerin glikolizasyonu gerçekleşir. Meydana gelen glikolize proteinler O_2 'ye elektron vererek ROT'ların oluşmasına sebep olurlar [Bonfont-Rousselot ve ark., 2000; Robertson ve ark., 2003].

Diyabette, oluşan serbest radikallerdeki artış insülin reseptörlerinin insüline duyarlılıklarında azalmaya sebep olmaktadır [Maritim ve ark., 2003a]. Diyabet kaynaklı artan ROT miktarının antioksidan savunma sistemini baskıladığı ve

antioksidan enzim sistemlerinde değişiklikler meydana getirdiği, buna bağlı olarak da çeşitli organ sistemlerinde disfonksiyonlar meydana getirdiği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [Gumieniczek ve ark., 2002; Ahmadvand ve ark., 2012].

Ahmadvand ve ark.,'nın çalışmasında diyabetik ratlarda serum, böbrek ve karaciğer dokularında MDA seviyelerinde kontrole kıyasla artış; serum SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde ise azalma ile birlikte böbrekte histolojik değişiklikler meydana geldiği ortaya konulmuştur [Ahmadvand ve ark., 2012]. Yapılan başka bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda proteinlerde oksidasyon, kardiyomiyositlerde apoptozis ve LPO meydana geldiği grlmştir [Shirpoor ve ark., 2009]. Tas ve ark., [2006] diyabet oluşturdukları ratlarda kalp ve böbrek MDA seviyelerinde artış, vücut ağırlığında ise kontrole kıyasla azalma tespit etmişlerdir. Diyabetik hayvanlarla yapılan başka bir deneyde rat pankreasında diyabet kaynaklı artan MDA düzeyi ve azalan GPx aktivitesi üzerine melatonin uygulamasının koruyucu olduğu belirtilmiştir [Yavuz ve ark., 2003].

Deneyssel yolla diyabet oluşturulmuş ratlarda vücut ağırlığında azalma ile böbrek tübül epitel hücrelerinde şişme, sitoplazmada soluklaşma ve vakuolizasyon meydana geldiği, uygulanan melatoninin ise diyabet kaynaklı hasarlar üzerine iyileştirici etkiye sahip olduğu Vardı ve ark., [2005]'nın çalışmasında izlenmiştir. Saravanan ve Ponmurugan [2011]'ın çalışmasında diyabetik ratların karaciğer ve böbrek dokularında TBARS düzeylerinde artış, histopatolojik değişiklikler ile beraber SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde azalma meydana geldiği belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada da ratlarda diyabetin serum AST ve ALT seviyelerinde artışa, vücut ağırlığında azalmaya ve de karaciğerde infiltrasyon, sitoplazmada vakuolizasyon, hepatositlerde nekroz ve sinüzoidlerde dilatasyona neden olduğu; *Prangos ferulacea* ekstraktının bu hasarlara karşı koruyucu etkisinin olduğu ortaya konulmuştur [Farokhi ve ark., 2012].

Arnal ve ark., [2010] tarafından yapılan çalışmada diyabetik gruplarda vücut ağırlığında, beyin korteksindeki GSH konsantrasyonu ve GPx aktivitesinde azalma, MDA seviyesinde ise artış meydana geldiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda

diyabetin rat beyninde TBARS seviyesinde artışa, SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerinde ise azalmaya neden olduğu [Pari ve Latha, 2004; Kumar ve ark., 2007], *Scoparia dulcis* [Pari ve Latha, 2004] ve *Helicteres isora* [Kumar ve ark., 2007] ekstraktlarının ise bu parametreler üzerinde koruyucu olduğu vurgulanmıştır.

Diyabetik ratlarla yapılan bir çalışmada böbrek ve karaciğer dokularında TBARS seviyesinde artış ile birlikte SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerinde azalma meydana geldiği belirtilmiştir [Ramachandran ve ark., 2004]. STZ ile indüklenerek diyabet oluşturulan ratlarda eritrosit MDA seviyesi ve CAT aktivitesinde artışın yanında vücut ağırlığı, SOD, GST ve GPx aktivitelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir, araştırılan bu parametrelere karşı *Morus indica*'nın koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiştir [Andallu ve Varadacharyulu, 2003].

Ramesh ve ark., [2007]'nın yaptıkları çalışmada diyabetik ratlarda vücut ağırlığında azalma; böbrek ağırlığı, plazma TBARS seviyesi ile ALT ve AST aktivitelerinde artış, böbrekte hemoraji ve infiltrasyon meydana geldiği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada diyabetik farelerin vücut ağırlığında azalma, böbrek ağırlığında artış, Bowman boşluğunda dilatasyon, glomeruluslarda lobulasyon ve tübül epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler görüldüğü belirtilmiştir [Bingöl ve Kocamış, 2010]. Han ve ark., [2000] ile Katyare ve Satav [2005] tarafından yapılan deneylerde diyabetin böbrek ağırlığında artışa ve vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, ağır metallerden birisi olan kurşun nitratin diyabetik ve diyabetik olmayan ratların böbrek dokusu üzerine olan etkisi ile antioksidan özelliğe sahip sodyum selenitin kurşun nitrat ve diyabetin etkilerine karşı koruyucu rolünün ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmada sadece LPO düzeyi ve antioksidan enzim aktiviteleri değil aynı zamanda böbrekte meydana gelen histopatolojik değişiklikler, vücut ve böbrek ağırlıkları ile serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarları da incelenmiştir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Çalışma için Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (G.Ü. ET-11.028). Bu çalışma için 48 adet erkek Wistar rat (200-250 gr) Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (GÜDAM) alınmıştır. Ratlar özel kafeslere (her kafeste 6 rat) yerleştirilmiştir. Toplamda 8 grup oluşturulmuştur. Standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenen hayvanlara 18-22 °C oda sıcaklığında, aydınlık/karanlık (12saat/12 saat) fotoperiyodu uygulanmıştır. Deneyler GÜDAM'da sürmüştür.

2.2. Kimyasallar

Deneyde ratlara 3 madde uygulanmıştır. Bunlar;

- Streptozotosin
- Kurşun nitrat
- Sodyum selenit

Uygulanan bu kimyasal maddeler ile deney esnasında kullanılan bütün diğer kimyasallar Sigma'dan temin edilmiştir. Kurşun nitrat [Sharma ve ark., 2010] ve sodyum selenit [Othman ve El-Missiry, 1998] distile suda çözüldükten sonra hayvanlara uygulanmıştır.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Deneyde oluşturulan gruplar ve de gruptaki hayvanlara uygulanan madde miktarları Çizelge 2.1'de verilmiştir. Kimyasallar sabah saatlerinde (09.00–11.00 arasında) aç olmayan ratlara uygulanmıştır. Kurşun nitrat uygulaması sodyum selenit uygulamasından 1 saat sonra yapılmıştır. Deney 4 hafta (28 gün) sürmüştür ve maddeler ratlara her gün bir defa gavaj yoluyla verilmiştir.

Çizelge 2.1. Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları

Grup No	Gruplar	Hayvan sayısı	Uygulanan madde miktarı	Uygulama süresi
1	Kontrol	6	1 ml/kg v.a distile su	4 H a f t a (28 gün boyunca günde bir kez)
2	Sodyum selenit	6	1 mg/kg v.a	
3	Kurşun nitrat	6	22,5 mg/kg v.a	
4	Sodyum selenit + Kurşun nitrat	6	Sodyum selenit: 1mg/kg v.a Kurşun nitrat: 22,5 mg/kg v.a	
5	Diyabetik kontrol	6	1 ml/kg v.a distile su	
6	Diyabetik Sodyum selenit	6	1mg/kg v.a	
7	Diyabetik Kurşun nitrat	6	22,5 mg/kg v.a	
8	Diyabetik Sodyum selenit + Kurşun nitrat	6	Sodyum selenit: 1 mg/kg v.a Kurşun nitrat: 22,5 mg/kg v.a	

2.3.1. Kontrol grubu

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

2.3.2. Sodyum selenit uygulanan grup

Her bir rata günlük 1 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Kurşun nitrat uygulanan grup

Her bir rata günlük 1/100 LD₅₀ 22,5 mg/kg v.a kurşun nitrat distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup

Her bir rata günlük 1 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Sodyum selenit uygulamasından 1 saat sonra ratlara 1/100 LD₅₀ 22,5 mg/kg v.a kurşun nitrat distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.5. Diyabetik kontrol grubu

Her bir rata tek doz halinde 55 mg/kg v.a. STZ, 0.1M sodyum sitrat tamponunda (pH 4.5) dilüe edilerek intraperitoneal (i.p) enjeksiyonla verilmiştir. 2 gün sonra STZ uygulanmış hayvanların kuyruklarından alınan kanda kan glukoz düzeyi 300 mg/dl üzerinde olan ratlar diyabetik olarak kabul edilmiştir [Schmatz ve ark., 2009]. Her bir rata günlük olarak 1ml/kg v.a. (vücut ağırlığı) distile su oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.6. Diyabetik sodyum selenit uygulanan grup

Diyabetik ratlara günlük 1 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.7. Diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup

Diyabetik ratlara günlük 1/100 LD₅₀ 22,5 mg/kg v.a. kurşun nitrat distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.8. Diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup

Diyabetik ratlara günlük 1 mg/kg v.a. sodyum selenit distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Sodyum selenit uygulamasından 1 saat sonra ratlara 1/100 LD₅₀ 22,5 mg/kg v.a kurşun nitrat distile su içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

Deneyler GÜDAM'da sürmüştür. 4 haftanın sonunda ratlar, ketamin (45 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) kombinasyonu ile intramuskular (i.m) olarak bayıltılarak disekte edilmiştir, ardından öncelikle serum kreatinin, üre, ürik asit incelemeleri için kalplerinden jelli steril tüplere kanları alınmıştır. Daha sonra her bir ratdan histopatolojik incelemeler ve MDA seviyesi ile antioksidan enzim (SOD, CAT, GPx, GST) aktivitelerini araştırmak için böbrek dokusu örnekleri alınmıştır. Işık mikroskobu için alınan doku örnekleri tamponda yıkanmış sonrasında formaldehit ve bouin fiksatiflerinin içine alınmıştır. Enzim aktiviteleri ve MDA düzeyinin belirlenmesi için ayrılan böbrek dokuları daha sonra çalışılmak üzere -80°C'de saklamaya alınmıştır.

MDA seviyesini ve SOD, CAT, GPx, GST aktivitelerini araştırmak için alınan ve de -80°C'de saklanan doku örnekleri Heidolph Silent Crusher M marka homojenizatör ile homojenizasyon tamponunda (pH 7.4) 3 dakika süreyle homojenize edilmiştir. Miktar ve aktivite tespiti, Shimadzu UV-1700 marka spektrofotometre ile örneklerin absorbansı ölçülerek yapılmıştır. Lowry ve ark., [1951]'nin geliştirdiği metot ile protein içeriği belirlenmiştir. Bütün bu işlemler 4°C'de yapılmıştır.

2.4. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi

Ohkawa ve ark., [1979]'nın metodu kullanılarak tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren LPO'nun son ürünü olan MDA miktarı ölçülmüştür. TBA ilave edilmiş olan karışımın spektrofotometrede 532 nm'de absorbansı okunmuştur. MDA miktarı nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.5. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.5.1. Süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Aktivite tayini için Marklund ve Marklund'un [1974] metodu kullanılmıştır. Öncelikle küvetlere Tris-EDTA tamponu ve farklı hacimlerde süpernatant eklenerek üzerlerine enzim kaynağı ilave edilmiştir. Ardından bu karışımlara pyrogallol

konulmuş ve spektrofotometrede 440 nm'de absorbans ölçümü yapılmıştır. Hesaplamalar yapıldıktan sonra aktivite U/mg protein olarak verilmiştir.

2.5.2. Katalaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

Aktivite, Aebi [1984] tarafından ortaya konulan metot ile tayin edilmiştir. İlk etapta süpernatanta peroksizomlardaki CAT'ı açığa çıkarmak amacı ile Triton X-100 ilave edilmiştir, daha sonra H₂O₂ eklenmiş ve absorbans 240 nm'de ölçülmüştür. Hesaplamaların ardından enzim aktivitesi mmol/mg protein birimiyle verilmiştir.

2.5.3. Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

GPx aktivitesinin belirlenmesi için Paglia ve Valentine [1987]'in metodu uygulanmıştır. Bu yöntem, GR'nin 340 nm'de nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) okside etmesi ile oluşan absorbansın ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Enziminin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.5.4. Glutasyon-S-transferaz enzim aktivitesinin belirlenmesi

GST aktivitesinin belirlenmesinde Habig ve ark., [1974]'nın metodu kullanılmıştır. Enzim aktivitesi tayini 340 nm'de, GST enzimi tarafından 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB), indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek GSH'ın oksidasyonuna bağlı olarak yapılmıştır. Gerekli hesaplamaların sonrasında aktivite nmol/mg protein olarak verilmiştir.

2.6. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Ölçülmesi

Hayvanların vücut ağırlık ölçümleri deneyin ilk ve son günlerinde hassas terazide (AND GX-600, Japan) hayvan tartım modunda yapılmıştır.

Deneyin son günü disekte edilen ratlardan böbrekler hızla alınmış, komşu dokulardan temizlenmelerinin ardından AND GX-600 (Japan) marka hassas terazide tartımları

yapılmıştır. Böbrek ağırlığı, her iki böbreğin ağırlıklarının toplanması ile elde edilmiştir. Nisbi böbrek ağırlıkları aşağıda belirtilen formül ile hesaplanmıştır.

$$\text{Nisbi böbrek ağırlığı} = \text{Böbrek ağırlığı (g)} / \text{Vücut ağırlığı (g)} \times 100$$

2.7. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Belirlenmesi

Deneyin sonunda disekte edilen ratların kalplerinden steril tüplere kan alınmıştır. Alınan kanlar 20 dakika 3500 rpm’de santrifüj edilmiş ve serum kısmı ayrılmıştır. Serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarının belirlenmesi ticari kitler kullanılarak yapılmıştır.

2.8. Işık Mikroskobu İncelemeleri

Disekte edilen hayvanlardan alınan böbrek dokuları ışık mikroskobu incelemeleri için formaldehit ve bouin fiksatifleri içine konularak tespit edilmiştir. Fiksasyon aşamasının ardından yıkama ve dehidrasyon işlemleri yapılmıştır. Daha sonra dokular parafin bloklar haline getirilmiştir. Hazırlanmış olan bloklardan mikrotom (Microm) ile 6-7 µ kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu kesitler hematoksil-eozin ile boyanmış, fotoğraf makinesi ataçmanlı Olympus E-330 marka mikroskop ile incelenmiş ve fotoğrafları çekilmiştir. Her bir hayvandan alınan doku örneklerinden 10 preparat incelenmiştir. Her preparat histopatolojik bulgular açısından değerlendirilmiştir. Tüm gruptaki preparatlar patolojik bulguların derecesine göre (-) yok, (+) az, (++) orta ve (+++) çok şeklinde gösterilmiştir.

2.9. Verilerin Değerlendirilmesi

Tezde verilen istatistiksel analizlerin tamamı Windows SPSS 11.5 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile yapılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Vücut ve Böbrek Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

3.1.1. Vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi

Kontrol ve sodyum selenit grupları karşılaştırıldığında bitiş vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı değişikliğinde (% değişim) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($P<0,05$). Kurşun nitrat ve sodyum selenit+kurşun nitrat uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bitiş vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı değişikliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup kurşun nitrat grubu ile karşılaştırıldığında bitiş vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı değişikliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1). Benzer sonuçlar diyabetik kontrol grubu, diyabetik sodyum selenit uygulanan grup, diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup arasında da gözlenmiştir. Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran bitiş vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı değişikliğinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1).

3.1.2. Böbrek ağırlıklarının değerlendirilmesi

Deneyin sonunda kontrol ve sodyum selenit grupları karşılaştırıldığında net ve nisbi böbrek ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($P<0,05$). Kurşun nitrat ve sodyum selenit+kurşun nitrat uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında net ve nisbi böbrek ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup kurşun nitrat grubu ile karşılaştırıldığında net ve nisbi böbrek ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1). Benzer sonuçlar diyabetik kontrol, diyabetik sodyum selenit, diyabetik kurşun nitrat ve

diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grupları arasında da gözlenmiştir. Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran net ve nisbi böbrek ağırlıklarında anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının vücut ve böbrek ağırlıkları

Gruplar	Vücut ağırlığı (gram)			Böbrek ağırlığı (gram)	Nisbi böbrek ağırlığı
	Başlangıç	Bitiş	%Değişiklik		
Kontrol	230,36± 9,12	245,18±8,78 ^a	6,43±1,04 ^a	2,61±0,08 ^a	1,06±0,007 ^a
Sodyum selenit	237,44±11,21	250,26±10,44 ^a	5,38±1,12 ^a	2,65±0,05 ^a	1,06±0,005 ^a
Kurşun nitrat	232,13±8,42	171,23±6,41 ^b	-24,06±3,04 ^b	1,75±0,12 ^b	1,02±0,007 ^b
Sodyum selenit + kurşun nitrat	231,62±7,96	206,41±8,39 ^c	-10,88±2,21 ^c	2,15±0,04 ^c	1,04±0,004 ^c
Diyabetik kontrol	234,46±8,35	208,81±7,28 ^c	-10,94±2,37 ^c	3,00±0,10 ^d	1,44±0,009 ^d
Diyabetik sodyum selenit	230,25±9,24	202,17±8,21 ^c	-11,79±1,92 ^c	2,93±0,07 ^d	1,44±0,006 ^d
Diyabetik kurşun nitrat	232,56±10,52	141,52±6,33 ^d	-36,14±4,07 ^d	1,97±0,06 ^e	1,39±0,008 ^e
Diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat	231,16±9,37	169,28±6,84 ^b	-26,76±2,63 ^b	2,39±0,03 ^f	1,41±0,004 ^f

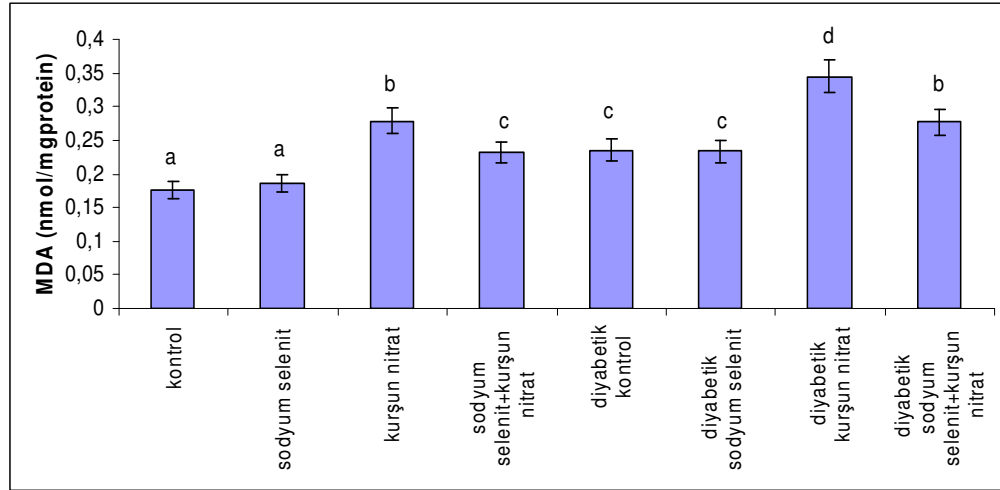
Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması ± Standart sapmadır ($P<0,05$), çizelgede kullanılan harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.2. MDA Miktarının Değerlendirilmesi

MDA seviyesi bakımından sodyum selenit ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun nitrat ve sodyum selenit + kurşun nitrat grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MDA seviyesinde artış gözlenmiştir.

Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında MDA seviyesinde anlamlı bir azalma meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik kontrol, diyabetik sodyum selenit, diyabetik kurşun nitrat ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grupları arasında da gözlenmiştir.

Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran MDA düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.1).



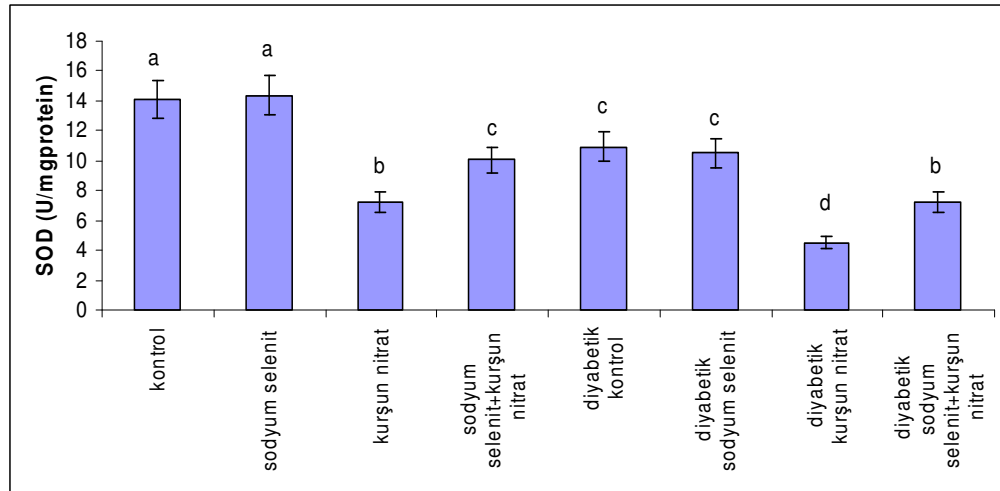
Şekil 3.1. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek MDA düzeyleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.3. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

3.3.1. SOD enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

Böbrek dokularında karşılaştırma yapıldığında SOD aktivitesi bakımından sodyum selenit uygulamalı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir farklılık

gözlenmemiştir. Kurşun nitrat ve sodyum selenit + kurşun nitrat grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında incelenen antioksidan enzim aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında SOD aktivitesinde anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik kontrol grubu, diyabetik sodyum selenit uygulanan grup, diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup arasında da gözlenmiştir. Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran SOD aktivitesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.2).



