



**KURŞUN NİTRAT VE KADMIYUM KLORÜR'ÜN RAT BEYİN DOKUSU
ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE SESAMOL'ÜN KORUYUCU ROLÜ**

Burak BOSTANCI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2021

Burak BOSTANCI tarafından hazırlanan “KURŞUN NİTRAT VE KADMİYUM KLORÜR’ÜN RAT BEYİN DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE SESAMOL’ÜN KORUYUCU ROLÜ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman:

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan:

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye:

Biyoloji Ana Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2020

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Cevriye GENCER
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Burak BOSTANCI

15/01/2021

KURŞUN NİTRAT VE KADMIYUM KLORÜR'ÜN RAT BEYİN DOKUSU ÜZERİNE TOKSİK ETKİSİ VE SESAMOL'ÜN KORUYUCU ROLÜ

(Yüksek Lisans Tezi)

Burak BOSTANCI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2021

ÖZET

Ağır metaller, canlılarda toksik etkilere sebep olmaktadır. Kurşun ve kadmiyum endüstride sıklıkla kullanılan ağır metallerdir. Bunlar akut ve kronik zehirlenmelere sebep olmaktadır. Sesamol (5-hidroksi-1,3-benzodioksil) metilendioksil grubu içeren antioksidan özelliği olan bir bileşiktir. Sesamol susam yağından elde edilir. Bu çalışmada, kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün ratların beyin dokusunda oluşturabileceği toksik etki ve sesamolün koruyucu rolü biyokimyasal olarak araştırılmıştır. Bu amaçla oksidatif stres parametreleri olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST) enzim aktiviteleri ile lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit (MDA) seviyeleri araştırılmıştır. Çalışmada, deney hayvanları 8 gruba ayrılmıştır. 1. Kontrol grubu. 2. Sesamol (50 mg/kg v.a) uygulanan grup. 3. Kurşun nitrat (90 mg/kg v.a) muameleli grup. 4. Kadmiyum klorür (3 mg/kg v.a) muameleli grup. 5. Kurşun nitrat ve kadmiyum klorür muameleli grup. 6. Kurşun nitrat ve sesamol uygulanan grup. 7. Kadmiyum klorür ve sesamol muameleli grup. 8. Kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve sesamol muameleli grup. 28 gün süren deneylerin sonunda, kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve kurşun+kadmiyum muameleli ratların beyin dokularında SOD, CAT, GPx ve GST seviyelerinde kontrol ve sesamol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Sesamol ile birlikte kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve kurşun nitrat+kadmiyum klorür uygulanan sıçanların beyin dokularında ise enzim seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Kurşun nitrat, kadmiyum klorür ve kurşun+kadmiyum muameleli ratların beyin dokuları, MDA seviyesi bakımından kontrol ve sesamol muameleli ratlarla karşılaştırıldığında, MDA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Sesamolün kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün oluşturduğu lipid peroksidasyonu azalttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak ağır metallerin verdiği oksidatif hasar üzerinde sesamolün iyileştirici rolü olduğunu söylemek mümkündür.

Bilim Kodu : 20317

Anahtar kelimeler : Beyin, kurşun nitrat, kadmiyum klorür, sesamol, oksidatif stres

Sayfa Adedi : 55

Danışman : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TOXIC EFFECT OF LEAD NITRATE AND CADMIUM CHLORIDE ON RAT BRAIN
TISSUE AND PROTECTIVE ROLE OF SESAMOL

(M. Sc. Thesis)