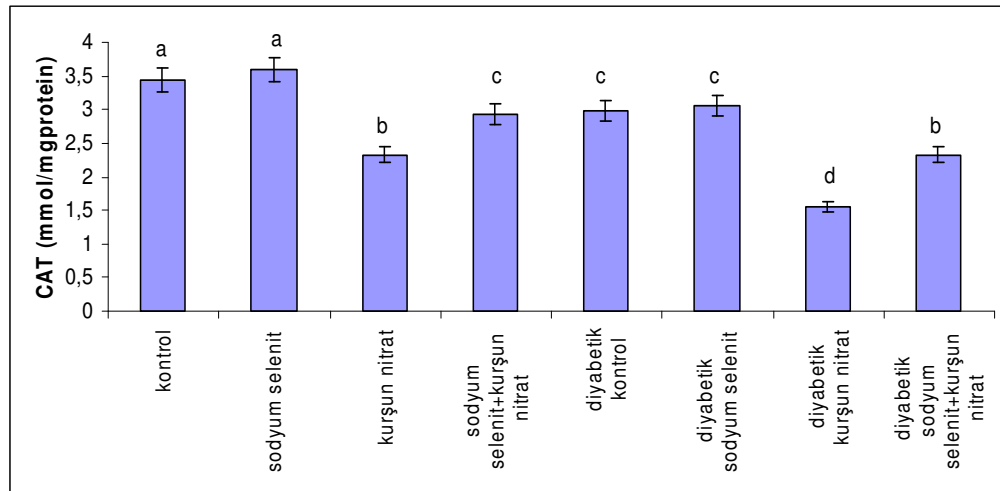
Şekil 3.2. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek SOD aktiviteleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.3.2. CAT enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

Deney sonunda böbrek dokuları CAT enzim aktivitesi bakımından karşılaştırılmış ve sodyum selenit uygulamalı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun nitrat tek başına uygulandığında böbrek dokusunda

CAT aktivitesinde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında incelenen antioksidan enzim aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında CAT aktivitesinde anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik kontrol grubu, diyabetik sodyum selenit uygulanan grup, diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup arasında da gözlenmiştir.

Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran CAT aktivitesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.3).



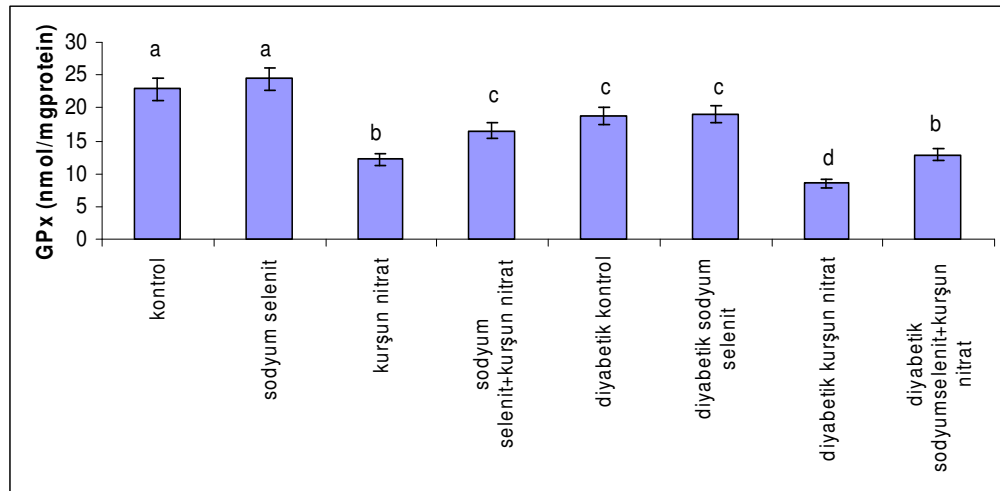
Şekil 3.3. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek CAT aktiviteleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.3.3. GPx enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

Böbrek dokuları GPx enzim aktivitesi bakımından karşılaştırıldığında sodyum selenit uygulamalı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir farklılık

gözlenmemiştir. Kurşun nitrat tek başına uygulandığında böbrek dokusunda GPx aktivitesinde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında incelenen antioksidan enzim aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında GPx aktivitesinde anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik kontrol grubu, diyabetik sodyum selenit uygulanan grup, diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup arasında da gözlenmiştir.

Kontrol ile diyabetik kontrol, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetiklerde, diyabetik olmayanlara nazaran GPx aktivitesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.4).



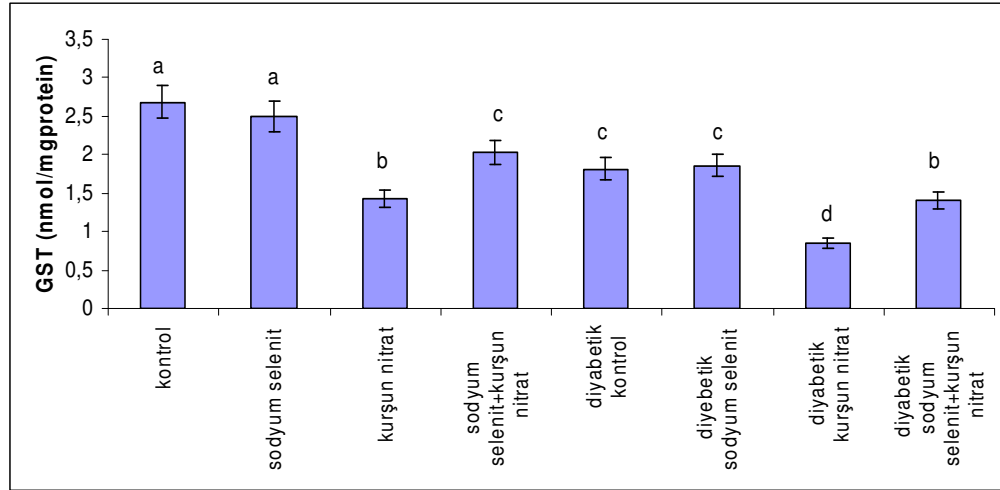
Şekil 3.4. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GPx aktiviteleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir
aynı harftteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.3.4. GST enzim aktivitesinin değerlendirilmesi

GST aktivitelerinde sodyum selenit uygulamalı gruba kontrol arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun nitrat grubunda ise aktivitede azalma

meydana geldiği tespit edilmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat grubu ile kontrol karşılaştırıldığında GST aktivitesinde azalma gözlenmiştir. Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat grubu ile karşılaştırıldığında GST aktivitesinde anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik gruplar arasında da gözlenmiştir.

Kontrol ile diyabetik kontrol, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayanlara nazaran GST aktivitesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının böbrek GST aktiviteleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

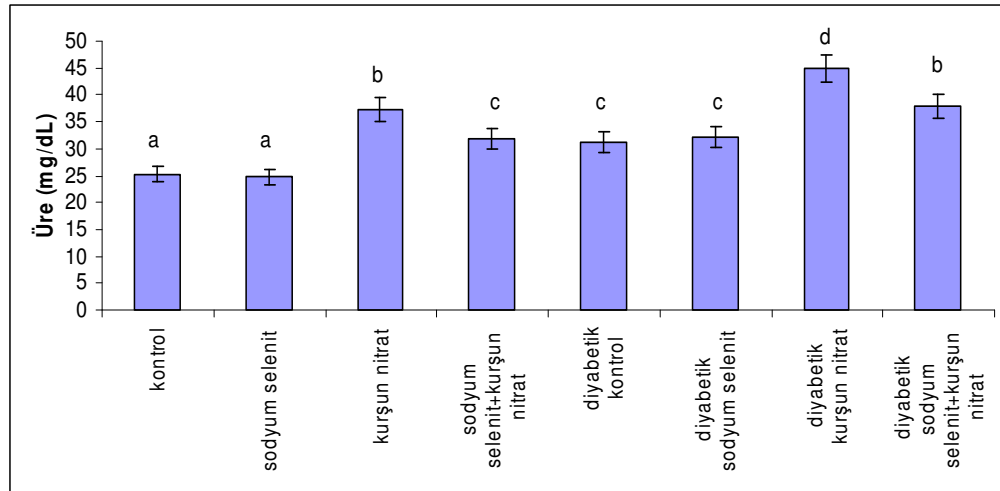
3.4. Serum Böbrek Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

3.4.1. Serum üre miktarının değerlendirilmesi

Sodyum selenit ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun nitrat tek başına uygulandığında serum üre seviyesinin

arttığı tespit edilmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat ile kontrol grupları karşılaştırıldığında seviyede artış gözlenmiştir. Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat grubu ile karşılaştırıldığında üre seviyesinde anlamlı bir azalma meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik kontrol grubu, diyabetik sodyum selenit uygulanan grup, diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup arasında da gözlenmiştir.

Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran serum üre düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.6).



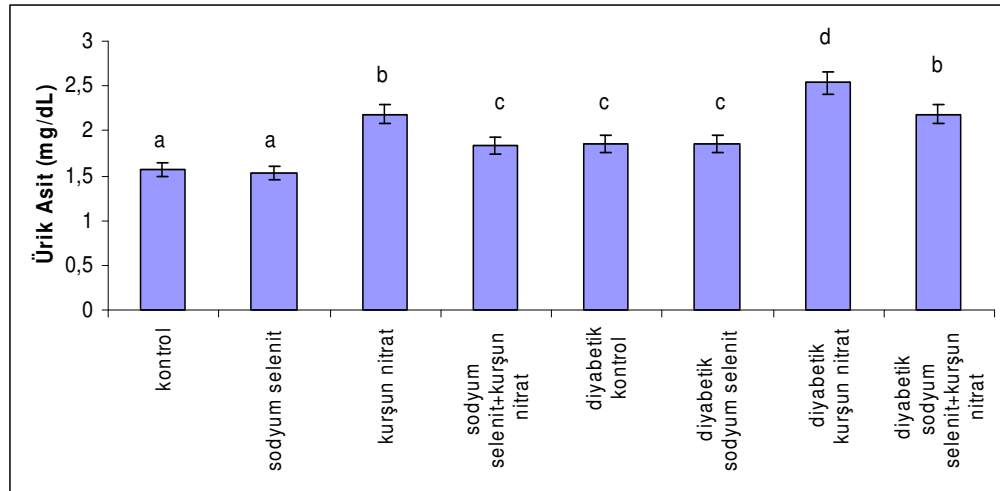
Şekil 3.6. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum üre düzeyleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.4.2. Serum ürik asit miktarının değerlendirilmesi

Gruplar arası serum ürik asit düzeyleri karşılaştırıldığında sodyum selenit uygulamalı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun nitrat tek başına uygulandığında serum ürik asit seviyesinin arttığı tespit

edilmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ürik asit seviyesinde artış gözlenmiştir. Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ürik asit seviyesinde anlamlı bir azalma meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik kontrol grubu, diyabetik sodyum selenit uygulanan grup, diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup arasında da gözlenmiştir.

Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran serum ürik asit düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.7).



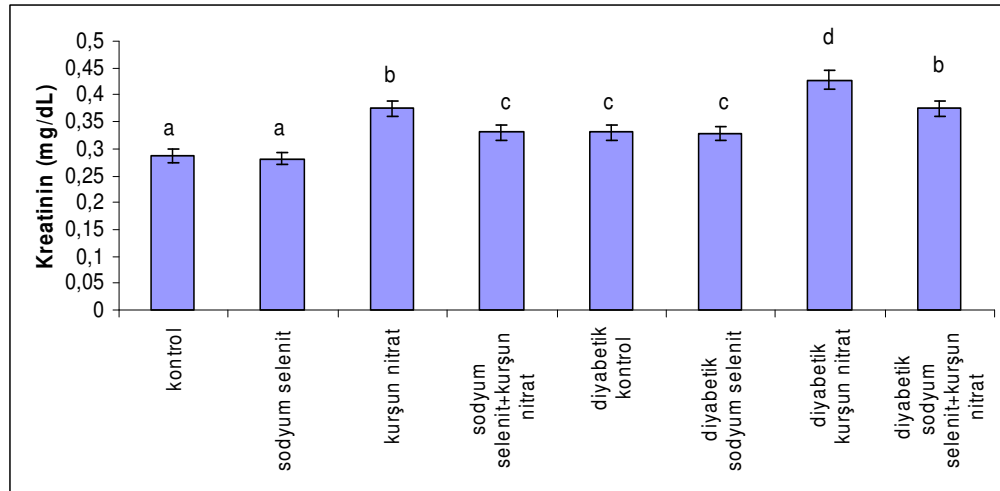
Şekil 3.7. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum ürik asit düzeyleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

3.4.3. Serum kreatinin miktarının değerlendirilmesi

Sodyum selenit uygulamalı grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun nitrat tek başına uygulandığında serum kreatinin seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Sodyum selenit + kurşun nitrat grubu ile kontrol

grubu karşılaştırıldığında kreatinin seviyesinde artış gözlenmiştir. Ancak sodyum selenit + kurşun nitrat grubu kurşun nitrat uygulanan grup ile karşılaştırıldığında kreatinin seviyesinde anlamlı bir azalma meydana geldiği görülmüştür. Benzer sonuçlar diyabetik kontrol grubu, diyabetik sodyum selenit uygulanan grup, diyabetik kurşun nitrat uygulanan grup ve diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat uygulanan grup arasında da gözlenmiştir.

Kontrol ile diyabetik kontrol grubu, sodyum selenit ile diyabetik sodyum selenit grubu, kurşun nitrat ile diyabetik kurşun nitrat grubu, sodyum selenit + kurşun nitrat ile diyabetik sodyum selenit + kurşun nitrat grubu karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda, diyabetik olmayan gruplara nazaran serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($P<0,05$) (Şekil 3.8).

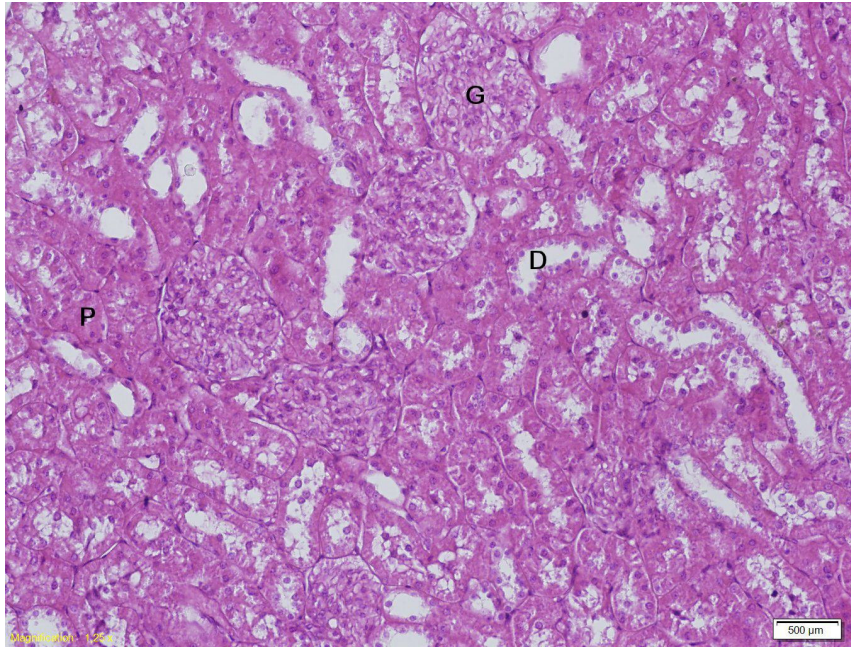


Şekil 3.8. Kontrol grupları ve uygulama gruplarının serum kreatinin düzeyleri
Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir, aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır

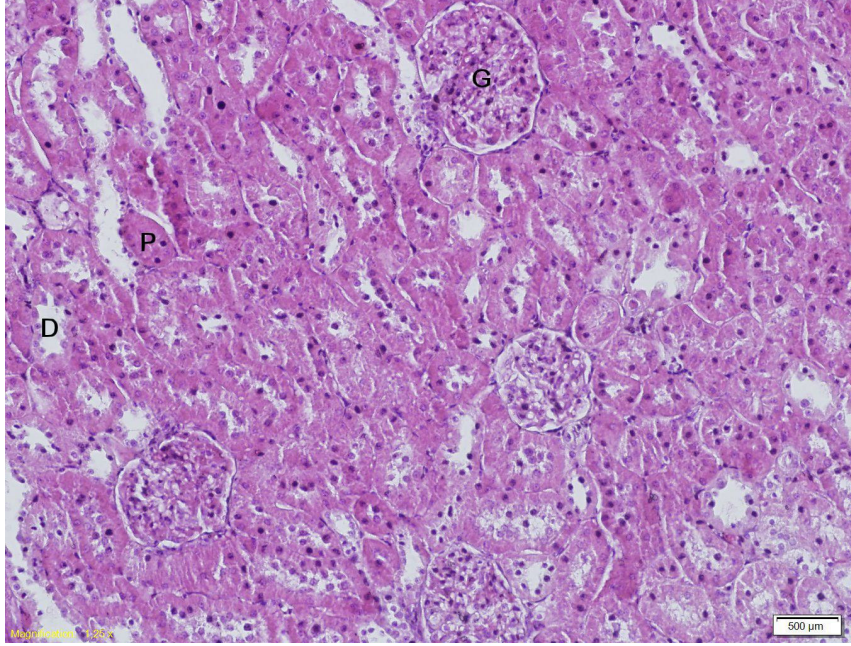
3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Deney sonunda ratlardan alınan böbrek dokularında ışık mikroskobu ile yapılan incelemelerde kontrol ile sodyum selenit uygulamalı gruplarda glomeruluslar, Bowman kapsülleri, tübüller ve kan damarları normal histolojik yapıda

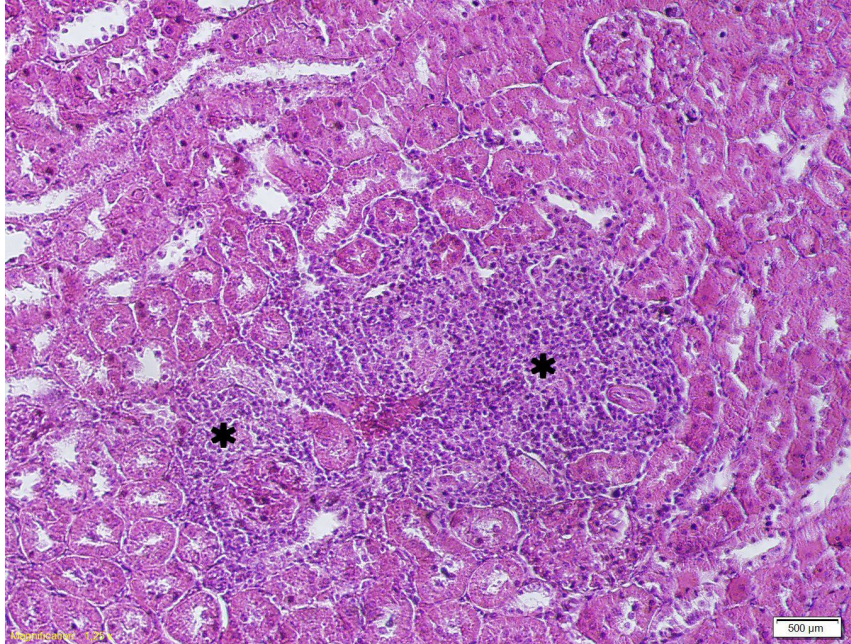
görülmektedir (Resim 3.1 ve 3.2). Kurşun nitrat uygulanan ratlarda ise çeşitli histopatolojik değişiklikler tespit edilmiştir (Resim 3.3-3.6). Sodyum selenit+kurşun nitrat grubunda bulunan ratların böbreklerinde gözlenen değişiklikler orta derecelidir (Resim 3.7-3.9). Diyabetik kontrol (Resim 3.10 ve 3.11) ve diyabetik sodyum selenit (Resim 3.12 ve 3.13) uygulanan gruplarda gözlenen histopatolojik değişiklikler benzerdir. Diyabetik kurşun nitrat grubunda gözlenen patolojik değişiklikler oldukça şiddetlidir (Resim 3.14-3.19). Diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubunda ise tespit edilen histopatolojik bulgular diyabetik kurşun nitrat grubuna göre daha hafif düzeydedir (Resim 3.20-3.22). Böbrek dokusundaki histopatolojik bulguların değerlendirilmesi Çizelge 3.2’de verilmiştir.



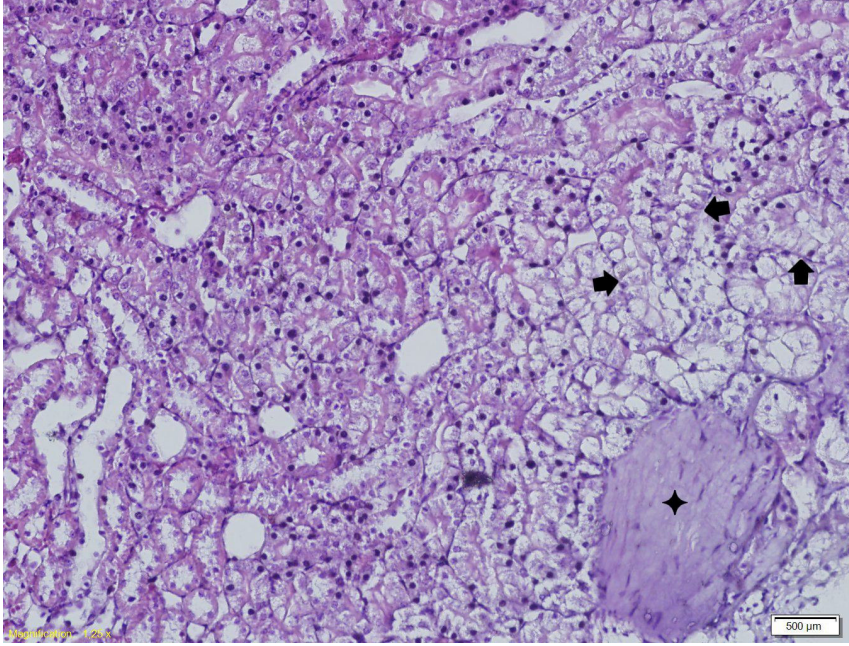
Resim 3.1. Kontrol grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. G: Glomerulus, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül.



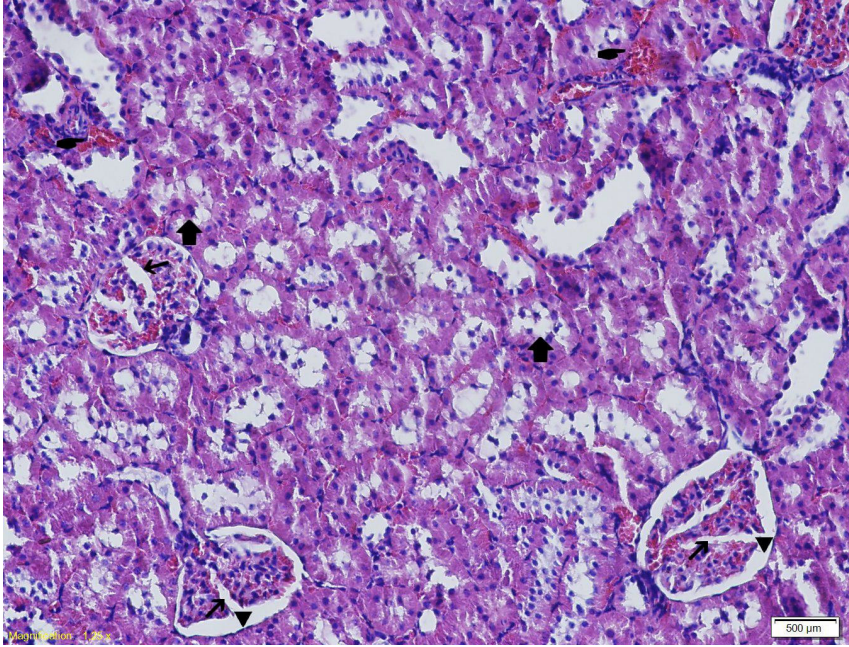
Resim 3.2. Sodyum selenit grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. G: Glomerulus, P: Proksimal tübül, D: Distal tübül.



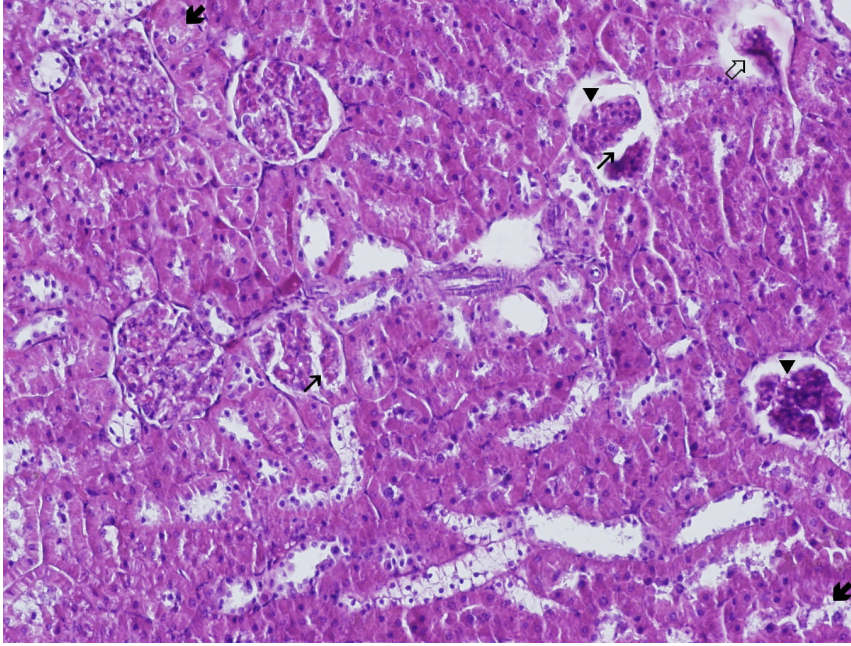
Resim 3.3. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu (*).



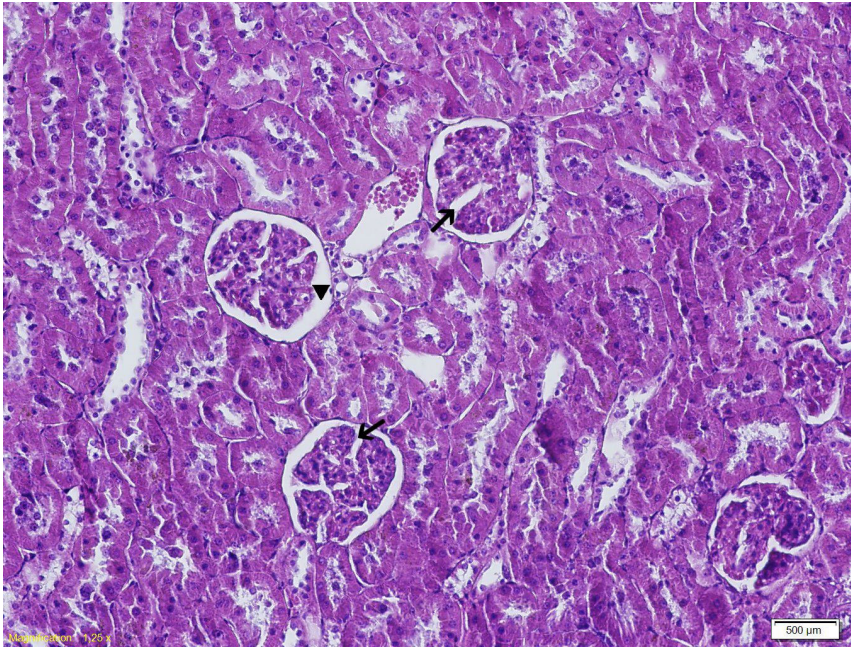
Resim 3.4. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), fibrozis (◆).



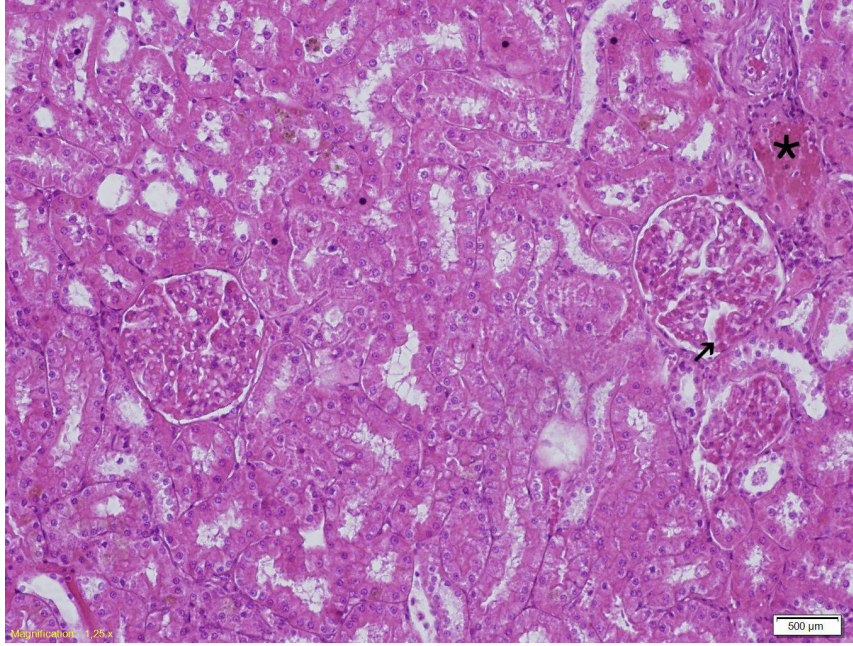
Resim 3.5. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (▲), hemoraji (●), glomerular lobülasyon (➡).



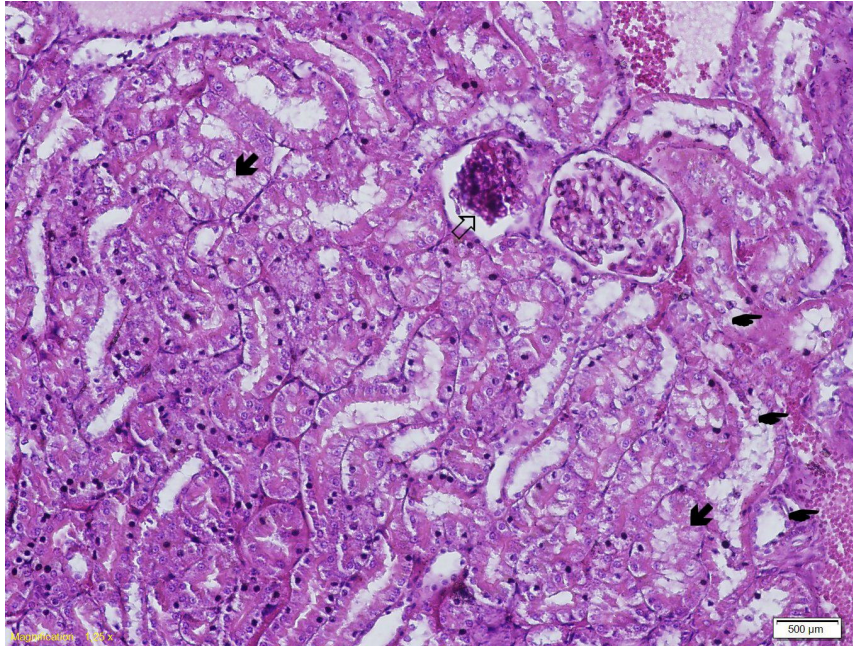
Resim 3.6. Kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (▲), glomerular lobülasyon (➡), glomerular atrofi (➡).



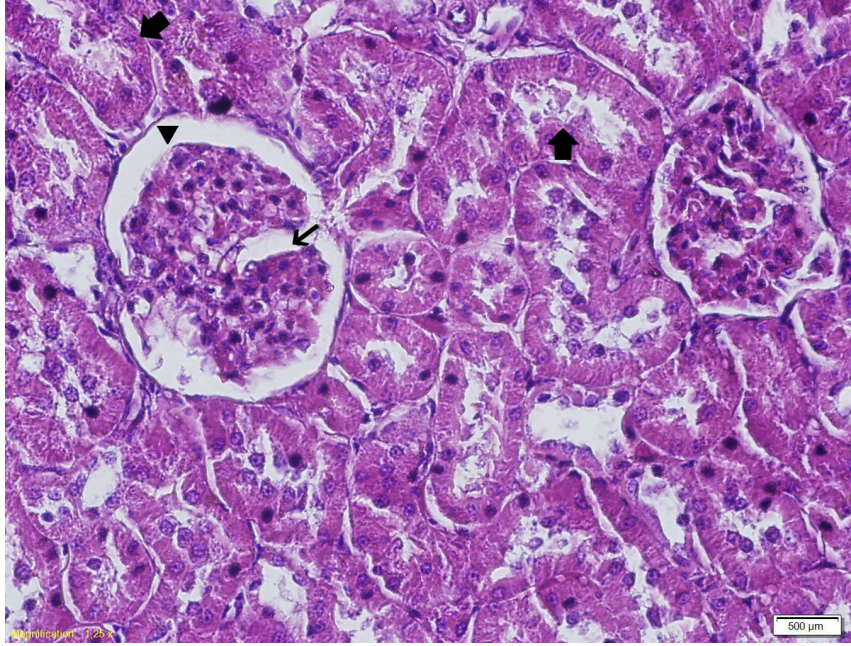
Resim 3.7. Sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Bowman kapsülünde genişleme (▲), glomerular lobülasyon (➡).



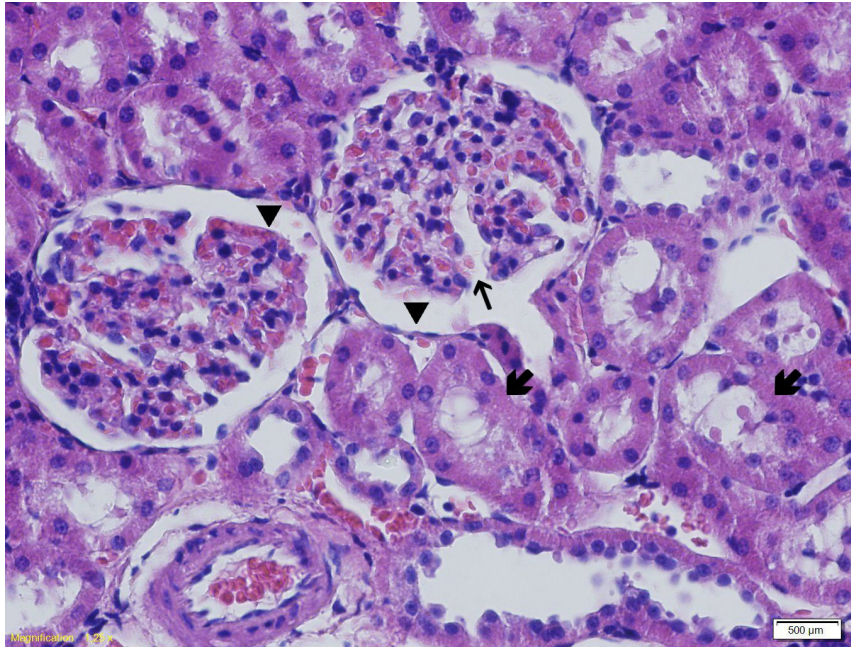
Resim 3.8. Sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerular lobülasyon (→), vasküler konjesyon (*).



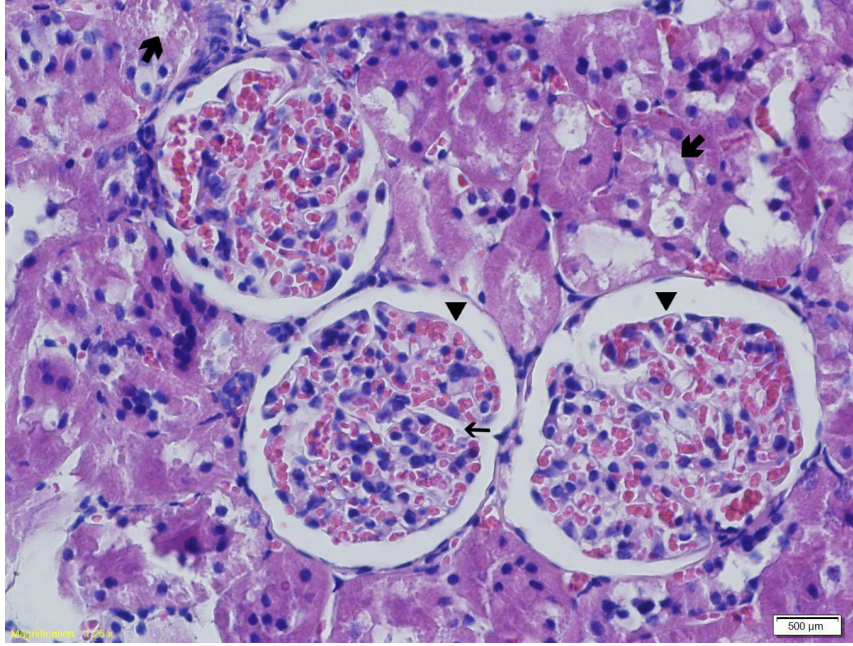
Resim 3.9. Sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Glomerular atrofi (⇨), tübüler dejenerasyon (➡), hemoraji (●).



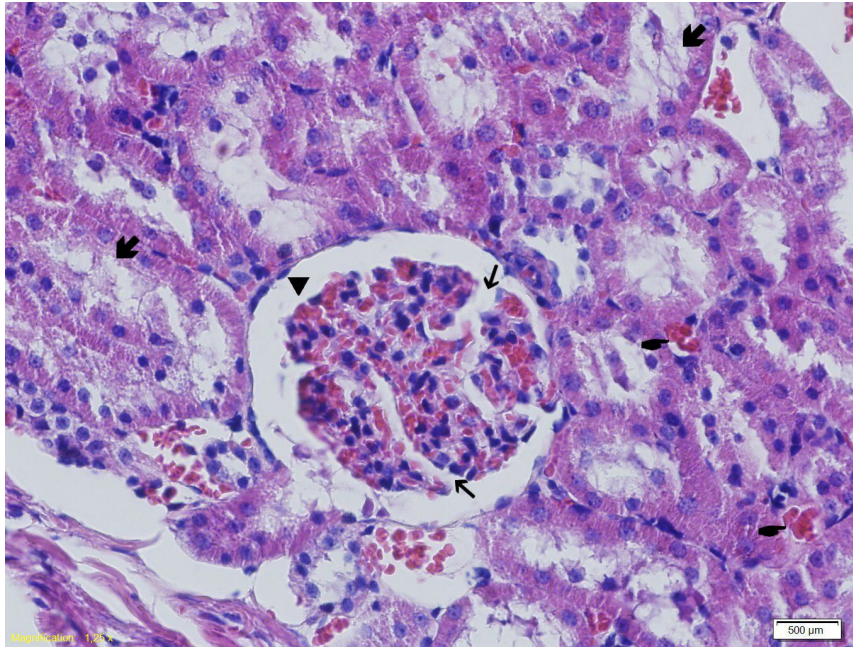
Resim 3.10. Diyabetik kontrol grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X400, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), glomerular lobülasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (▲).



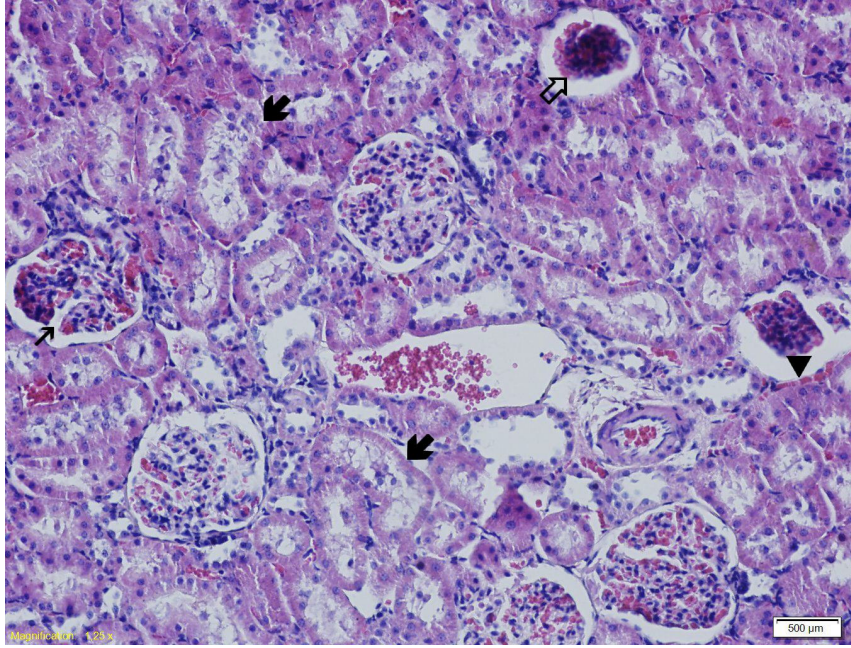
Resim 3.11. Diyabetik kontrol grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X400, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), glomerular lobülasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (▲).



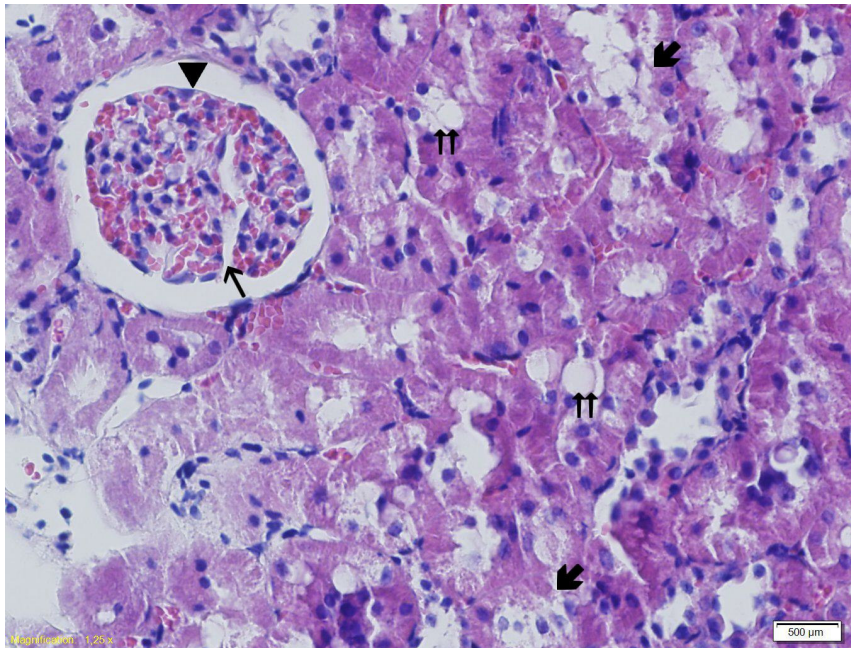
Resim 3.12. Diyabetik sodyum selenit grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X400, H&E. Tübüler dejenerasyon (↗), glomerular lobülasyon (↖), Bowman kapsülünde genişleme (▲).



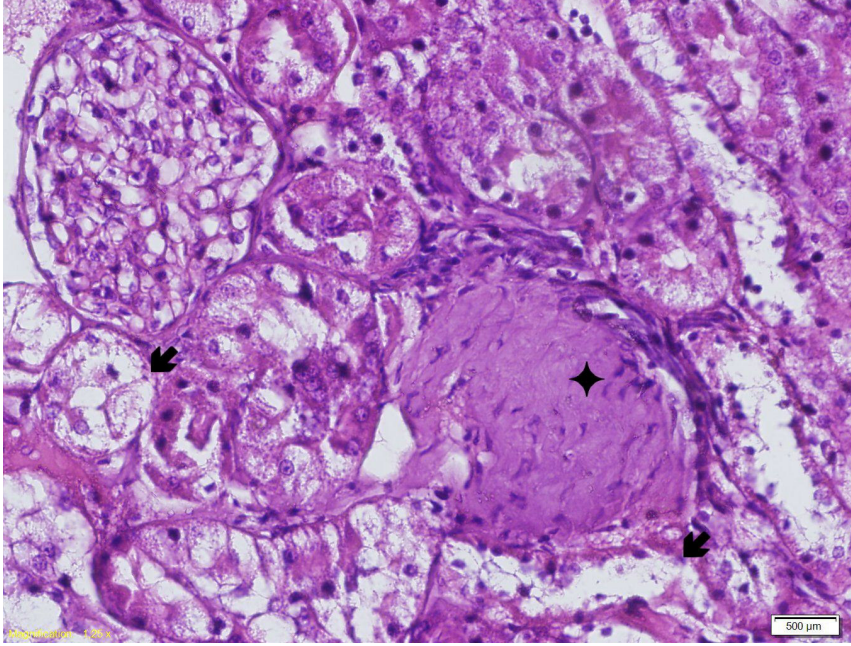
Resim 3.13. Diyabetik sodyum selenit grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X400, H&E. Tübüler dejenerasyon (↗), glomerular lobülasyon (→), Bowman kapsülünde genişleme (▲), hemoraji (●).