Burak BOSTANCI

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2021

ABSTRACT

Heavy metals cause toxic effects on living things. Lead and cadmium are heavy metals frequently used in industry. These cause acute and chronic poisoning. Sesamol (5-hydroxy-1,3-benzodioxyl) is an antioxidant compound containing methylenedioxy group. Sesamol is derived from sesame oil. In this study, the toxic effects of lead and cadmium on the brain tissue of rats and the protective role of sesamol were investigated biochemically. For this purpose, the oxidative stress parameters superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GST) enzyme activities and malondialdehyde (MDA) levels, which are the end product of lipid peroxidation, were investigated. In the study, experimental animals were divided into 8 groups. 1. Control group. 2. Sesamol (50 mg / kg bw) treated group. 3. Lead nitrate (90 mg / kg bw) treated group. 4. Cadmium chloride (3 mg / kg bw) treated group. 5. Lead nitrate and cadmium chloride treated group. 6. Lead nitrate plus sesamol treated group. 7. Cadmium chloride plus sesamol treated group. 8. Lead nitrate and cadmium chloride plus sesamol treated group. At the end of the experiments which lasted for 28 days, it was observed that there was a statistically significant decrease in SOD, CAT, GPx and GST levels in the brain tissues of lead nitrate, cadmium chloride and lead + cadmium treated rats compared to the control and sesamol groups. It was observed that there was a statistically significant increase in enzyme levels in the brain tissues of rats who were administered lead nitrate, cadmium chloride and lead nitrate + cadmium chloride together with sesamol. When the brain tissues of lead nitrate, cadmium chloride and lead + cadmium treated rats were compared with the control and sesamol treated rats, a statistically significant increase was observed in the MDA level. It has been observed that sesamol reduces lipid peroxidation caused by lead nitrate and cadmium chloride. As a result, it is possible to say that sesamol has a healing role on oxidative damage caused by heavy metals.

Science Code : 20317

Keywords : Brain, lead nitrate, cadmium nitrate, sesamol, oxidative stress

Page number : 55

Supervisor : Prof. Dr. Yusuf KALENDER

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması süresince bilgi ve önerileriyle beni yönlendiren, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yusuf KALENDER'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim. Bilgi ve deneyimleriyle tezime katkı ve yön veren değerli hocam Doç. Dr. Fatma Gökçe APAYDIN'a (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) teşekkür ederim. Bu tez çalışması boyunca verdiği manevi destek ile sürekli yanımda yer alan aile fertlerim sevgili eşim Ayten BOSTANCI ve biricik kızım Aymila BOSTANCI' ya içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM	23
2.1. Hayvanlar	23
2.2. Kimyasallar	23
2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	23
2.3.1. Kontrol grubu	24
2.3.2. Grup: Sesamol uygulanacak grup	24
2.3.3. Grup: Kurşun nitrat uygulanacak grup.....	24
2.3.4. Grup: Kadmiyum klorür uygulanacak grup	24
2.3.5. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür uygulanacak grup.....	24
2.3.6. Grup: Kurşun nitrat + sesamol uygulanacak grup.....	25
2.3.7. Grup: Kadmiyum klorür + sesamol uygulanacak grup	25
2.3.8. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol uygulanacak grup	25
2.4. Biyokimyasal İncelemeler.....	25
2.5. Malondihaldehit Miktarının Belirlenmesi.....	25
2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	26
2.6.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi.....	26
2.6.2. Katalaz (CAT) enzimi	26

	Sayfa
2.6.3. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzimi	26
2.6.4. Glutasyon-s-transferaz (GST) enzimi	27
2.7. İstatistiksel Analizler	27
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	29
3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi	29
3.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Değerlendirilmesi	30
3.3. Katalaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi	30
3.4. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi	31
3.5. Glutasyon S-Transferaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi	32
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin MDA düzeyleri	29
Şekil 3.2. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin SOD düzeyleri.....	30
Şekil 3.3. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin CAT düzeyleri.....	31
Şekil 3.4. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin GPx düzeyleri.....	32
Şekil 3.5. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin GST düzeyleri	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
$\cdot\text{OH}$	Hidroksil radikali
H^+	Hidrojen iyonu
H_2O	Su
H_2O_2	Hidrojen peroksit
Kg	Kilogram
mg	Miligram
O_2	Oksijen molekülü
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Süperoksit
Kısaltmalar	Açıklamalar
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
CAT	Katalaz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
LPO	Lipid peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
ROOH	Lipid hidroperoksit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
TBARS	Tiyobarbitürik asit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
V.A.	Vücut ağırlığı

1. GİRİŞ

Kimyasal maddeler, radyoaktif maddeler, endüstriyel atıklar ve ağır metaller doğadaki dengenin bozulmasına neden olan önemli faktörler arasında yer almaktadırlar (Hu, 2000). Çoğu ağır metal sanayide kullanılmakta ve doğaya bırakılmaktadır (Hu, 2000). Ağır metallerin çevre ile etkileşimi sonucu ekolojik sistem ve insan sağlığı önemli sorunlara maruz kalmaktadır (Anderson ve diğerleri, 1997). Ağır metaller, denizleri kirleterek besin zinciri yoluyla insanlara kadar ulaştığı ifade edilmektedir (Hu, 2000).