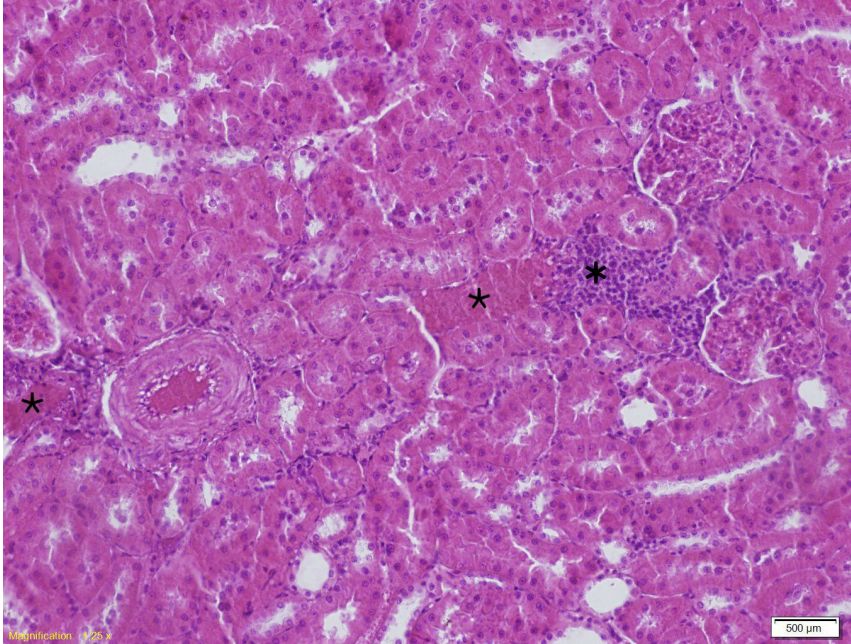
Resim 3.14. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (↗), glomerular lobülasyon (⇨), Bowman kapsülünde genişleme (↗), glomerular atrofi (⇨).



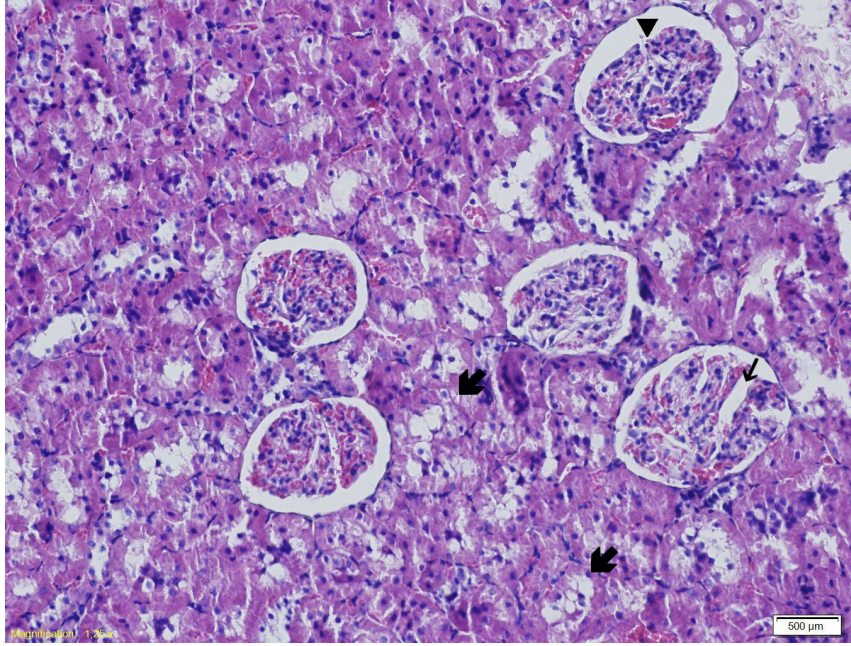
Resim 3.15. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X400, H&E. Tübüler dejenerasyon (↗), glomerular lobülasyon (⇨), Bowman kapsülünde genişleme (↗), vakuolizasyon (⇨).



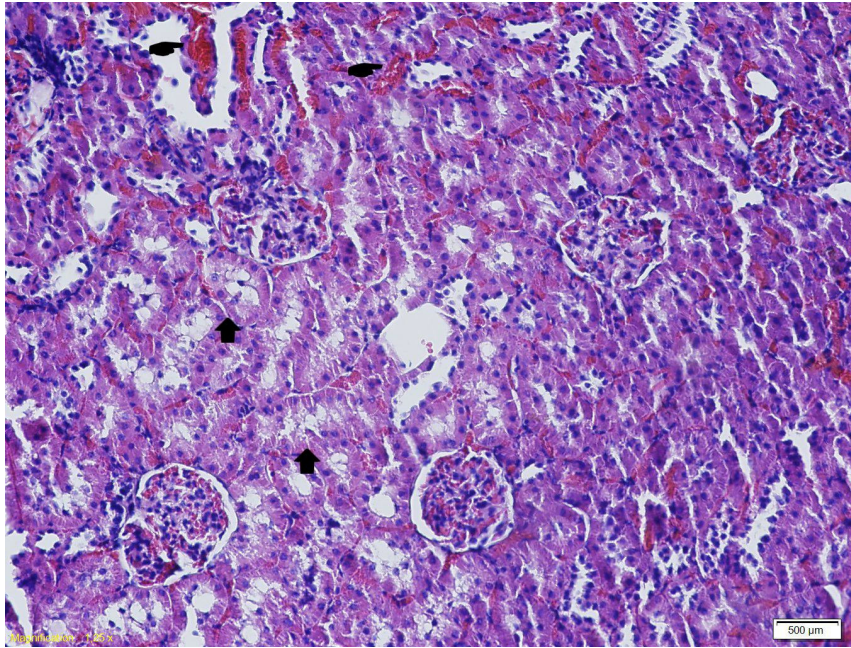
Resim 3.16. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X400, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), fibrozis (◆).



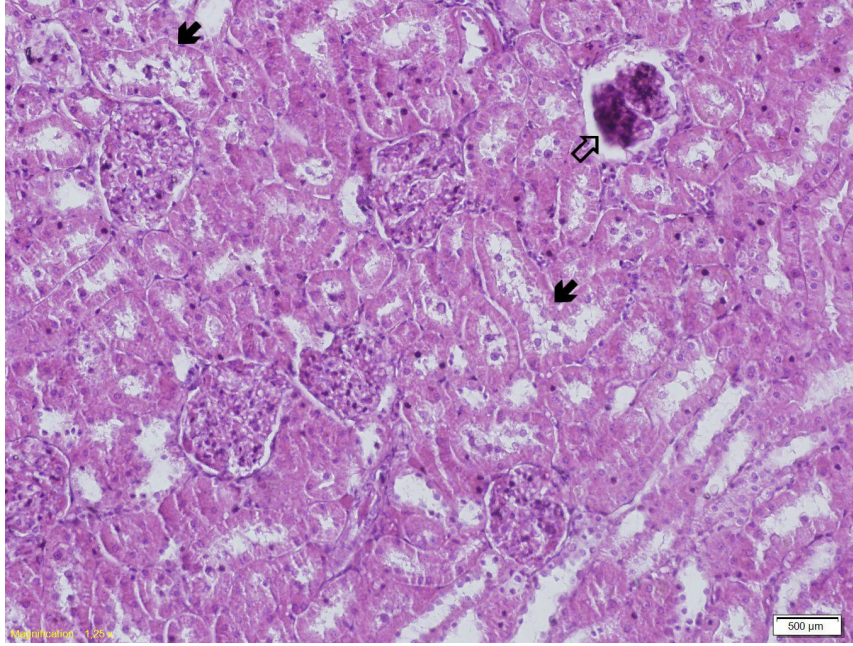
Resim 3.17. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. İnflamatuar hücre infiltrasyonu (*), vasküler konjesyon (*).



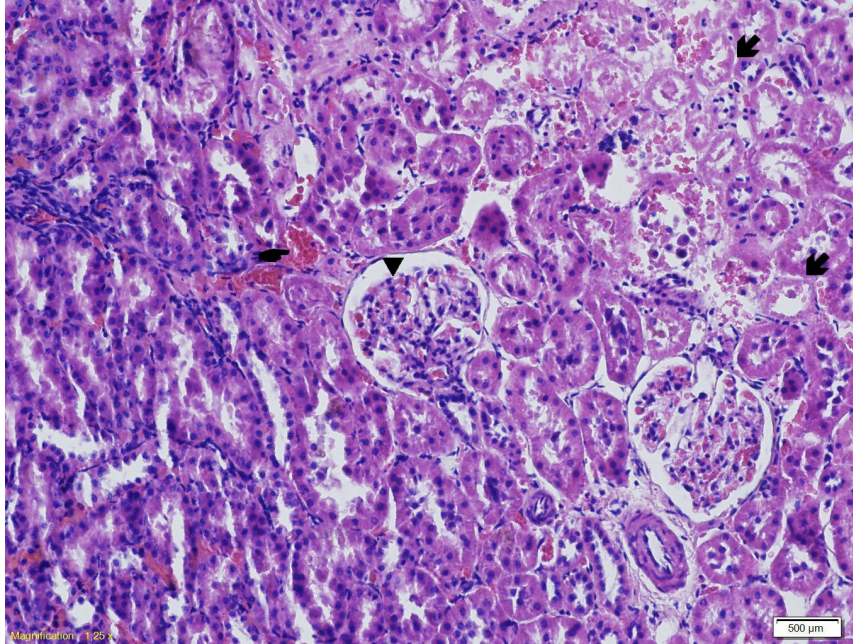
Resim 3.18. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➤), glomerular lobülasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (▲).



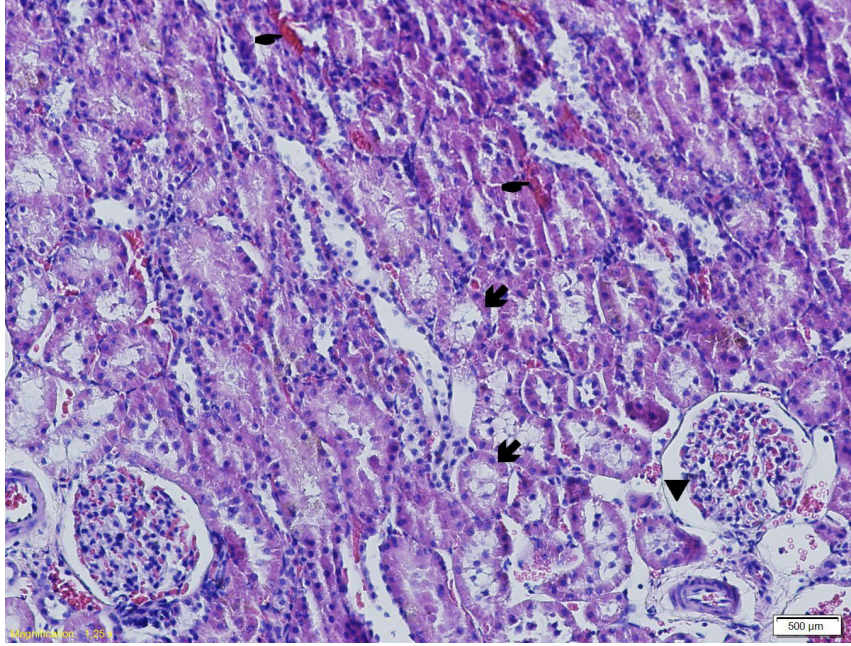
Resim 3.19. Diyabetik kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➤), hemoraji (●).



Resim 3.20. Diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), glomerular atrofi (➡).



Resim 3.21. Diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), hemoraji (➡), Bowman kapsülünde genişleme (▲).



Resim 3.22. Diyabetik sodyum selenit+kurşun nitrat grubundaki ratların böbrek histolojik yapısı, X200, H&E. Tübüler dejenerasyon (➡), Bowman kapsülünde genişleme (▲), hemoraji (●).

Çizelge 3.2. Böbrek dokusunda histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Gruplar Patoloji	kontrol	sodyum selenit	kurşun nitrat	sodyum selenit+ kurşun nitrat	diyabetik kontrol	diyabetik sodyum selenit	diyabetik kurşun nitrat	diyabetik sodyum selenit+ kurşun nitrat
glomerular atrofi	-	-	++	+	+	+	+++	++
glomerular lobülasyon	-	-	++	+	+	+	+++	++
hemoraji	-	-	++	+	+	+	+++	++
bowman kapsülünde genişleme	-	-	++	+	+	+	+++	++
inflamatuvar hücre infiltrasyonu	-	-	++	+	+	+	+++	++
tübüler dejenerasyon	-	-	++	+	+	+	+++	++
fibrozis	-	-	+	+	-	-	++	++
vasküler konjesyon	-	-	+	+	+	+	++	+
vakuolizasyon	-	-	+	-	+	+	++	+

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

3.6. Kan Glikoz Düzeyleri

Diyabetik olmayan gruplarda kan glikoz seviyesi bakımından istatistiksel olarak bir farklılık bulunmamıştır. Diyabetik gruplarda kan glikoz düzeyi deneyin başından son gününe kadar 300 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Diyabetik gruplardaki kan glikoz düzeyleri diyabetik olmayan gruplara göre anlamlı olarak yüksektir. Diyabetik gruplar kendi aralarında kıyaslandığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Kontrol ve uygulama gruplarının kan glikoz düzeyleri

Gruplar	Kan Glikozu (mg/dl)		
	1. gün	14. gün	28. gün
Kontrol	113,2±8,9	92,9±17,4	97,1±12,2
Sodyum selenit	94,6±15,8	121,7±13,8	108,5±9,1
Kurşun nitrat	91,8±17,3	105,5±9,4	114,8±7,2
Sodyum selenit + Kurşun nitrat	96,7±12,5	118,6±10,6	105,3±8,7
Diyabetik kontrol	386,8±19,2	392,8±17,1	410,3±9,4
Diyabetik Sodyum selenit	381,7±22,6	411,5±10,5	399,4±12,7
Diyabetik Kurşun nitrat	408,2±11,7	414,8±12,3	420,6±20,8
Diyabetik Sodyum selenit + Kurşun nitrat	401±11,4	408,9±8,7	411,2±9,8

Her grupta 6 rat yer almaktadır ve değerler bunların ortalaması $\pm$ Standart sapmadır (P<0,05)

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çevrede birikim gösteren ağır metaller, canlılarda meydana getirdikleri sağlık sorunları sebebiyle yaşamı tehdit eden önemli sorunlardan birisidir. Ağır metallerin istenmeyen etkileri uzun zamandır bilinmesine karşın özellikle az gelişmiş ülkelerde maruziyet artış göstermeye devam etmektedir [Jarup, 2003; Asri ve Sönmez, 2006]. Kurşunun, canlılarda fizyolojik ve biyokimyasal aksaklıklara neden olduğundan pek çok organ için istenmeyen fazlaca etkisi bulunmaktadır [Lakshmi ve ark., 2013].

Kurşun nitrat'ın LD₅₀ dozu 2250 mg/kg'dır [Plastunov ve Zub, 2008; Sharma ve ark., 2010]. Bu çalışmada 22,5 mg/kg v.a dozunda kurşun nitrat 28 gün boyunca oral yolla erkek ratlara verilmiştir. Uygulama süresince ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir. Ancak kurşun nitrat ile muamele edilen ratların böbrek dokusunda çeşitli patolojik değişiklikler, antioksidan enzim aktivitelerinde, MDA seviyelerinde ve vücut ağırlığı ile böbrek ağırlığı düzeylerinde, serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarında farklılıklar gözlenmiştir.

Vücut ağırlığı büyüme oranının bir göstergesidir ve büyüme oranında meydana gelen azalma toksik maddeye maruziyet esnasında görülen özelliklerden biridir [Rahman ve Siddiqui, 2006]. Ağır metaller deney hayvanlarında vücut ağırlığında ve vücut ağırlığı kazanımında azalmaya neden olmaktadır [Institoris ve ark, 2001; Mahboob ve ark., 2001]. Yapılan deneyler sonucunda ratlarda civa klorid uygulaması sonucunda vücut ağırlığı kazanımında azalma meydana geldiği belirtilmiştir [Wadaan, 2009; Moraes-Silva ve ark., 2012]. Hayvanlarda iştah azaldığı zaman, karbonhidrat, protein ya da yağ metabolizmasının bozulmasını takiben ağırlık kaybı artmaktadır [Klaassen, 2001]. Yalçın ve ark., tarafından kurşun ve civa ile yapılan çalışmada ağır metaller maruz kalan farelerin vücut ağırlıklarında ve ALP seviyesinde anlamlı azalmanın meydana geldiği tespit edilmiştir [Yalçın ve ark., 2007]. Wistar ratlar ile Columbano ve ark., [1983] tarafından yapılan çalışmada da kurşun nitrata maruz bırakılan ratların vücut ağırlıklarında kontrole kıyasla azalmanın olduğu rapor edilmiştir. Kurşun asetat ile yapılan çalışmalarda deneylerin sonunda hayvanların vücut ağırlığında azalma meydana geldiği tespit edilmiştir

[Moniuszko-Jakoniuk ve ark., 2003; Kang ve ark., 2004; El-Nekeety ve ark., 2009; Tokar ve ark., 2010].

Bu çalışmanın sonunda bireylerin vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında kurşun nitrat ile muamele edilenlerin vücut ağırlığında belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu sonuç, ağır metal muamelesinin beslenme rejimlerinde ve bireylerin metabolizmalarında çeşitli anormalliklere neden olması ile ilişkilendirilmektedir [Klaassen, 2001]. Yapılan çalışmalarda, hayvanlarda vücut ağırlığı kazanımındaki azalmanın besin tüketiminin azalmasına bağlı olarak gelişebileceği bildirilmiştir [Institoris ve ark., 2001; Mansour ve Mossa, 2010b].

Yapılan çalışmalarda ağır metal uygulaması sonucunda organ ağırlıklarında değişiklikler tespit edilmektedir [Mahboob ve ark., 2001; Rao ve Sharma, 2001]. Tavşanlarda krom uygulamasının vücut ağırlığı, testis ve epididimis ağırlıklarında azalmaya neden olduğu Yousef ve ark., [2006] tarafından yapılan araştırmada belirtilmiştir. Kurşun asetat ile muamele edilen sıçanlarda sperm sayısında ve hareketliliğinde azalmanın yanı sıra üreme organlarının ağırlığında da azalma meydana geldiği Anjum ve ark., [2011]'nın yapmış oldukları çalışmada ortaya konmuştur. McMurry ve ark., [1995] tarafından 7 hafta süreyle yapılan çalışmanın sonunda uygulanan kurşunun dalak, karaciğer, seminal kese ve epididimis ağırlığında azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. 3 hafta süreyle gavajla ratlara verilen 100 mg/kg v.a. dozunda kurşun asetat, hayvanlarda tiroit ağırlığında ve de triiyodotironin (T₃) ve T₄ hormon seviyelerinde azalma meydana getirmiştir [Khotimchenko ve ark., 2004].

Bu çalışmada kurşun nitrat uygulanan gruplarda böbrek ağırlığında önemli bir azalmanın meydana geldiği gözlenmiştir. Ağır metal uygulamasının sonunda ratlarda organ ağırlığı/vücut ağırlığı oranında meydana gelen değişimlerin doku hasarından ve de bu dokulardaki fonksiyon kaybından dolayı olabileceği düşünülmektedir [Yasuda ve ark., 1995]. Böbrek ve nispi böbrek ağırlıklarında meydana gelen değişim kurşun nitrat uygulamasına karşı verilen metabolik bir cevap olabilir.

Üre, ürik asit, kreatinin gibi maddeler böbreğin fonksiyonel kapasitesinin ölçülerinden olduğu için bu maddelerin miktarlarında saptanan değişiklikler çeşitli böbrek rahatsızlıklarının laboratuvar bulgularındandır [Coll ve ark., 2000]. Serum üre, ürik asit ve kreatinin seviyesi renal hasarın tespitinde kullanılırlar çünkü böbrekler vasıtasıyla vücuttan atıldıklarından hücrel bir hasarda, atılımları azalacak ve kanda birikmeye başlayacaklardır [Garba ve ark., 2007].

Serumda artmış olan kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğunun bir belirticidir [Renugadevi ve Prabu, 2009]. Bu çalışmada kurşun nitrat uygulamalı grupta serum kreatinin düzeyinde bir artış meydana gelmiştir. Meydana gelen artış böbrekte oluşan glomerular filtrasyon ve tübüler dejenerasyondan kaynaklanabilir [Mansour ve Mossa, 2010a,b].

Bu tez çalışmasında kurşun nitrat uygulamasından 4 hafta sonra ratların serum ürik asit düzeylerinde kontrol gruplarına nazaran bir artış meydana gelmiştir. Bu artışın nedeni dokularda oluşan serbest radikal artışına bağlı olabilir. Çünkü ürik asit enzimatik olmayan antioksidanlar arasındadır [Akkuş, 1995] ve çeşitli ROT'ları temizleyerek oksidatif stresi azaltmaktadır [Mahjoubi-Samet ve ark., 2008]. Ayrıca serum ürik asit seviyesindeki artışın, renal tübüllerde meydana gelen hasar [Deepa ve Varalakshmi, 2003] ve nükleik asit yıkımındaki artış [Mansour ve Mossa, 2010a,b] nedeniyle de oluşmuş olabileceği düşünülmektedir.

BUN protein metabolizmasının ürünü olan ve böbrekler tarafından atılımı yapılan bir metabolit olduğundan artan BUN böbreklerde meydana gelen hasarın önemli biyokimyasal belirteçlerindendir [Tootian ve ark., 2012] ve nefrotoksititeye işaret etmektedir [Senthilkumar ve ark., 2006]. Bu çalışmada uygulanan kurşun nitrat ratlarda serum üre seviyesinde artışa neden olmuştur. Bu artışın böbreklerdeki doku yıkımına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir [Ganong, 1999]. Artan üre miktarı böbreklerde dejeneratif ve nekrotik değişikliklerin meydana geldiğini göstermektedir [El-Nekeety ve ark., 2009; Dewanjee ve ark., 2013].