Vücuda giren ağır metaller yaşamsal aktiviteleri negatif yönde etkilemektedir, bilhassa kan hücrelerinde zar yapısında arzu edilmeyen etkilere yol açarak iyon geçirgenliğine ve bunun neticesinde hücre metabolizmasına zarar vermektedir (Kayhan ve diğerleri, 2009). Ağır metallerin biyolojik yarı ömürleri hayvan dokularında olabildiğince uzundur (Anderson ve diğerleri, 1997).

Bazı metaller, canlı vücudunda yaşamsal faaliyetlerin sürdürülmesi için bulunmaları gereklidir. Organik maddelerde bulunmaları sebebiyle vücuda alınan metaller, organik maddelerin bozulması sonucunda serbest hale gelebilirler (Balkıs ve Algan, 2005).

Endüstriyel faaliyetlerin temelinde önemli bir yere sahip olan metaller (Vural, 2005) insan faaliyetleri etkisiyle de çevreye yayılabildikleri belirtilmiştir (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Ağır metaller çevreyi olumsuz yönde etkilemekle beraber mesleki hastalıklara da neden olmaktadır (Kakkar ve Jaffrey, 2005). İş yerlerinde uzun süre toksik maddelere maruz kalınması sonucunda meslek hastalıkları ortaya çıkmaktadır (Aboul-Ela, 2002).

Metaller besin zincirine girerek canlı vücudunda birikim gösterirler (Baş ve Demet, 1992). Çok az miktarda vücutta bulunmaları neticesinde toksik etkiye neden olan ve 5g/m³ ten daha yüksek yoğunluğa sahip olan metallere ağır metal denilmektedir. Kadmiyum, kurşun, bakır, nikel, civa, kobalt en önemli ağır metallerdir (Kahvecioğlu ve diğerleri, 2003).

Son yıllarda madencilik faaliyetlerinin artması fosil yakıtlar ve metal bileşimli atıkların kullanımının artması sonucunda atmosfere çok fazla ağır metal karışmaktadır. Bu ağır

metallerin artışı insan sağlığını etkilemesinin yanında tarımı da olumsuz yönde etkilemektedir (El-Sokkary ve diğerleri, 2005).

Gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde ağır metallerin oluşturduğu tehdit giderek artmaktadır (Al-Attar, 2011). Metallerin yayılmasına neden olan faktörlerin en önemlileri maden işletmeciliği, egzoz gazları, demir-çelik işletmeciliği, gübre ve kentsel atıklar, otomotiv sanayi, elektrik-elektronik faaliyetleri ve çimento tesisleri başlıca örneklerdir (Bakar ve Baba, 2009).

Çevre kirliliğinin oluşmasında hızla gelişen endüstri, kimyasal maddelerin üretimi ve tüketimi ile arıtma işletmelerinin azlığı en önemli etkenler olup son yıllarda canlılar için endişe verici boyutlara gelmiştir (WHO, 2010).

Metallerin büyük bir kısmı karbona bağlanıp organometalik bileşik oluşturdukları için birikim ve zehirlenmeye sebebiyet verdikleri ifade edilmektedir (Goyer ve diğerleri 1997). Vücuttan atılamayan ağır metaller yağ ve kemik dokularında birikim göstermektedir (Bakar ve Baba, 2009).