Ağır metallerin deney hayvanlarında üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarında artışa neden olduğu daha önce yapılan çalışmalarda ispatlanmıştır [Renugadevi ve Prabu, 2009; Lakshmi ve ark., 2013]. Bu tez çalışmasında kurşun nitrat uygulanan ratlarda meydana gelen serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarındaki artışın, böbrek dokusunda meydana gelen hasara bağlı olarak meydana geldiğini söyleyebiliriz. Çünkü kurşun nitrat uygulamasından 4 hafta sonra böbrek dokusunda çeşitli histopatolojik değişimler gözlenmiştir. Tübüllerde meydana gelen herhangi bir hasar serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarında artışa yol açmaktadır. Bu tez çalışmasındaki serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarındaki artışın sebebinin histopatolojik incelemelerle ortaya konulan tübüllerde meydana gelen dejenerasyon olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen biyokimyasal sonuçlar kurşun nitratın böbrek dokusunda zararlı ve stres yapıcı etkilerinin olduğunu açıkça göstermektedir.

Kurşuna maruz kalan dokularda ROT artmakta ve hücrelerdeki antioksidan mekanizmanın baskılanması sebebiyle prooksidan/antioksidan denge bozulmaktadır [Gurer ve Ercal, 2000; Çaylak ve Halifeoğlu, 2010]. Bu dengesizlik ile hücre için önemli moleküllerin hasara uğraması sonucunda doku ve organ sistemlerinde hasar, dokularda zedelenme meydana gelmektedir [Dewanjee ve ark., 2013].

Ağır metaller canlılarda histopatolojik ve sitopatolojik değişiklikler oluşturabilmektedir [Fahmy ve ark., 2008]. Histolojik değişikliklerin belirlenmesi böbreklerin durumuyla ilgili oldukça yararlı bilgiler sunmaktadır [Tootian ve ark., 2012]. Böbreklerle ilgili bilgi edinmek için pek çok çalışmada üre, ürik asit, kreatinin miktar tayininin yanında histolojik incelemeler de yapılmıştır [Jortner, 2008; Liu ve ark., 2010].

Bu tez çalışması dahilindeki histopatolojik incelemelerde kurşun uygulamalı gruplardaki hayvanlarda değişiklikler meydana geldiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar kurşun nitratın böbrekler üzerindeki toksik hasarını kanıtlamaktadır. Gözlenen değişiklikler artan ROT üretimine ve azalan antioksidan savunmaya bağlanabilir [Hamadouche ve ark., 2009; Haleagrahara ve ark., 2010]. Oksidatif stres LPO'nu

başlatarak DNA’da hasara neden olmaktadır. Kurşun maruziyeti oksidatif stresi ve LPO’nu arttırdığından dolayı DNA’da hasar oluşması muhtemeldir ve bu da kurşun kaynaklı doku hasarının nedeni olabilir [Narayana ve Al-Bader, 2011]. Kurşun nitratın neden olduğu oksidatif stres nedeniyle artan ROT glomerulus ve tübül epitel hücreler üzerine etki ederek inflamasyona neden olur. Oluşan inflamasyon ise glomerular ve tübüler hasara neden olur. Meydana gelen oksidatif stres akut ve kronik renal bozukluklar, glomerular hasarlar gibi pek çok renal bozukluğa neden olur. Ayrıca ROT glomerulusun yapı ve fonksiyonunu değiştirebilmektedir [Rodrigo ve Bosco, 2006]. Proksimal tübüllerde oluşan hasar ile serum kreatinin, ürik asit ve BUN miktarları arasında bir ilişki bulunmaktadır [Jortner, 2008]. Bu çalışmada elde edilen histopatolojik bulgular ile biyokimyasal sonuçlar birbiriyle tutarlılık göstermektedir.

Kurşunun neden olduğu toksik etkiler ROT üretimi ve LPO’nun artması gibi değişik yollarla izah edilebilir [El-Missiry, 2000; Hsu ve Guo, 2002]. Kurşun ROT oluşturarak hücrelerde oksidatif stres meydana getirir [Dai ve ark. 2010]. Kurşunun beyin, karaciğer, testis gibi organlarda oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir [Hamadouche ve ark., 2009; Haleagrahara ve ark., 2010]. Deneysel sonuçlar, serbest radikal kaynaklı hücre hasarının kurşun toksisitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir [Ryzhanskii ve ark., 2008].

Kurşun, lipid metabolizmasında değişikliklere ve antioksidan enzim inhibisyonu vasıtasıyla LPO’nda artışa neden olmaktadır [Wang ve ark., 2006]. Bu çalışmada kurşun maruziyeti sonucunda LPO’nda artış gözlenmiştir. Bu sonucun radikalleri ortadan kaldıran enzimler olan SOD, CAT, GPx ve GST enzimlerinin aktivitelerindeki azalmayla ilgili olabileceği düşünülmektedir [Haleagrahara ve ark., 2010].

Ağır metaller MDA seviyesinde artışa neden olmaktadır [Moniuszko-Jakoniuk ve ark., 2007; Su ve ark., 2008; El-Nekeety ve ark., 2009]. Bu deney sonucunda elde edilen sonuçlardan olan LPO son ürünü olan MDA seviyesindeki artış kurşunun ROT üretimine neden olduğunu kanıtlamaktadır. El-Nekeety ve ark., tarafından

yapılan çalışma elde ettiğimiz bu verileri destekler niteliktedir [El-Nekeety ve ark., 2009].

Kurşun ROT'ların aşırı üretiminin yanısıra, antioksidan savunmanın azalması ile de hücrel hasara neden olmaktadır [Dixit ve ark., 2012]. Hücrelerdeki zayıflamış antioksidan koruma, kurşunun çeşitli enzimler üzerindeki baskılayıcı etkisinin sonucu oluşabilmektedir, bu durum hücreleri oksidatif strese karşı daha hassas kılmaktadır [Prasanthi ve ark., 2010]. CAT, SOD, GST ve GPx oksidatif stres kaynaklı hücrel hasara karşı koruyucu olarak görev yapan anahtar enzimlerdendir [Dixit ve ark., 2012].

Bu deneyde kurşun uygulanan gruplarda aktivitesinin azaldığı gözlenen GPx, peroksitleri alkol ve suya dönüştürmektedir. Ayrıca deney sonuçlarında da görüldüğü gibi kurşun toksisitesi sonucunda artan LPO ile GPx aktivitesindeki inhibisyon beraber gözlenmektedir. GPx aktivitesindeki azalma enzimin aktif bölgesindeki katalitik fonksiyondan sorumlu olan selenyum içeren grup ile kurşunun yer değiştirmesi sonucunda olabileceği düşünülmektedir. [Haleagrahara ve ark., 2010]. Yapılan deney sonucunda LPO'nun artması ile sadece GPx aktivitesinde değil, SOD, CAT ve GST gibi enzim aktivitelerinde de inhibisyon belirlenmiştir.

GST tübül epitel hücrelerinde fazlaca bulunduğundan dolayı renal hasarın değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır [Woods ve ark., 2008]. GST moleküllerdeki elektrofilik gruplara redükte glutatyon ekleyerek konjugasyon reaksiyonlarını katalizler. Bu reaksiyon sonucunda molekül daha çözünebilir hale gelmektedir. Ayrıca GST, ROT gibi okside molekülleri nötralize etmektedir. Kurşun muamelesi sonucunda gözlenen GST aktivitesindeki azalmanın kurşunun sülfidril gruplarını etkilemesi sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. Kurşun proteinlerdeki -SH gruplarına irreversibl olarak bağlanmaktadır. Böylece proteinler faydasız hale dönüşmektedir [Haleagrahara ve ark., 2010].

SOD, süperoksit anyonlarını ($O_2^{\cdot-}$) daha az reaktif olan H_2O_2 'ye dönüştürülmesini katalizleyen bir enzimdir [Dixit ve ark., 2012]. SOD enziminin bazı tipleri Cu/Zn,

Mn ve Fe gibi transisyonel metaller içerir [Haleagrahara ve ark., 2010]. Kurşun iki değerlikli bir iyon olarak Zn^{2+} , Cu^{2+} ve Fe^{2+} gibi iki değerlikli diğer iyonlarla yer değiştirebilmektedir. Bu iyonlar redoks reaksiyonlarında yer aldığından, oksidasyon-redüksiyon olaylarında anahtar rol oynadıklarından ve bu nedenle oksidatif stresi nötralize ettiğinden dolayı bu durum oldukça önemlidir [Haleagrahara ve ark., 2010]. CAT, GPx ve GST gibi enzimlerle beraber çalışan SOD enzimi aktivitesinde [Sharma ve ark., 2010] deney sonuçlarına göre 4 haftalık kurşun nitrat muamelesinden sonra anlamlı bir azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Bu azalma, kurşunun SOD'un yapısındaki iyonlarla yer değiştirmesine bağlanmaktadır.

CAT enzimi H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'ye dönüştürülmesinden sorumludur [Kalender ve ark., 2013]. Yapılan çalışmalarda ağır metallerin CAT aktivitesinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir [de Freitas ve ark., 2009; Rao ve Chhunccha, 2010]. Bu tez çalışmasının sonunda uygulanan kurşun nitratın rat böbreğinde CAT aktivitesinde azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur. CAT aktivitesindeki azalma kurşun uygulanması sonucu artan LPO'na bağlanmaktadır.

Ağır metallerin pek çok rat dokusunda SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerini inhibe ettiği yapılan çalışmalar sayesinde bilinmektedir [Rao ve Chhunccha, 2010; Kalender ve ark., 2013]. Maruz kalınan kurşun çeşitli enzimlerde inhibisyona neden olmaktadır [Dana Devi ve ark., 2000; Hsu ve Guo, 2002]. Kurşun ve bileşikleri ilaç metabolizmasında yer alan enzimlerin seviyelerinde azalma meydana getirmektedir [Kojima ve ark., 2004]. Bu çalışmada da antioksidan enzim aktivitelerinde azalma meydana gelmiştir. Kurşun, tıpkı kadmiyum ve civa gibi özellikle sistein gibi aminoasitlerdeki $-SH$ gruplarına yüksek afinite gösterir. SOD, CAT, GST ve GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerindeki azalma bu enzimlerdeki fonksiyonel $-SH$ gruplarının inhibisyonuna bağlanmaktadır [Jurczuk ve ark., 2006]. Bu deneyde SOD, CAT, GST, GPx aktiviteleri ve MDA düzeyleri bakımından gözlenen sonuçlar, kurşun muameleli hayvanlarda karaciğer ve böbrekte LPO'nda artış ve antioksidan seviyelerde azalma tespit edilen Upasani ve Balaraman [2003] tarafından yapılan çalışma ile de desteklenmektedir. Antioksidan enzimlerin, uygulanan kurşun ile azaldığını bildiren ve bu nedenle bu çalışmadaki verilerle paralellik gösteren başka

araştırmalar da bulunmaktadır [El-Nekeety ve ark., 2009; Newairy ve Abdou, 2009]. Bu azalışın, ağır metalin neden olduğu artan oksidatif stres sonucu meydana geldiği ifade edilmektedir [Farmand ve ark., 2005; Lakshmi ve ark., 2013].

Kurşuna bağlı olarak oluşan oksidatif stres ile ilgili yapılan çalışmalar kurşunun neden olduğu zararlara karşı tedavi sürecinin antioksidan maddeler ile desteklenebileceğini düşündürmektedir [Gurer ve Ercal, 2000; aylak ve Halifeoğlu, 2010]. Hücreler kendilerini oksidatif hasara karşı koruyan savunma mekanizmalarına sahiptirler [Baş ve ark., 2013]. Bu savunma mekanizmalarının etkisi, selenyumun arasında bulunduğu antioksidan özellik gösteren maddelerin alım miktarındaki artış ile desteklenebilmektedir [Brenneisen ve ark., 2005]. Enzimatik olmayan antioksidanların bazıları endojendir, bazıları ise selenyum gibi diyet yoluyla dışarıdan vücuda alınmaktadır [Derviş, 2011]. Dış kaynaklı ek moleküllerin, kurşun toksisitesine karşı faydalı rolleri bulunmaktadır [Dewanjee ve ark., 2013].

Selenyum bazı hastalıkların ve kanserin engellenmesinde görev alan antioksidan özellik gösteren GPx enziminin yapısında yer almaktadır [Ryan-Harshman ve Aldoori, 2005]. Selenyumun asıl biyolojik önemi, her alt ünitesinde bir adet selenyum atomu içeren GPx'in kofaktörü olmasından dolaydır [Gebre-Medhin ve ark., 1984].

Hücrelerde meydana gelen oksidatif stresin insülin direnci ve diyabete katkısının bulunduğu düşünüldüğünden antioksidan özellik gösterdiği için selenyumun diyabet hastalarına faydalı olabileceği düşünülmüştür [Bleys ve ark., 2007]. Bu nedenle son zamanlarda DM'un önlenmesinde selenyum potansiyel faktör olarak göz önünde bulundurulmaktadır. Bazı alışmalarda DM'un deneysel modellerinde, antioksidan özelliği nedeniyle diyabetin gelişmesini önlediği belirtilmiştir [Zeng ve ark., 2009]. Buna rağmen bu çalışmada sodyum selenitin, DM'un böbrek dokusunda neden olduğu istenmeyen etkilere karşı koruyucu rolü bulunamamıştır. Ayrıca yapılan popülasyon araştırmalarında yüksek serum selenyum konsantrasyonunun DM'a karşı koruyucu etkisinin olmadığı aksine tip II diyabet meydana gelme riskini arttırdığı tespit edilmiştir [Bleys ve ark., 2007].

Selenyum dışarıdan genelde sodyum selenit olarak alındığından dolayı selenyumun deneysel çalışmaları özellikle selenit metabolizması üzerinde odaklanmıştır [Foster ve Sumar, 1997]. Hem bu nedenle hem de sodyum selenitin büyük kısmının absorbe olması [Vural, 2005] ve de son yıllarda selenyumun deney hayvanlarına sodyum selenit olarak uygulanması nedeniyle [Orun ve ark., 2008] bu çalışmada selenyum ratlara sodyum selenit olarak verilmiştir.

Selenyum, hücre membranlarını meydana gelen peroksitlerin sebep olduğu hasardan korumaktadır [Gebre-Medhin ve ark., 1984]. Ağır metallerin olumsuz etkilerine karşı selenyumun koruyucu özelliğinin bulunduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [Biswas ve ark., 1999]. Selenyum çeşitli doku homojenatlarında LPO'nun önüne geçebilmektedir [Dündar ve Aslan, 1999]. Bu çalışmada da uygulanan sodyum selenit kurşunun neden olduğu MDA seviyesindeki artışı önemli ölçüde azaltmıştır.

Yapılan çalışmalarda selenyumun dokularda meydana gelen oksidatif stresin neden olduğu hasarın önüne geçilmesinde rolünün olduğu belirtilmiştir [Ganther, 1978]. Selenyumun dokularda meydana gelen histopatolojik değişikliklere karşı koruyucu etkisinin olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir [Soudani ve ark., 2011; Kalender ve ark., 2013]. Bu çalışmalara benzer olarak, bu deney sonucunda da uygulanan selenyumun böbreklerde kurşun kaynaklı histopatolojik değişikliklere karşı koruyucu etki gösterdiği ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada elde edilen biyokimyasal verilere göre selenyum uygulamasının serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarında kurşun kaynaklı artışın önemli ölçüde önüne geçtiği görülmüştür. Serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarında gözlenen bu düzelme, selenyumun böbrek dokusunda meydana getirdiği olumlu histolojik etkilere bağlanmaktadır. Elde edilen bu sonuçlar, selenyumun ağır metal kaynaklı biyokimyasal değişiklikleri engellediğini belirten daha önceki çalışmalarla da desteklenmektedir [El-Shenawy ve Hassan, 2008].

Selenyum ayrıca antioksidan kapasiteyi antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak güçlendirmektedir [Su ve ark., 2008]. Bu çalışmada kurşun nitrat uygulamalı gruplarda azalmış olan SOD, CAT, GST ve GPx aktivitelerinde selenyum uygulaması önemli bir yükselmeye neden olmuştur. Bu olumlu etkiyi kurşunun neden olduğu oksidatif stresi azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Selenyum uygulamasının vücut ve organ ağırlıkları üzerine de olumlu yönde etkileri bulunmaktadır. Ağır metallerin neden olduğu ağırlık değişimlerinin büyük ölçüde ya da tamamen önüne geçerek kontrol grubu hayvanların sahip olduğu vücut [de Freitas ve ark., 2009] ve organ ağırlıklarına [Özdemir ve Dursun, 2007; de Freitas ve ark., 2009] yaklaştırmaktadır. Bu çalışmada kurşunla birlikte selenyum uygulanan gruplarda tek kurşun uygulanan gruplara göre vücut ve organ ağırlıklarının kontrol gruplarına yaklaştığı gözlenmiştir.

Bu sonuçlardan anlaşıldığı üzere ratlara uygulanan sodyum selenitin kurşunun oluşturduğu toksisiteye karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. Selenyum kurşuna bağlanır ve birbirine sıkıca bağlı selenyum-kurşun kompleksini oluştururlar, selenyum kurşun toksisitesine karşı koruyucu etkisini bu şekilde göstermektedir [Flora ve ark., 1982; Gurer ve Ercal, 2000; Çaylak ve Halifeoğlu, 2010].

Diyabette serbest radikallerin neden olduğu doku hasarı pankreas β hücrelerinde harabiyete neden olup insülin salgılanmasını azaltarak hücrelerde glikoz kullanımının önüne geçmektedir [Evans ve ark., 2003; Ceriello ve Motz, 2004]. Hücrelerin gereksinim duyduğu glikozun eldesi için meydana gelen lipolizis ve glikoneogenesis bireylerin vücut ağırlığında azalmaya neden olmaktadır. Bundan dolayı kilo kaybı diyabette sık rastlanılan bulgulardandır [Quinn ve ark., 2002; Sindhu ve ark., 2004]. Bu araştırmada diyabetik gruplar, diyabetik olmayan gruplarla kıyaslandığında hayvanlarda kilo kaybının meydana geldiği gözlenmiştir. Al-Khalifa ve ark., [2011] ve Bhutada ve ark., [2010] çalışmalarında da diyabetik hayvanlarda kilo kaybının gözlemlendiği belirtilmiştir. Yine bu tez çalışmasıyla uyumlu olarak Cotter ve Cameron, [1997], Vardı ve ark., [2005], Liu ve ark., [2008], Shin ve ark., [2008]

ve de Schmatz ve ark., [2009] çalışmalarında da diyabetik ratlarda vücut ağırlığında azalma meydana geldiği bildirilmiştir.

Diyabet vücut ağırlığında azalmanın yanında [Bhutada ve ark., 2010] çeşitli organların ağırlıklarında artışa neden olmaktadır [Wu ve ark., 1997; Maritim ve ark., 2003c]. Maritim ve ark., [2003c] tarafından yapılan çalışmada diyabetik ratların karaciğer ağırlıklarında kontrole kıyasla artış meydana geldiği belirtilmiştir. Bu tez çalışmasında DM oluşturulan ratlarda böbrek ağırlıkları karşılaştırıldığı zaman diyabetik gruplarda organ ağırlığında bir artış meydana geldiği tespit edilmiştir. Puig ve ark., [1981] ve Seyer-Hansen [1976]'ın çalışmalarında böbrek ağırlıkları ile ilgili elde edilen sonuçlar bu çalışma verileri ile paralellik göstermektedir. Wu ve ark., [1997] tarafından yapılan çalışmada böbrek ağırlığında meydana gelen artış böbrek ekstraselüler matriks bileşenlerinin sentezindeki artışa ve degradasyonundaki azalmaya; Schaefer ve ark., [1994]'nın çalışmasında ise hücrel hipertrofi ve ilerleyen matriks birikimine bağlanmıştır.

Diyabet oluşturulan ratlarda serum üre ve kreatinin miktarlarında artış meydana geldiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir [Kornhauser ve ark., 2008; Sokmen ve ark., 2013]. Ersöz ve ark.,'nın yaptıkları çalışmada da serum kreatinin seviyesinde diyabetik grupta bir artış meydana geldiği belirtilmiştir [Ersöz ve ark., 1997]. Ratlarla yapılan başka bir deneysel diyabet çalışmasında idrarla atılan üre, ürik asit ve kreatinin seviyesinde bir azalma tespit edilmiştir, idrardaki atılımın azalması kanda bu maddelerin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır [Ramesh ve ark., 2007]. Bu tez çalışmasında da benzer şekilde, diyabetik ratlarda serum üre, ürik asit ve kreatinin miktarlarının diyabetik olmayan hayvanlara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu artışın, diyabet sonucu böbreklerin filtrasyon fonksiyonunu yitirdiğinden dolayı meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir [Armağan, 2002].

Diyabetik bireylerde oksidatif stres meydana geldiği [Novelli ve ark., 2007], serbest radikallerin arttığı, bu artışın da sistemik bozukluklara neden olduğu bilinmektedir [Büyükakyüz ve ark., 2000]. Diyabetik bireylerde artan ROT'ların ve dokularda meydana gelen oksidatif hasarın en önemli sonuçlarından biri membranlardaki

LPO'dur [Devasena ve ark., 2001]. Çelik ve Yılmaz [1999] ile Duzguner ve Kaya, [2007]'nin yapmış oldukları çalışmalarda diyabete bağlı olarak LPO ve MDA düzeylerinin arttığı açıkça ortaya konulmuştur. STZ ile diyabetik hale getirilen ratlarda deride LPO seviyesinde [Sokmen ve ark., 2013], böbrek ve karaciğerde TBARS miktarında [Saravanan ve Ponmurugan, 2011] artış meydana geldiği rapor edilmiştir. Bu yapılan çalışmalarla benzer şekilde bu tez çalışmasında da diyabetik ratlarda böbrek MDA düzeylerinin arttığı görülmektedir. Çalışmada diyabetik gruplarda ölçülen artmış MDA düzeyi diyabetin ratların böbrek dokusunda LPO meydana getirdiğinin bir göstergesidir.

Oksidatif stresteki artıştan başka antioksidan savunma sisteminin zayıflaması da diyabetin patogenezinde ve ilerlemesindeki önemli faktörlerdendir [Maritim ve ark., 2003b]. Diyabetin CAT, SOD, GST ve GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinde değişikliğe neden olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar diyabetik hayvanlarda yaptıkları incelemelerde karaciğer ve böbrek dokularında [Ramachandran ve ark., 2004; Jin ve ark., 2008] ve de beyinde [Pari ve Latha, 2004; Kumar ve ark., 2007] antioksidan enzim aktivitelerinin azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmada diyabetik gruplardaki ratların böbrek dokularında ölçülen antioksidan enzim aktivitelerinin diyabetik olmayan gruplara kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu enzimlerin aktivitelerinin, diyabette azaldığını bildiren ve bu nedenle bu çalışmanın sonuçları ile paralellik gösteren araştırmalar bulunmaktadır [Sindhu ve ark., 2004; Saravanan ve Ponmurugan, 2011; Ahmadvand ve ark., 2012]. Yapılan bir çalışmada Duzguner ve Kaya [2007], diyabetik gruplarda saptanan antioksidan enzim aktivitesindeki düşüşün, hiperglisemi kaynaklı glikolizasyon sonucunda meydana gelen serbest radikallerin enzimleri inaktif hale getirmesinden dolayı olabileceğini ifade etmektedir. Ayrıca hiperglisemi nedeniyle meydana gelen protein oksidasyonunun, enzim aktivitesinde azalma ve protein fonksiyonlarında kayıp gibi biyokimyasal sonuçlarının bulunduğu bilinmektedir [Shacter, 2000].

DM dokularda histolojik değişiklikler meydana getirebilmektedir [Değirmenci ve ark., 2005; Farokhi ve ark., 2012]. Diyabetin böbreklerde histolojik yapıda değişikliklere neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir [Vardı ve ark.,

2005; Saravanan ve Ponmurugan, 2011]. Bu tez çalışması kapsamında yapılan ışık mikroskobu incelemelerinde diyabetik gruplarda tübüllerde dejenerasyon, glomerular lobulasyon, Bowman kapsülünde genişleme gibi patolojik bulgulara rastlanılmıştır. Diyabetin glomerular ve tübüler yapı değişikliklerini kapsayan renal hasar oluşturma mekanizması tam olarak anlaşılamamış ise de hipergliseminin ROT oluşma hızını arttırması ve antioksidan kapasiteyi azaltmasıyla meydana gelen oksidatif stresin böbrek histolojisi üzerine de etkisinin olabileceği düşünülmektedir [Vardı ve ark., 2005]. Bu düşünce antioksidan enzim kapasiteleri ve MDA seviyesi sonuçları ile paralellik göstermektedir. Ayrıca serumda artan üre, ürik asit ve kreatinin miktarları renal hasarın göstergelerinden olduğu için bu çalışmada elde edilen üre, ürik asit ve kreatinin seviyelerinin sonuçları da histopatolojik bulguları desteklemektedir.

Diyabette, serbest radikallerin aşırı artışı ve buna bağlı olarak antioksidan savunmada oluşan zayıflama, sadece enzimlerde hasara değil, LPO'nun artmasına da neden olmaktadır [Maritim ve ark., 2003a]. Bu sebeple diyabetin tedavisine yönelik yapılan incelemelerin bir kısmı antioksidan savunma sistemini güçlendirerek ve de oksidatif stres kaynaklı doku hasarını azaltarak, bozulan oksidan/antioksidan dengenin düzeltilmesine yönelik çalışmalardır [Baydaş ve ark., 2002; Cho ve ark., 2002]. Oksidatif stres inhibisyonu, diyabet kaynaklı nefropati bulgularının azalmasına sebep olmaktadır [Kowluru ve ark., 2004]. ROT'ların DM'da etkin olduğunun tespit edilmesi bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde ROT oluşumunu engelleyen antioksidanların kullanılabileceği düşüncesinin oluşmasına neden olmuştur [Halifeoğlu ve ark., 2005]. Daha önceki çalışmalarda diyabet kaynaklı doku hasarlarına karşı uygulanan melatonin [Vardı ve ark., 2005], *Prangos ferulacea* [Farokhi ve ark., 2012] ve *Rumex patientia* [Değirmenci ve ark., 2005] gibi bitki ekstraktlarının iyileştirici etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada antioksidan özelliğe sahip olan selenyumun diyabetin neden olduğu nefrotoksisiteye karşı etkisi incelendiğinde, DM kaynaklı böbrek hasarının önüne geçemediği gözlenmiştir. Ayrıca elde edilen veriler incelendiğinde diyabetik grupların kurşun nitrat toksisitesine karşı daha hassas oldukları da ortaya konulmuştur.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre uygulanan kurşun nitratın ratlarda toksik etki oluşturduğu ayrıca diyabetik ratların kurşun nitratın neden olduğu oksidatif hasara karşı diyabetik olmayan ratlara göre daha duyarlı oldukları söylenebilir. Toksisiteye karşı uygulanan sodyum selenit kurşun nitratın neden olduğu zararlı etkilere karşı iyileştirici özellik göstermiştir. Ancak Stapleton, [2000] ile Mueller ve Pallauf, [2006] kendi çalışmalarında, uygulanan selenyumun DM'un gelişmesini ve zararlı etkilerini önlediğini rapor etmelerine rağmen bu çalışmada sodyum selenitin DM'un indüklediği oksidatif strese karşı koruyucu rolü bulunmamıştır.

Sonuç olarak, DM ve kurşun nitrat uygulamasının ratlarda böbrek dokusundaki antioksidan enzim aktiviteleri, serum üre, ürik asit ve kreatinin seviyeleri, LPO, böbrek histolojik yapısı, vücut ve böbrek ağırlıkları üzerine istenmeyen etkileri bulunmaktadır. Uygulanan sodyum selenitin, kurşun nitratın böbrekler üzerindeki toksisitesi üzerine koruyucu etkisinin bulunduğu tespit edilmesine rağmen, sodyum selenit uygulaması DM kaynaklı zararlı etkileri giderememektedir. Bu nedenle, kurşunun zararlı etkilerinden dolayı bu metalin aralarında bulunduğu ağır metallerin çevreye kontaminasyonuna karşı önlemler alınmalı, ayrıca bileşiminde kurşun bulunan materyallerin kullanımında dikkatli olunmalı, kurşun ile çalışılan iş yerlerinde maruziyeti en aza indirecek önlemler alınmalı ve selenyumun kurşun üzerindeki koruyucu etkisinden dolayı selenyumca zengin bir diyetle beslenmeye dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

Abarikwu, S.O., Iserhienrhien, B.O., Badejo, T.A., “Rutin- and selenium-attenuated cadmium-induced testicular pathophysiology in rats”, *Human and Experimental Toxicology*, 32(4): 395-406 (2013).

Abdallah, G.M., El-Sayed, E.M., Abo-Salem, O.M., “Effect of lead toxicity on coenzyme Q levels in rat tissues”, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 1753-1756 (2010).

Abdel-Wahhab, M.A., Abdel-Azim, S.H., El-Nekeety, A.A., “*Inula crithmoides* extract protect against ochratoxin A-induced oxidative stress, clastogenic and mutagenic alterations in male rats”, *Toxicon*, 52(4): 566-573 (2008).

Aboul-Ela, E.I., “The protective effect of calcium against genotoxicity of lead acetate administration on bone marrow and spermatocyte cells of mice in vivo”, *Mutation Research*, 516: 1-9 (2002).

ADA (American Diabetes Association) “Diagnosis and clasification of diabetes mellitus”, *Diabetes Care*, 28(1): 37-43 (2005).

Aebi, H., “Catalase in vitro”, *Methods in Enzymology*, 105: 121-126 (1984).

Afshar, S., Farshid, A.A., Heidari, R., Ilkhanipour, M., “Histopathological changes in the liver and kidney tissues of Wistar albino rat exposed to fenitrothion”, *Toxicology and Industrial Health*, 24: 581-586 (2008).

Agarwal, R., Behari, J.R., “Role of selenium in mercury intoxication in mice”, *Industrial Health*, 45: 388-395 (2007).

Ağar, G., Aslan, A., Kotan Sarioğlu, E., Alpsoy, L., Çeker, S., “Protective activity of the methanol extract of *Usnea longissima* against oxidative damage and genotoxicity caused by aflatoxin B₁ in vitro”, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 41(6): 1043-1049 (2011).

Ahmadvand, H., Tavafi, M., Khosrowbeygi, A., “Amelioration of altered antioxidant enzymes activity and glomerulosclerosis by coenzyme Q10 in alloxan-induced diabetic rats”, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 26: 476-482 (2012).

Ajiboye, T.O., “Redox status of the liver and kidney of 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate (DDVP) treated rats”, *Chemico-Biological Interactions*, 185: 202-207 (2010).

Akkuş, İ., “Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri”, *Mimoza Yayınevi*, Konya, 1-3, 32-37, 46-48 (1995).

Al-Attar, A.M., Al-Taisan, W.A., “Preventive effects of black seed (*Nigella sativa*) extract on Sprague Dawley rats exposed to diazinon”, *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4: 957-968 (2010).

Al-Attar, A.M., “Vitamin E attenuates liver injury induced by exposure to lead, mercury, cadmium and copper in albino mice”, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18: 395-401 (2011a).

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 (2011b).

Al-Khalifa, A., Mathew, T.C., Al-Zaid, N.S., Mathew, E., Dashti, H., “Low carbohydrate ketogenic diet prevents the induction of diabetes using streptozotocin in rats”, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63: 663-669 (2011).

Alam, M.S., Kaur, G., Jabbar, Z., Javed, K., Athar, M., “*Eruca sativa* seeds possess antioxidant activity and exert a protective effect on mercuric chloride induced renal toxicity”, *Food and Chemical Toxicology*, 45: 910-920 (2007).

Altınsoat, Ç., Sulu, N., Uzun, M., Öztürkmen, A., “Deneyisel intraperitoneal kurşun asetat uygulamasının kobaylarda elektrokardiyogram üzerine etkisi”, *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 44: 259-265 (1997).

Aly, H.A.A., Domènech, Ò., Banjar, Z.M., “Effect of nonylphenol on male reproduction: Analysis of rat epididymal biochemical markers and antioxidant defense enzymes”, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 261: 134-141 (2012).

Andallu, B., Varadacharyulu N.C., “Antioxidant role of mulberry (*Morus indica* L. cv. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats”, *Clinica Chimica Acta*, 338: 3-10 (2003).

Anderson, M.B., Preslan, J.E., Jolibois, L., Bollinger, J.E., George, W.J., “Bioaccumulation of lead nitrate in Red Swamp Crayfish (*Procambarus clarkii*)”, *Journal of Hazardous Materials*, 54: 15-29 (1997).

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

Armağan, T.U., “Diabetic nephropathy”, *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2): 113-121 (2002).

Arnal, E., Miranda, M., Barcia, J., Bosch-Morell, F., Romero, F.J., “Lutein and docosahexaenoic acid prevent cortex lipid peroxidation in streptozotocin induced diabetic rat cerebral cortex”, *Neuroscience*, 166: 271-278 (2010).

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

Atalay, M., Laaksonen, D.E., “Diabetes, oxidative stress and physical exercise”, *Journal of Sports Science and Medicine*, 1: 1-14 (2002).

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

Atlan, N., Dinçel, A.S., Koca, C., “Diabetes mellitus ve oksidatif stres”, *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2): 51-56 (2006).

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).

Bakar, C., Baba, A., “Metaller ve insan sağlığı: yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu”, *I. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı*, Ürgüp/Nevşehir, 162-185 (2009).

Balkıs, N., Algan, O., “Marmara Denizi yüzey sedimentlerinde metallerin birikimi ve denetleyen mekanizmalar”, *TÜDAV Yayınları*, İstanbul, 177-205 (2005).

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

Baş, H., Kara, Ö., Kara, M., Pandır, D., “Protective effect of vardenafil on ischemia-reperfusion injury in rat ovary”, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43:684-689 (2013).

Baydaş, G., Karatas, F., Gürsu, M.F., Bozkurt, A., İlhan, N., Yasar, A., Canatan, H., “Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status”, *Archives of Medical Research*, 33: 276-280 (2002).

Bell, R.H., Hye, R.J., “Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology”, *Journal of Surgical Research*, 35(5): 433-60 (1983).

Bellinger, D.C., “Very low lead exposures and children’s neurodevelopment”, *Current Opinion in Pediatrics*, 20: 172-177 (2008).

Beyrouthy, 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).

Bhutada, P., Mundhada, Y., Bansod, K., Bhutada, C., Tawari, S., Dixit, P., Mundhada, D., “Ameliorative effect of quercetin on memory dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats”, *Neurobiology of Learning and Memory*, 94: 293-302 (2010).

Bingöl, S.A., Kocamış, H., “Sağlıklı ve diyabet oluşturulmuş farelerin böbrek dokusunda katalaz enziminin RT-PCR ile gen ve immunohistokimyasal olarak protein ekspresyonu”, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(5): 825-834 (2010).

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

Bleys, J., Navas-Acien, A., Guallar, E., “Serum selenium and diabetes in U.S. adults”, *Diabetes Care*, 30: 829-834 (2007).

Bonnefont-Rousselot, D., Bastard, J.P., Jaudon, M.C., Delattre, J., “Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance”, *Diabetes and Metabolism*, 26: 163-176 (2000).

Borges, L.P., Brandao, R., Godoi, B., Nogueira, C.W., Zeni, G., “Oral administration of diphenyl diselenide protects against cadmium-induced liver damage in rats”, *Chemico-Biological Interactions*, 171: 15-25 (2008).

Boylard, E., Dukes, C.E., Grover, P.L., Mitchley, B.C.V., “The induction of renal tumours by feeding lead acetate to rats”, *British Journal of Cancer*, 16(2): 283-288 (1961).

Brandao, R., Borges, L.P., Oliveira, R., Rocha, J.B.T., Nogueira, C.W., “Diphenyl diselenide protects against hematological and immunological alterations induced by mercury in mice”, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 22 (5): 311-319 (2008).

Brandao, R., Nogueira, C.W., “Inhibition of hepatic δ -aminolevulinate dehydrase activity induced by mercuric chloride is potentiated by N-acetylcysteine in vitro”, *Food and Chemical Toxicology*, 49: 305-308 (2011).

Brenneisen, P., Steinbrenner, H., Sies, H., “Selenium, oxidative stress, and health aspects”, *Molecular Aspects of Medicine*, 26: 256-267 (2005).

Büyükyüz, N., Altuğ, T., Yaltırık, M., “Kanser profilaksisinde antioksidan maddelerden E vitamini ve selenyumun önemi”, *Dişhekimliğinde Klinik Dergisi*, 12: 136-139 (2000).

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).

Ceriello, A., Motz, E., “Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited”, **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, 24: 816-823 (2004).

Chatziargyriou, V., Dailianis S., “The role of selenium-dependent glutathione peroxidase (Se-GPx) against oxidative and genotoxic effects of mercury in haemocytes of mussel *Mytilus galloprovincialis* (Lmk.)”, **Toxicology in Vitro**, 24: 1363-1372 (2010).

Chaube, R., Mishra, S., Singh, R.K., “In vitro effects of lead nitrate on steroid profiles in the post-vitellogenic ovary of the catfish *Heteropneustes fossilis*”, **Toxicology in Vitro**, 24: 1899-1904 (2010).

Chausmer, A.B., “Zinc, insülin and diabetes”, **Journal of American Nutrition**, 17(2): 109-115 (1998).

Chen, L., Yang, X., Jiao, H., Zhao, B., “Tea catechins protect against lead-induced ROS formation, mitochondrial dysfunction, and calcium dysregulation in PC12 cells”, **Chemical Research in Toxicology**, 16: 1155-1161 (2003).

Chmielnicka, J., Komsta-Szumaska, E., Jedrychowski, R., “Organ and subcellular distribution of mercury in rats as dependent on the time of exposure to sodium selenite”, **Environmental Research**, 20: 80-86 (1979).

Cho, S.Y., Park, J.Y., Park, E.M., Choi, M.S., Lee, M.K., Jeon, S.M., Jang, M.K., Kim, M.J., Park, Y.B., “Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract”, **Clinica Chimica Acta**, 317: 109-117 (2002).

Chow, C.K., Hong, C.B., “Dietary vitamin E and selenium and toxicity of nitrite and nitrate”, **Toxicology**, 180: 195-207 (2002).

Chung, A.S., Maines, M.D., “Inhibition of the enzymes of glutathione metabolism by mercuric chloride in the rat kidney: reversal by selenium”, **Biochemical Pharmacology**, 31 (19): 3093-3100 (1982).

Codandabany, U., “Erythrocyte lipid peroxidation and antioxidants in cigarette smokers”, **Cell Biochemistry and Function**, 18: 99-102 (2000).

Coll, E., Botey, A., Alvarez Ponch, E.L., Quinto, L., Saurina, A., Vera, M., Piera, C., Darnell, A., “Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment”, **American Journal of Kidney Diseases**, 36: 29-34 (2000).

Columbano, A., Ledda, G.M., Sirigu, P., Perra, T., Pani, P., “Liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate”, *American Journal of Pathology*, 110: 83-88 (1983).

Combs, G.F., Combs, S.B. “The nutritional biochemistry of selenium”, *Annual Review of Nutrition*, 4: 257-280 (1984).

Combs, G.F., Gray, W.P., “Chemopreventive agents: selenium”, *Pharmacology and Therapeutics*, 79(3), 179-192 (1998).

Cotter, M.A., Cameron N.E., “Effects of dietary supplementation with arachidonic acid rich oils on nerve conduction and blood flow in streptozotocin-diabetic rats”, *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 56(5): 337-343 (1997).

Csanaky, I., Gregus, Z., “Effects of selenite on the disposition of arsenate and arsenite in rats”, *Toxicology*, 186: 33-50 (2003).

Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., “Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma”, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3(4): 92-95 (1997).

Çaylak, E., Halifeoğlu, I., Aydın, S., Telo, S., Bulmus, O., Celik, H., “The effects of sulfur-containing compounds on total antioxidant capacity levels of liver, kidney and brain in lead-exposed rats”, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 27: 823-828 (2007).

Çaylak, E., Halifeoğlu, İ., “Kurşunun çocuklardaki antioksidan enzimler üzerine etkileri ve antioksidanların tedavi edici/koruyucu rolü”, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 52: 159-173 (2010).

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

Çelik, S., Yılmaz, Ö., “Diyabetik ratlarda vitamin E’nin serum lipitleri ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi”, *Turkish Journal of Biology*, 23: 39-46 (1999).

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).

Dai, W., Fu, L., Du, H., Liu, H., Xu, Z. “Effects of montmorillonite on Pb accumulation oxidative stress, and DNA damage in Tilapia (*Oreochromis niloticus*) exposed to dietary Pb”, *Biological Trace Element Research*, 136: 71-78 (2010).

Dana Devi, K., Saleha Banu, B., Grover, P., Jamil, K., “Genotoxic effect of lead nitrate on mice using SCGE (comet assay)”, *Toxicology*, 145: 195-201 (2000).

de Freitas, A.S., Funck, V.R., Rotta, M.S., Bohrer, D., Mörschbacher, V., Puntel, R.L., Nogueira, C.W., Farina, M., Aschner, M., Rochaa, J.B.T., “Diphenyl diselenide, a simple organoselenium compound, decreases methylmercury-induced cerebral, hepatic and renal oxidative stress and mercury deposition in adult mice”, *Brain Research Bulletin*, 79: 77-84 (2009).

Deepa, P.R., Varalakshmi, P., “The cytoprotective role of a low-molecular-weight heparin fragment studied in an experimental model of glomerulotoxicity”, *European Journal of Pharmacology*, 478: 199-205 (2003).

Değirmenci, I., Ustuner, M.C., Kalender, Y., Kalender, S., Gunes, H.V., “The effects of acarbose and *Rumex patientia* L. on ultrastructural and biochemical changes of pancreatic B cells in streptozotocin-induced diabetic rats”, *Journal of Ethnopharmacology*, 97: 555-559 (2005).

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

Devasena, T., Lalitha, S., Padma, K., “Lipid peroxidation, osmotic fragility and antioxidant status in children with acute post-streptococcal glomerulonephritis”, *Clinica Chimica Acta*, 308: 155-161 (2001).

Dewanjee, S., Sahu, R., Karmakar, S., Gangopadhyay, M., “Toxic effects of lead exposure in Wistar rats: Involvement of oxidative stress and the beneficial role of edible jute (*Corchorus olitorius*) leaves”, *Food and Chemical Toxicology*, 55: 78-91 (2013).

Dimitrov, N.V., Hay, M.B., Siew, S., Hudler, D.A., Charamella, L.J., Ullrey, D.E., “Abrogation of adriamycin-induced cardiotoxicity by selenium in rabbits”, *The American Journal of Pathology*, 126: 376-383 (1987).

Ding, Y., Gonick, H.C., Vaziri, N.D., “Lead promotes hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in cultured aortic endothelial cells”, *American Journal of Hypertension*, 13: 552-555 (2000).

Dixit, A.K., Bhatnagar, D., Kumar, V., Chawla, D., Fakhruddin, K., Bhatnagar, D., “Antioxidant potential and radioprotective effect of soy isoflavone against gamma irradiation induced oxidative stress”, *Journal of Functional Foods*, 4: 197-206 (2012).

dos Santos, R.A., Jordao, A, A., Vannucchi, H, Takahashi, C. S., “Protection of doxorubicin-induced DNA damage by sodium selenite and selenomethionine in Wistar rats”, *Nutrition Research*, 27: 343-348 (2007).

Duzguner, V., Kaya, S., “Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits”, *Free Radical and Biology Medicine*, 42(10): 1481-1486 (2007).

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

El-Demerdash, F.M., “Antioxidant effect of vitamin E and selenium on 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., Yousef, M.I., Kedwany, F.S., Baghdadi, H.H., “Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and β -carotene”, *Food and Chemical Toxicology*, 42: 1563-1571 (2004).

El-Gendy, K.S., Aly, N.M., Mahmoud, F.H., Kenawy, A., El-Sebae, A.K.H., “The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid”, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 215-221 (2010).

El-Missiry, M.A., “Prophylactic effect of melatonin on lead-induced inhibition of heme biosynthesis and deterioration of antioxidant system in male rats”, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 14: 57-62 (2000).

El-Naggar, A.M., Mahmoud, S.A., Tayel, S.I., “Bioaccumulation of some heavy metals and histopathological alterations in liver of *Oreochromis niloticus* in relation to water quality at different localities along the River Nile, Egypt”, *World Journal of Fish and Marine Sciences*, 1(2): 105-114 (2009).

El-Nekeety, A.A., El-Kady, A.A., Soliman, M.S., Hassan, N.S., Abdel-Wahhab, M.A., “Protective effect of *Aquilegia vulgaris* (L.) against lead acetate-induced oxidative stress in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 47: 2209-2215 (2009).

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 the protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by mercury chloride in the rats”, *Pharmacological Reports*, 60: 199-208 (2008).

El-Sokkary, G.H., Abdel-Rahman, G.H., Kamel, E.S., “Melatonin protects against lead induced hepatic and renal toxicity in male rats”, *Toxicology*, 213: 25-33 (2005).

Ellis, N., Lloyd, B., Lloyd, R.S., Clayton, B.E., "Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease", *Journal of Clinical Pathology*, 37: 200-206 (1984).

Ersöz, H.Ö., Gogas, D., Budak, Y., Akalın, S., "Deneyisel diyabet modelinde nefropatinin erken döneminde spesifik anjiotensin II reseptör anatgonisti losartanın etkileri", *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 6(3-4): 106-111 (1997).

Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M., "Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insülin resistance and β -cell dysfunction", *Diabetes*, 52: 1-8 (2003).

Fahmy, M.A., Hassan, N.H.A., Farghaly, A.A., Hassan, E.E.S., "Studies on the genotoxic effect of beryllium chloride and the possible protective role of selenium/vitamins A, C and E", *Mutation Research*, 652: 103-111 (2008).

Farag, A.G.A., Elhalwagy, M.E.A., Farid, H.E.A., "Effect of ginger supplementation on developmental toxicity induced by fenitrothion insecticide and/or lead in albino rats", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97: 267-274 (2010).

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).

Farmand, F., Ehdaie, A., Roberts, C.K., Sindhua, R.K., "Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase", *Environmental Research*, 98: 33-39 (2005).

Farokhi, F., Farkhad, N.K., Togmechi, A., Band, K.S., "Preventive effects of *Prangos ferulacea* (L.) Lindle on liver damage of diabetic rats induced by alloxan", *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2(2): 63-71 (2012).

Fetoui, H., Makni, M., Garoui, E.M., Zeghal, N., "Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62: 593-599 (2010).

Flora, S.J., Jain, V.K., Behari, J.R., Tandon, S.K., "Protective role of trace metals in lead intoxication", *Toxicology Letters*, 13: 52-56 (1982)

Foster, L.H., Sumar, S., "Selenium in health and disease: a review", *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 37: 211-228 (1997).

- Fouad, A.A., Qureshi, H.A., Al-Sultan, A.I., Yacoubi, M.T., Ali, A.A., "Protective effect of hemin against cadmium-induced testicular damage in rats", *Toxicology*, 257: 153-160 (2009).
- Gallegos, A., Berggren, M., Gasdaska, J.R., Powis, G., "Mechanisms of the regulation of thioredoxin reductase activity in cancer cells by the chemopreventive agent selenium", *Cancer Research*, 57: 4965-4970 (1997).
- Ganong, W.F., "Tıbbi Fizyoloji", Loğoğlu, G., Özgünen, T., *Barış Kitabevi*, 312, 765 (1999).
- Ganther, H.E., "Modification of methylmercury toxicity and metabolism by selenium and vitamin E: Possible mechanisms", *Environmental Health Perspectives*, 25: 71-76 (1978).
- Ganther, H.E., "Interactions of vitamin E and selenium with mercury and silver", *Annals New York Academy of Sciences*, 355: 212-226 (1980).
- Garba, S.H., Adelaiye, A.B., Mshelia, L.Y., "Histopathological and biochemical changes in the rats kidney following exposure to a pyrethroid based mosquito coil", *Journal of Applied Sciences Research*, 3: 1788-1793 (2007).
- Gebre-Medhin, M., Ewald, U., Platin, L., "Elevated serum selenium in diabetic children", *Acta Paediatrica Scandinavica*, 73: 109-114 (1984).
- Goel, A., Dani, V., Dhawan, D.K., "Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos-induced toxicity", *Chemico-Biological Interactions*, 156: 131-140 (2005).
- Gong, P., Chen, F.X., Ma, G.F., Feng, Y., Zhao, Q.Y., Wang R., "Endomorphin 1 effectively protects cadmium chloride-induced hepatic damage in mice", *Toxicology*, 251: 35-44 (2008).
- Gordon, J. N., Taylor, A., Bennett, P. N., "Lead poisoning: case studies", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53: 451-458 (2002).
- Grosicki, A., Kowalski, B., "Lead, cadmium and mercury influence on selenium fate in rats", *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 46: 337-343 (2002).
- Gumieniczek, A., Hopkala, H., Wojtowicz, Z., Nikolajuk, J., "Changes in antioxidant status of heart muscle tissue in experimental diabetes in rabbits", *Acta Biochimica Polonica*, 49(2): 529-535 (2002).
- Gurer, H., Ercal N., "Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning", *Free Radical Biology & Medicine*, 29(10) 927-945 (2000).

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

Guyton, A.C., Hall, J.E., “Tıbbi Fizyoloji, 11’”, Çavuşoğlu, H., Çağlayan Yeğen, B., *Nobel Tıp Kitabevleri Yüce Yayın*, 307, 972-976 (2007).

Gümüşlü, S., Öner, G., “Kadmiyumun eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) aktivitesine etkisi”, *Türkiye Klinikleri-Journal of Case Reports*, 10 (5): 240-244 (1992).

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

Haleagrahara, N., Jackie, T., Chakravarthi, S., Rao, M., Pasupathi, T., “Protective effects of *Etilingera elatior* extract on lead acetate-induced changes in oxidative biomarkers in bone marrow of rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 48: 2688-2694 (2010).

Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S., “Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum”, *Fırat Tıp Dergisi*, 10(3): 117-122 (2005).

Hamadouche, N.A., Slimani, M., Merad-Boudia, B., Zaoui, C., “Reproductive toxicity of lead acetate in adult male rats”, *American Journal of Scientific Research*, 3: 38-50 (2009).

Han, D.C., Hoffman, B.B., Hong, S.W., Guo, J., Ziyadeh, F.N., “Therapy with antisense TGF- β 1 oligodeoxynucleotides reduces kidney weight and matrix mRNAs in diabetic mice”, *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 278: 628-634 (2000).

Hansen, J.C., “Has selenium a beneficial role in human exposure to inorganic mercury”, *Medical Hypotheses*, 25: 45-53 (1988).

Hempel, M., Kuballa, J., Jantzen, E., “Discovery of a transalkylation mechanism-identification of ethylmercury+ at a tetraethyllead-contaminated site using sodiumtetrapropylborate, GC-AED and HPLC-AFS”, *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 366: 470-475 (2000).

Hill, K.E., Burk, F.R., “Effect of selenium deficiency and vitamin E deficiency on glutathione metabolism in isolated rat hepatocytes”, *The Journal of Biological Chemistry*, 257 (18): 10668-10672 (1982).

Hillam, R.P., Ozkan, A.N., "Comparison of local and systemic immunity after intratracheal intraperitoneal, and intravenous immunization of mice exposed to either aerosolized or ingested lead", *Environmental Research*, 39: 265-277 (1986).

Hintz, F.H., "The many phases of selenium, nutrition", *World Equine Veterinary Review*, 4: 9-22 (1999).

Hotta, S., Sugisawa, T., Matsui, T., Itoh, T., Yamamura, K., "Combined effects of acute lead acetate exposure and noise exposure of the guinea pig cochlea", *European Archives of Otorhinolaryngology*, 253: 488-493 (1996).

Hsu, P., Guo, Y.L., "Antioxidant nutrients and lead toxicity", *Toxicology*, 180: 33-44 (2002).

Hu, H., "Exposure to metals", *Occupational and Environmental Medicine*, 27(4): 983-996 (2000).

Inaba, T., Kobayashi, E., Suwazono, Yasushi., Uetani, M., Oishi, Mitsuhiro., Nakagawa, H., Nogawa, K., "Estimation of cumulative cadmium intake causing itai-itai disease", *Toxicology Letters*, 159(2): 192-201 (2005).

Institoris, L., Siroki, O., Undeger, U., Basaran, N., Desi, I., "Immunotoxicological investigation of subacute combined exposure by permethrin and the heavy metals arsenic (III) and mercury II in rats", *International Immunopharmacology*, 1: 925-933 (2001).

Jagetia, G.C., Aruna R. "Effect of various concentrations of lead nitrate on the induction of micronuclei in mouse bone marrow", *Mutation Research*, 415: 131-137 (1998).

Jamall, I.S., Smith, J. C., "Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation in the rat heart: A possible mechanism of cadmium cardiotoxicity", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 80: 33-42 (1985).

Jarup, L., "Hazards of heavy metal contamination", *British Medical Bulletin*, 68: 167-182 (2003).

Jemai, H., Messaoudi, I., Chaouch, A., Kerkeni, A., "Protective effect of zinc supplementation on blood antioxidant defense system in rats exposed to cadmium", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 21: 269-273 (2007).

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 stress", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72: 1559-1564 (2009).
- Jin, L., Xue, H., Jin, L., Li, S., Xu, Y., "Antioxidant and pancreas-protective effect of aucubin on rats with streptozotocin-induced diabetes", *European Journal of Pharmacology*, 582: 162-167 (2008).
- Jiun, Y.S., Hsien, L.T., "Lipid peroxidation in workers exposed to lead", *Archives of Environmental Health*, 49: 256-259 (1994).
- Johnson, F.M., "The genetic effects of environmental lead", *Mutation Research*, 410: 123-140 (1998).
- Jortner, B.S., "Effect of stress at dosing on organophosphate and heavy metal toxicity", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(1): 162-167 (2008).
- Jumawan, J.C., Salunga, T.P., Catap, E.S., "Lipid peroxidation and patterns of cadmium and lead accumulation the vital organs of the suckermouth armored catfish *Pterygoplichthys* gill, 1858 from Marikina River, Philippines", *Journal of Applied Sciences in Environmental Sanitation*, 5: 351-366 (2010).
- Jurczuk, M., Moniuszko-Jakoniuk, J., Brzoska, M.M., "Involvement of some low-molecular thiols in the peroxidative mechanisms of lead and ethanol action on rat liver and kidney", *Toxicology*, 219: 11-21 (2006).
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., Timur, S., "Metallerin çevresel etkileri-I", *Metalurji Dergisi*, 136: 47-53 (2003).
- Kakkar, P., Jaffery F.N., "Biological markers for metal toxicity", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19: 335-349 (2005).
- Kalender, S., Uzun, F.G., Demir, F., Uzunhisarcıklı, M., Aslanturk, A., "Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E", *Food and Chemical Toxicology*, 55: 456-462 (2013).
- Kamal, A., Biesselsa, G., Gispena, W.H., Ramakersa, G.M.J., "Synaptic transmission changes in the pyramidal cells of the hippocampus in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats", *Brain Research*, 1073-1074: 276-280 (2006).
- Kang, J.K., Sul, D., Kang, J.K., Nam, S., Kim, H., Lee, E., "Effects of lead exposure on the expression of phospholipid hydroperoxidase glutathione peroxidase mRNA in the rat brain", *Toxicological Sciences*, 82: 228-236 (2004).
- Katyare, S.S., Satav, J.G., "Effect of streptozotocin-induced diabetes on oxidative energy metabolism in rat kidney mitochondria. A comparative study of early and late effects", *Diabetes Obesity and Metabolism*, 7: 555-562 (2005).

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

Kasperczyk, A., Machnik, G., Dobrakowski, M., Sypniewski, D., Birkner, E., Kasperczyk, S., “Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead”, *Toxicology*, 301: 79-84 (2012).

Kaur, P., Evje, L., Aschner, M., Syversen, T., “The in vitro effects of selenomethionine on methylmercury-induced neurotoxicity”, *Toxicology in Vitro*, 23: 378-385 (2009).

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

Khalid, G., Fartosi, A.L., “Effect of selenium and lead on some blood parameters of male mice”, *Journal of Duhok University*, 11(1): 62-66 (2008).

Khotimchenko, M., Sergushchenko, I., Khotimchenko, Y., “The effects of low-esterified pectin on lead-induced thyroid injury in rats”, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 17: 67-71 (2004).

Kızıl, M., Çay, M., “Benzo(A)piren uygulanan ratlarda E vitamini ve selenyumun kan ve dokularda lipit peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzimler üzerine koruyucu etkileri”, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24 (2): 81-85 (2010).

Kim, C.Y., Lee, M.J., Lee, S.M., Lee, W.C., Kim, J.S., “Effect of melatonin on cadmium-induced hepatotoxicity in male sprague-dawley rats”, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 186(3): 205-213 (1998).

Klaassen, C.D., “Casarett and doull’s toxicology: The basic science of poisons”, *McGraw Hill Professional*, New York, 981-996 (2001).

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

Kofoed-Enevoldsen, A., “Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insülin-dependent) diabetic patients in Denmark”, *Diabetes*, 10: 260-273 (1990).

Kojima, M., Masui, T., Nemoto, K., Degawa, M., “Lead nitrate-induced development of hypercholesterolemia in rats: sterol-independent gene regulation of hepatic enzymes responsible for cholesterol homeostasis”, *Toxicology Letters*, 154: 35-44 (2004).

Kornhauser, C., Garcia-Ramirez, J.R., Wrobel, K., Perez-Luque, E., Garay-Sevilla, M.E., Wrobel, K., "Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients", *Primary Care Diabetes*, 2: 81-85 (2008).

Kowluru, R.A., Abbas, S.N., Odenbach, S., "Reversal of hyperglycemia and diabetic nephropathy, effect of reinstitution of good metabolic control on oxidative stress in the kidney of diabetic rats", *Journal of Diabetes and Its Complications*, 18: 282-288 (2004).

Krishnan, N., Kodrik, D., "Antioxidant enzymes in *Spodoptera littoralis* (Boisduval): Are they enhanced to protect gut tissues during oxidative stress" *Journal of Insect Physiology*, 52: 11-20 (2006).

Kumar, G., Sharmila Banu, G., Murugesan, A.G., Rajasekara Pandian, M., "Effect of *Helicteres isora* bark extracts on brain antioxidant status and lipid peroxidation in streptozotocin diabetic rats", *Pharmaceutical Biology*, 45(10): 753-759 (2007).

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

Lakshmi, B.V.S., Sudhakar, M., Aparna, M., "Protective potential of black grapes against lead induced oxidative stress in rats", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35: 361-368 (2013).

Lanphear, B.P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, DC., Canfield, R.L., Dietrich, K.N., Bornschein, R., Grene, T., Rothenberg, S.J., Needleman, H.L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., Roberts, R., "Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis", *Environmental Health Perspectives*, 113 (7): 894-899 (2005).

Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M.G., "Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate", *Clinical Chemistry*, 48: 699-707 (2002).

Liu, Y., Liu, H., Yang, J., Liu, X., Lu, S., Wen, T., Xie, L., Wang, G., "Increased amyloid β -peptide (1-40) level in brain of streptozotocin-induced diabetic rats", *Neuroscience*, 153: 796-802 (2008).

Liu, C., Ma, J., Sun, Y., "Quercetin protects the rat kidney against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30: 264-271 (2010).

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J., "Protein measurement with the folin reagent", *Journal of Biological Chemistry*, 19: 265-275 (1951).

- Luo, Y., Zhang, B., Cheng, W., Wang, Q., "Preparation, characterization and evaluation of selenite-loaded chitosan/TPP nanoparticles with or without zein coating", *Carbohydrate Polymers*, 82: 942-951 (2010).
- Mahboob, M., Shireen, K.F., 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 B*, 36(5): 687-697 (2001).
- Mahjoubi-Samet, A., Fetoui, H., Zeghal, N., "Nephrotoxicity induced by dimethoate in adult rats and their suckling pups", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91: 96-103 (2008).
- Malanchuk, J.L., Gruendling, G.K., "Toxicity of lead nitrate to algae", *Water Air and Soil Pollution* 2, 181-190 (1973).
- Manna P., Sinha M, Sil P.C., "Amelioration of cadmium-induced cardiac impairment by taurine", *Chemico-Biological Interactions*, 174: 88-97 (2008).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and protective effect of zinc", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93: 34-39 (2009).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96: 14-23 (2010a).
- Mansour, S.A., Mossa, A.H., "Adverse effects of lactational exposure to chlorpyrifos in suckling rats", *Human and Experimental Toxicology*, 29: 77-92 (2010b).
- Marchlewicz, M., Protasouicki, M., Rozewicka, L., Piasecka, M., Laszczynska, M., "Effect of long-term exposure to lead on testis and epididymis in rats", *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 31 (2): 55-62 (1993).
- Maritim, A., Sanders, R.A., Watkins, J.B., "Diabetes, oxidative stress and antioxidants: a review", *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17: 24-38 (2003a).
- Maritim, A., Dene, B.A., Sanders, R.A., Watkins, J.B., "Effects of pycnogenol treatment on oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats", *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(3): 193-199 (2003b).
- Maritim, A.C., Sanders, R.A., Watkins, J.B., "Effects of α -lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats", *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14: 288-294 (2003c).

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).

Martin, L.J., Chen, H., Liao, X., Allayee, H., Shih, D.M., Lee, G.S., Hovland, D.N., Robbins, W.A., Carnes, K., Hess, R.A., Lusi, A.J., Collins, M.D., "FK506, a calcineurin inhibitor, prevents cadmium-induced testicular toxicity in mice", *Toxicological Sciences*, 100(2): 474-485 (2007).

Mates, J.M., "Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology", *Toxicology*, 153: 83-104 (2000).

Matos, R.C., Vieira, C., Morais, S., de Lourdes Pereira, M., de Jesus, J.P., "Nephrotoxicity of CCA-treated wood: a comparative study with As₂O₅ and CrO₃ on mice", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 27: 259-263 (2009).

Mazıcıoğlu, M.M., Kaynar, L., Çetin, A., Mumcuoğlu, H., Saraymen, R., Karadağ, Ö.K., "Endüstriyel kurşuna maruz kalmanın pıhtılaşma sistemi üzerine etkileri", *Erciyes Tıp Dergisi*, 30 (3): 150-156 (2008).

McCarty, M.F., "PKC- mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat induced insulin resistance", *Medical Hypotheses*, 66(4): 824-831 (2006).

McMurry, S.T., Lochmiller, R.L., Chandra, S.A.M., Qualls, C.W., "Sensitivity of selected immunological, hematological and reproductive parameters in the cotton rat (*Sigmodon hispidus*) to subchronic lead exposure", *Journal of Wildlife Diseases*, 31(2): 193-204 (1995).

Mehana, E.E., Meki, A.R., Fazili, K.M., "Ameliorated effects of green tea extract on lead induced liver toxicity in rats", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64: 291-295 (2012).

Mendez-Armenta, M., Barroso-Moguel, R., Villeda-Hernández, J., Nava-Ruiz, C., Rios, C., "Histopathological alterations in the brain regions of rats after perinatal combined treatment with cadmium and dexamethasone", *Toxicology*, 161: 189-199 (2001).

Mendez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Fernández-Valverde, F., Sánchez-García, A., Rios, C., "Histochemical changes in muscle of rats exposed subchronically to low doses of heavy metals", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32: 107-112 (2011).

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

Messarrah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., Abdenmour, C., Bouzerna, N., Boulakoud, M.S., El Feki, A., "Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats", *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64: 167-174 (2012).

Mittal, M., Flora, S.J.S., "Effects of individual and combined exposure to sodium arsenite and sodium fluoride on tissue oxidative stress, arsenic and fluoride levels in male mice", *Chemico-Biological Interactions*, 162: 128-139 (2006).

Mitsuo, U., Hidetoyo, T., Keiko, A., Terutaka, K., Minoru, K., Inadera, H., "Reduction of erythrocyte catalase and superoxide dismutase activities in male inhabitants of a cadmium-polluted area in Jinzu river basin", *Japan Toxicology Letters*, 151: 451-457 (2004).

Molina, H., Garcia, M., "Enzymatic defenses of the rat heart against lipid peroxidation", *Mechanisms of Ageing and Development*, 97: 1-7 (1997).

Moniuszko-Jakoniuk, J., Jurczuk, M., Gałazyn-Sidorczuk, M., Brzóska, M.M., "Lead turnover and changes in the body status of chosen micro- and macroelements in rats exposed to lead and ethanol", *Polish Journal of Environmental Studies*, 12(3): 335-344 (2003).

Moniuszko-Jakoniuk, J., Jurczuk, M., Brzóska, M.M., "Evaluation of glutathione-related enzyme activities in the liver and kidney of rats exposed to lead and ethanol", *Pharmacological Reports*, 59(1): 217-225 (2007).

Moraes-Silva, L., Bueno, T.M., Franciscato, C., Ineu, R.P., Pereira, M.E., "Effectiveness of copper chloride in protecting against alterations induced by mercury chloride in newborn rats", *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 26 (9): 354-359 (2012).

Morales, A.I., Vicente-Sanchez, C., Sandoval, J.M.S., 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).

Mori, K., Yoshida, K., Hoshikawa, S., Ito, S., Yoshida, M., Satoh, M., Watanabe, C., "Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates", *Toxicology*, 228: 77-84 (2006).

Mozaffarian, D., "Fish, mercury, selenium and cardiovascular risk: current evidence and unanswered questions", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6: 1894-1916 (2009).

Mueller, A.S., Pallauf, J., “Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses: in vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice”, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 17: 548-560 (2006).

Narayana, K., Al-Bader, M “Ultrastructural and DNA damaging effects of lead nitrate in the liver”, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63: 43-51 (2011).

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

Newairy, A.A., El-Sharakly, A.S., Badreldeen, M.M., Eweda, S.M., Sheweita, S.A., “The hepatoprotective effects of selenium against cadmium toxicity in rats”, *Toxicology*, 242: 23-30 (2007).

Newairy, A.A., Abdou, H.M., “Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats”, *Food and Chemical Toxicology*, 47: 813-818 (2009).

Ning, T., Zi, Q., “Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants”, *International Journal of Occupational Medicine & Environmental Health*, 16(4): 356-361 (2003).

Novelli, M., D'Aleo, V., Lupi, R., Paolini, M., Soleti, A., Marchetti, P., Masiello, P., “Reduction of oxidative stress by a new low-molecular-weight antioxidant improves metabolic alterations in a nonobese mouse diabetes model”, *Pancreas*, 5(4): 10-17 (2007).

Oberley, L.W., “Free radicals and diabetes”, *Free Radical Biology and Medicine*, 5(2): 113-124 (1988).

Ognjanovic, B.I., Markovic, S.D., Ethordevic, N.Z., Trbojevic, I.S., Stajn, A.S., Saicic, Z.S., “Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: protective role of coenzyme Q10 and vitamin E”, *Reproductive Toxicology*, 29: 191-197 (2010).

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

Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y., ‘İnsan Biyokimyası’, *Palme Yayıncılık*, 40 (2002).

Orun, I., Selamoglu Talas, Z., Ozdemir, I., Alkan, A., Erdogan, K., “Antioxidative role of selenium on some tissues of (Cd²⁺, Cr³⁺)-induced rainbow trout”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71: 71-75 (2008).

Othman, A.I., El Missiry, M.A., “The role of selenium against lead toxicity in male rats”, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 12: 345-349 (1998).

Ozbal S, Erbil G, Kocdor H, Tuğyan K, Pekcetin C, Ozoğul C. “The effects of selenium against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats”, *Neuroscience Letters*, 438 (3): 265-269 (2008).

Ozbek, E., “Induction of oxidative stress in kidney”, *International Journal of Nephrology*, Volume 2012, Article ID 465897, 9 pages doi:10.1155/2012/465897.

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

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”, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 13(3): 277-282 (1999).

Paglia, D.E., Valentine, W.N., “Studies on the quantative and qualitative characterization of glutathione peroxidase”, *Journal Laboratory Medicine*, 70: 158-165 (1987).

Pagliara, P., Carla, E.C., Caforio, S., Chionna, A., Massa, S., Abbro, L., Dini, L., “Kupffer cells promote lead nitrate-induced hepatocyte apoptosis via oxidative stress”, *Comparative Hepatology*, 2: 1-13 (2003).

Palmer, J.P., “Predicting IDDM-1991”, *Diabetes Reviews*, 104-115 (1993).

Pan, T., Wang, P., Al-Suwayeh, S.A., Chen, C., Fang, Y., “Skin toxicology of lead species evaluated by their permeability and proteomic profiles: A comparison of organic and inorganic lead”, *Toxicology Letters*, 197: 19-28 (2010).

Pari, L., Latha, M., “Protective role of *Scoparia dulcis* plant extract on brain antioxidant status and lipid peroxidation in STZ diabetic male Wistar rats”, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4(16): 1-8 (2004).

Patockova, J., Marhol, P., Tüмова, E., Krsiak, M., Rokyta, R., Stipek, S., Crkovska, J., Andel, M., “Oxidative stress in the brain tissue of laboratory mice with acute post insulin hypoglycemia”, *Physiological Research*, 52: 131-135 (2003).

Patrick, L., “Lead toxicity, a review of the literature, part I: exposure, evaluation and treatment”, *Alternative Medicine Review*, 11(1): 2-22 (2006a).

Patrick, L., "Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity", *Alternative Medicine Review*, 11: 114-127 (2006b).

Perottoni, J., Lobato, L.P., Silveira, A., Rocha, J.B.T., Emanuelli, T., "Effects of mercury and selenite on δ -aminolevulinate dehydratase activity and on selected oxidative stress parameters in rats", *Environmental Research*, 95: 166-173 (2004).

Phillips, M., Cataneo, R.N., Cheema, T., Greenberg, J., "Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus", *Clinica Chemica Acta*, 344: 189-194 (2004).

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).

Pinto, E., Sigaud-Kutner, T.S.C., Leitao, M.A.S., Okamoto, O.K., Morse, D., Colepicolo, P., "Heavy metal-induced oxidative stress in algae", *Journal of Phycology*, 39: 1008-1018 (2003).

Plastunov, B., Zub, S., "Lipid peroxidation processes and antioxidant defense under lead intoxication and iodine-deficient in experiment", *Anales Universitatis Mariae Curie Sklodowska Lublin-polonia*, 21: 215-217 (2008).

Poirier, J., Cockell, K., Hidirglu, N., Madere, R., Trick, K., Kubow, S., "The effects of vitamin E and selenium intake on oxidative stress and plasma lipids in hamsters fed fish oil", *Lipids*, 37 (12): 1125-1133 (2002).

Possamai, F.P., Fortunato, J.J., Feier, G., Agostinho, F.R., Quevedo, J., Filho, D.W., Dal-Pizzol, F., "Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23: 198-204 (2007).

Prasanthi, R.P.J., Devi, C.B., Basha, D.C., Reddy, N.S., Reddy, G.R., "Calcium and zinc supplementation protects lead (Pb)-induced perturbations in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in developing mouse brain", *International Journal of Developmental Neuroscience*, 28: 161-167 (2010).

Puig, J.G., Anton, F.M., Grande, C., Pallardo, L.F., Arnalich, F., Gil, A., Vázquez, J.J., Montero-García, A., "Relation of kidney size to kidney function in early insulin-dependent diabetes", *Diabetologia*, 21(4): 363-367 (1981).

Quinn, L., "Mechanism in the development of type II diabetes mellitus", *Journal of Cardiovascular Nursing*, 16(2): 1-16 (2002).

Rafey, M.A., Lipkowitz, M.S., Leal-Pinto, E., And Abramson, R.G., "Uric acid transport", *Current Opinion in Nephrology Hypertension*, 12(5): 511-516 (2003).

Rahman, M.F., Siddiqui, M.K.J., "Hematological and clinical chemistry changes induced by subchronic dosing of a novel phosphorothionate (RPR-V) in Wistar male and female rats", *Drug and Chemical Toxicology*, 29: 95-110 (2006).

Ramachandran, B., Ravi, K., Narayanan, V., Kandaswamy, M., Subramanian, S., "Effect of macrocyclic binuclear oxovanadium complex on tissue defense system in streptozotocin-induced diabetic rats", *Clinica Chimica Acta*, 345: 141-150 (2004).

Ramesh, B., Viswanathan, P., Pugalendi, K.V., "Protective effect of Umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats", *European Journal of Pharmacology*, 566: 231-239 (2007).

Rana, S.V., Verma, S., "Protective effects of GSH, α -tocopherol, and selenium on lipid peroxidation in liver and kidney of copper fed rats", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 59: 152-158 (1997).

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

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

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

Regoli, F., Winston, G.W., "Quantification of total oxidant scavenging capacity of antioxidants for peroxynitrite, peroxy radicals, and hydroxyl radicals", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 156: 96-105 (1999).

Renugadevi, J., Prabu, S.M., "Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats", *Toxicology*, 256: 128-134 (2009).

Robertson, R.P., Harmon, J., Tran, P.O., Tanaka, Y., Takahashi, H., "Glucose toxicity in β -cell: type II diabetes, good radicals gone bad and the glutathione connection", *Diabetes*, 52: 581-587 (2003).

Robertson, R.P., Harmon, J., Tran, P.O., Poitout, V., "Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes", *Diabetes*, 53(1): 119-124 (2004).

Rodrigo, R., Bosco, C., "Oxidative stress and protective effects of polyphenols: Comparative studies in human and rodent kidney. A review", *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 142: 317-327 (2006).

Rosenberg, C.E., Fink, N.E., Salibian, A., “Humoral immune alterations caused by lead: studies on an adult toad model”, *Acta Toxicologica Argentina*, 15: 16-23 (2007).

Ryan-Harshman, M., Aldoori, W., “The relevance of selenium to immunity, cancer, and infectious/inflammatory diseases”, *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*, 66: 98-102 (2005).

Ryzhavskii, B.Y., Lebed'ko, O.A., Belolyubskaya, D.S., Baranova, S.N., “Longterm consequences of prenatal exposure to lead on brain development in rats”, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 38: 145-148 (2008).

Sağlam, N., Cihangir, N., “Ağır metallerin biyolojik süreçlerle biyosorbsiyonu çalışmaları”, *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 11: 157-161 (1995).

Saravanan, G., Ponmurugan, P., “Ameliorative potential of S-allyl cysteine on oxidative stress in STZ induced diabetic rats”, *Chemico-Biological Interactions*, 189: 100-106 (2011).

Sarkar, S., Yadav, P., Trivedi, R., Bansal, A.K., Bhatnagar, D., “Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 9(3): 144-149 (1995).

Sarkar, S., Yadav, P., Bhatnagar, D., “Cadmium-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in rat erythrocytes: the role of antioxidants”, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 11(1): 8-13 (1997).

Sarkar, S., Yadav, P., Bhatnagar, D., “Lipid peroxidative damage on cadmium exposure and alterations in antioxidant system in rat erythrocytes: a study with relation to time”, *Biometals*, 11: 153-157 (1998).

Satar, S., Satar, D., Mete, U.O., Suchard, J.R., Topal, M., Kaya, M., “Ultrastructural effects of acute organophosphate poisoning on rats kidney”, *Renal Failure*, 27: 623-627 (2005).

Schaefer, L., Schaefer, R.M., Ling, H., Teschner, M., Heidland, A., “Renal proteinases and kidney hypertrophy in experimental diabetes”, *Diabetologia*, 37(6): 567-571 (1994).

Schmatz, R., Mazzanti, C.M., Spanevello, R., Stefanello, N., Gutierrez, J., Corrêa, M., da Rosa, M.M., Rubin, M.A., Schetinger, M.R.C., Morsch, V.M., “Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats”, *European Journal of Pharmacology*, 610: 42-48 (2009).

- Seghrouchni, I., Draï, J., Bannier, E., Riviere, J., Calmard, P., Garcia, I., Orgiazzi, J., Revol, A., "Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency", *Clinica Chimica Acta*, 321: 89-96 (2002).
- Senthilkumar, S., Devaki, T., Manohar, B.M., Babu, M.S., "Effect of squalene on cyclophosphamide-induced toxicity", *Clinica Chimica Acta*, 364: 335-342 (2006).
- Seyer-Hansen, K., "Renal hypertrophy in streptozotocin-diabetic rats", *Clinical Science and Molecular Medicine*, 51(6): 551-555 (1976).
- Shabani, A., Rabbani, A., "Lead nitrate induced apoptosis in alveolar macrophages from rat lung", *Toxicology*, 149: 109-114 (2000).
- Shacter, E., "Quantification and significance of protein oxidation in biological samples", *Drug Metabolism Reviews*, 32: 307-326 (2000).
- Shalan, M.G., Mostafa, M.S., Hassouna, M.M., Hassab El-Nabi, S.E., El-Refaie, A., "Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin C and silymarin supplements", *Toxicology*, 206: 1-15 (2005).
- Sharma, M.K., Sharma A., Kumar A., Kumar M., "Evaluation of protective efficacy of *Spirulina fusiformis* against mercury induced nephrotoxicity in Swiss albino mice", *Food and Chemical Toxicology*, 45: 879-887 (2007).
- Sharma, V., Sharma, A., Kansal, L., "The effect of oral administration of *Allium sativum* extracts on lead nitrate induced toxicity in male mice", *Food and Chemical Toxicology*, 48: 928-936 (2010).
- Shi, H., Hudson, L.G., Liu, K.J., "Oxidative stress and apoptosis in metal ion-induced carcinogenesis", *Free Radical Biology and Medicine*, 37(5): 582-593 (2004).
- Shin, M., Kim, S., Kim, Y., Kim, S., Ko, I., Kim, Y., Kim, C., Kim, Y., Kim, B., Kim, T., "Aqueous extract of *Anemarrhena rhizome* increases cell proliferation and neuropeptide Y expression in the hippocampal dentate gyrus on streptozotocin-induced diabetic rats", *Fitoterapia*, 79: 323-327 (2008).
- Shirpoor, A., Salami, S., Khadem-Ansari, M.H., Ilkhanizadeh, B., Pakdel, F.G., Khademvatani, K., "Cardioprotective effect of vitamin E: rescues of diabetes-induced cardiac malfunction, oxidative stress and apoptosis in rat", *Journal of Diabetes and Its Complications*, 23: 310-316 (2009).
- Silbergeld, E.K., Waalkes, M., Rice, J.M., "Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action", *American Journal of Industrial Medicine*, 38: 316-323 (2000).

Sindhu, R.K., Koo, J.R., Roberts, C.K., Vaziri, N.D., “Dysregulation of hepatic SOD, CAT and GPx in diabetes: response to insulin and antioxidant therapy”, *Clinical Experimental Hypertension*, 26(1): 43-53 (2004).

Sokmen, B.B., Basaraner, H., Yanardag, R., “Combined effects of treatment with vitamin C, vitamin E and selenium on the skin of diabetic rats”, *Human and Experimental Toxicology*, 32(4): 379-384 (2013).

Soudani, N., Troudi, A., Bouaziz, H., Amara, I.B., Boudawara, T., Zeghal, N., “Cardioprotective effects of selenium on chromium (VI) -induced toxicity in female rats”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74: 513-520 (2011).

Stapleton, S.R., “Selenium: an insulin-mimetic”, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57: 1874-1879 (2000).

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).

Şener, G., Şehirli, Ö., Tozan, A., Velioğlu 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: 543-550 (2007).

Talas, Z.S., Ozdemir, I., Yilmaz, I., Gok, Y., “Antioxidantive effects of novel synthetic organoselenium compound in rat lung and kidney”, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72: 916-921 (2009).

Tas, S., Sarandol, E., Ziyank-Ayvalik, S., Ocak, N., Serdar, Z., Dirican, M., “Vanadyl sulfate treatment improves oxidative stress and increases serum paraoxonase activity in streptozotocin-induced diabetic rats”, *Nutrition Research*, 26: 670-676 (2006).

Tatrai, E., Kovacicova, Z., Hudak, A., Adamis, Z., Ungvary, G., “Comparative in vitro toxicity of cadmium and lead on redox cycling in type II pneumocytes”, *Journal of Applied Toxicology*, 21: 479-483 (2001).

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

Tekeli, S.K., Toker, N.Y., Tekeli, F., “Çinkonun ratlarda canlı ağırlık ve bazı serum enzimleri üzerine etkisi”, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 26: 79-84 (2002).

Tokar, E.J., Diwan, B.A., Waalkes, M.P., “Early life inorganic lead exposure induces testicular teratoma and renal and urinary bladder preneoplasia in adult

metallothionein-knockout mice but not in wild type mice”, *Toxicology*, 276: 5-10 (2010).

Tong, W.M., Wang, F., “Alterations in rat pancreatic islet β cells induced by Keshan disease pathogenic factors: protective action of selenium and vitamin E”, *Metabolism*, 47 (4): 415-419 (1998).

Tootian, Z., Louei Monfared, A., Fazelipour, S., Shybani, M.T., Rouhollah, F., Sasani, F., Molaemi, E., “Biochemical and structural changes of the kidney in mice exposed to phenol”, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(4): 695-703 (2012).

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

Tuncel, U., Clerici, W.J., Jones, R.O., “Differential ototoxicities induced by lead acetate and tetraethyl lead”, *Hearing Research*, 166: 113-123 (2002).

Upasani, C.D., Balaraman, R., “Protective effect of spirulina on lead induced deleterious changes in the lipid peroxidation and endogenous antioxidants in rats”, *Phytotherapy Research*, 17: 330-334 (2003).

Uyanık, F., “Bazı iz elementlerin organizmadaki başlıca fonksiyonları ve bağışıklık üzerine etkileri”, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2): 49-58 (2000).

Vahter, M., Akesson, A., Liden, C., Ceccatelli, S., Berglund, M., “Gender differences in the disposition and toxicity of metals”, *Environmental Research*, 104(1): 85-95 (2007).

Valverde, M., Fortoul, T.I., Diaz-Barriga, F., Mejia, J., del Castillo, E.R., “Genotoxicity induced in CD-1 mice by inhaled lead: differential organ response”, *Mutagenesis*, 17(1): 55-61 (2002).

Van Den Heuvel, R.L., Leppens, H., Schoeters, G.E., “Use in vitro assay to assess hematotoxic effect of environmental compounds”, *Cell Biology and Toxicology*, 17: 107-116 (2001).

Vardı, N., Iraz, M., Öztürk, F., Uçar, M., Gül, M., Eşrefoğlu, M., Otlı, A., “Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri”, *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(3): 145-152 (2005).

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

Vernie, L.N., "Selenium in carcinogenesis", *Biochimica et Biophysica Acta*, 738: 203-217 (1984).

Villeda-Hernandez, J. Barroso-Moguel, R. Mendez-Armenta, M. Nava-Ruiz, C. Huerta-Romero R., Rios C., "Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate", *Brain Research Bulletin*, 55(2): 247-251 (2001).

Vural, N., "Toksikoloji", *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 504-512, 541-552, 555-560 (2005).

Wadaan, M.A.M, "Effects of mercury exposure on blood chemistry and liver histopathology of male rats", *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 4(3): 126-131 (2009).

Wang, J., Wu, J., Zhang, Z., "Oxidative stress in mouse brain exposed to lead", *Annals of Occupational Hygiene*, 50 (4): 405-409 (2006).

West, I.C., "Radicals and oxidative stress in diabetes", *Diabetic Medicine*, 17: 171-180 (2000).

WHO (World Health Organization), "Environmental health criteria 165, inorganic lead", Geneva, (1995).

Wojcicki, J., Rózewicka, L., Wiszniewska, B., Samochowiec, L., Juźwiak, S., Kadłubowska, D., Tustanowski, S., Juzyszyn, Z., "Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits", *Atherosclerosis*, 87: 9-16 (1991).

Woods, J.S., Martin, M.D., Leroux, B.G., De Rouen, T.A., Bernardo, M.F., Luis, H.S., Leitao, J.G., Kushleika, J.V., Rue, T.C., Korpak, A.M., "Biomarkers of kidney integrity in children and adolescents with dental amalgam mercury exposure: findings from the Casa Pia children's amalgam trial", *Environmental Research*, 108: 393-399 (2008).

Wu, K., Setty, S., Mauer, S.M., Killen, P., Nagase, H., Michael, A.F., Tsilibary, E.C., "Altered kidney matrix gene expression in early stages of experimental diabetes", *Acta Anatomica*, 158(3): 155-165 (1997).

Wu, Q., Huang, K., Xu, H., "Effects of long-term selenium deficiency on glutathione peroxidase and thioredoxin reductase activities and expressions in rat aorta", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 94: 301-306 (2003).

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

Yasuda, M., Miwa, A., Kitagawa, M. "Morphotometric studies of renal lesions in Itai-Itai disease: Chronic cadmium nephropathy", *Nephron*, 69: 14-19 (1995).

Yavuz, O., Cam, M., Bukan, N., Guven, A., Silan, F., "Protective effect of melatonin on β -cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats", *Acta Histochemica*, 105(3): 261-266 (2003).

Yılmaz, S., Üstündağ, B., "Streptozotosin ile diyabet oluşturulan ratların karaciğer ve böbrek dokularında pirüvat kinaz aktivite düzeyleri", *Turkish Jornal of Veterinary and Animal Sciences*, 26: 549-553 (2002).

Yin, S., Tang, M., Su, L., Chen, L., Hu, P., Wang, H., Wang, M., Ruan, D., "Effects of epigallocatechin-3-gallate on lead-induced oxidative damage", *Toxicology*, 249: 45-54 (2008).

Yousef, M. I., El-Demerdash, F. M., Kamil, K. I., Elaswad, F. A.M., "Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male rabbits", *Reproductive Toxicology*, 21: 322-328 (2006).

Yousuf, S., Atif, F., Ahmad, M., Hoda, M.N., Khan, M.B., Ishrat, T., Islam, F., "Selenium plays a modulatory role against cerebral ischemia-induced neuronal damage in rat hippocampus", *Brain Research*, 1147: 218-225 (2007).

Zamani-Ahmadmahmoodi, R., Esmaili-Sari, A., Mohammadi, J., Bakhtiari, A.R., Savabieasfahani, M., "Spatial analysis of Cd and Pb in the Pike (*Esox lucius*) from Western Anzali Wetlands of Iran", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 90: 460-464 (2013).

Zeng, J., Zhou, J., Huang, K., "Effect of selenium on pancreatic proinflammatory cytokines in streptozotocin-induced diabetic mice", *Journal of Nutritional Biochemistry*, 20: 530-536 (2009).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BAŞ, Hatice
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 28.05.1986, Polatlı/ANKARA
 e-mail : htc.haticebas@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü	2010
Lisans	Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2008

Yabancı Dil

İngilizce

MAKALELER

A. ULUSLAR ARASI DERGİLERDE YER ALAN MAKALELER

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

Tezcan, Ö., Pandır, D., Baş, H., “The effects of cadmium on enzymatic antioxidant system and lipid peroxidation of human erythrocytes in vitro and the protective role of plasma level of vitamins C and E”, *Polish Journal of Environmental Studies*, 21 (6): 1849-1854 (2012).

Eroglu, S., Pandir, D., Uzun, F.G., Bas, H., “Protective role of vitamins C and E in diclorvos-induced oxidative stress in human erythrocytes in vitro”, *Biological Research*, 46: 33-38 (2013).

Baş, H., Kara, Ö., Kara, M., Pandır, D., “Protective effect of vardenafil on ischemia-reperfusion injury in rat ovary”, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43: 684-689 (2013).

Pandır, D., Sümer Ercan, F., Baş, H., “Toxicity of carbon dioxide to different developmental stages of *Ephesia kuehniella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae) and

Trichogramma embryophagum Hartig (Hymenoptera: Trichogrammatidae)", *Turkish Journal of Entomology*, 37(1): 57-64 (2013).

Sümer Ercan, F., Baş, H., Koç, M., Pandır, D., Öztemiz, S., "Insecticidal activity of essential oil of *Prangos ferulacea* (Umbelliferae) against *Ephestia kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae) and *Trichogramma embryophagum* (Hymenoptera: Trichogrammatidae)", *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 37: 719-725 (2013).

Baş, H., Kalender, S., Pandır, D., "In vitro effects of quercetin on oxidative stress mediated in human erythrocytes by benzoic acid and citric acid", *Folia Biologica (Krakow)*, 62: 59-66 (2014).

Pandır, D., Yetük, G., Baş, H., "Protective role of catechin and quercetin in sodium benzoate-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in human erythrocytes in vitro", *The Scientific World Journal*, Volume 2014: Article ID 874824, 6 pages (2014).

B. ULUSAL HAKEMLİ DERGİLERDE YER ALAN MAKALELER

Bas, H., Kalender, Y., "Chlorpyrifos induced cardiotoxicity in rats and the protective role of quercetin and catechin", *Gazi University Journal of Science*, 24(3): 387-395 (2011).