Zehirlenmelere yol açan ağır metal grubuna ise toksik metaller olarak tanımlanmaktadır (International Occupational Safety and Health Information Centre 1999). Toksik metaller çevrede doğal olarak bulunurlar bununla birlikte yağmurlar, volkanlar, erozyon, fosil yakıt kullanımı, tarımsal ve endüstriyel gelişimler sonucu çevreye dağılım gösterirler (Florea ve diğerleri, 2006; Travis ve diğerleri, 1980). Bu sebepten metallerin canlılarda birikimi ve çevrede miktarları her geçen gün artmaktadır (Han ve diğerleri, 2002; Nordberg ve diğerleri, 1985).

Ağır metaller besin zinciriyle insanlara geçebildiği gibi, sindirim, solunum ve deri yoluyla da zehirlenmelere sebep olabilmektedir. Özellikle kemik ve böbrek dokusunda birikirler. Bu metallerin toksisitesi için çok fazla miktarda alınması şart değildir az miktarda ama uzun süre maruz kalınması durumunda zehirleyici etkileri görülebilir (Ejaz ve diğerleri, 2007).

Kurşun, kadmiyum, cıva ve arsenik; insan ve hayvan sağlığı için risk oluşturan ağır metallerdir. Kadmiyum, çevre kirleticilerden olup insan ve hayvan dokularında birikerek

sağlık açısından ciddi sorunlara neden olmaktadır. Pil üretimi, metal endüstrisi, kirli sular ve hava yolu ile insanlar bu metale maruz kalmaktadır (Kanter ve diğerleri, 2013).

Kurşun, insanlar tarafından en çok kullanılan metallerden biri olması sebebiyle en fazla maruz kalınan ağır metallerin başında geldiği ifade edilmiştir (Dewanjee ve diğerleri, 2013). Kurşunun kullanım alanları; kozmetik, boya sanayi, seramik, porselen, boru yapımında ve benzin katkı maddesi olarak kullanılmaktadır.

Kurşunun benzine katkı maddesi olarak kullanılması neticesinde egzoz gazları ile havaya kurşun bileşiklerinin salınımı meydana geldiği vurgulanmıştır. Kurşun kaplı su depoları ve borularında içme suyunun saklanması sonucu sulara kurşun geçebildiği gözlemlenmiştir (Vural, 2005).

Kurşun vücuda, solunum, deri ve sindirim yolu ile absorbe olmaktadır (Patrick, 2006). Kurşun kısa süre içerisinde kana geçtikten sonra diğer organlara yayıldığı tespit edilmiştir. Vücuda alınan kurşun atılım hızının yavaş olması sebebiyle ömür boyunca vücutta birikir (Vural, 2005).

Boyalarda ve seramiklerde kurşun kullanıldığı bilinmektedir. Bu boyalar ile boyanan saklama kaplarında ki yiyeceklerin tüketilmesi ile de kanda ki kurşunun arttığı gözlenmiştir (Rojas-Lopez ve diğerleri, 1994).

İş hayatındaki insanlar da sıklıkla kurşuna maruz kalmaktadır. Pil üretimi, silah sanayi, bazı cerrahi ürünler, levha yapımı, uçak yapımı gibi birçok sektörde rastlanmaktadır (Levin ve diğerleri, 2000).

Gençlerde ve çocuklarda kurşunun emilim oranı %50 olmasına rağmen bu oran yetişkinlerde %10 civarındadır (WHO, 1995). Çocukların kurşun maruziyetine daha hassas oldukları ve kurşunun çocuklarda nörotoksik etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Baranowska-Bosiacka, 2008).

Su, boya, oyuncaklar, yiyecekler ile vinil malzemelerde bulunan kurşun deriden az emilmesine rağmen tarımsal makineler, uçak ve jetler, deniz taşıtlarında ise deriden emilme oranı oldukça yüksektir (Papanikolaou ve diğerleri, 2005).

Kurşun çocukların yumuşak dokularında birikir ve bu oran %70 civarındadır buna karşın yetişkinlerde kemikte birikir ki bu oran da %80 ila %95 arasındadır. Kemiklerde biriken kurşunun, 20 yıldan daha fazla buralarda kalabildiği belirtilmiştir (Wittmers ve diğerleri, 1988).

Kurşuna maruz kalan çalışanlarda kısırlık, spermilerin hareket ve sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir (Anttila, 1995). Ayrıca birçok kanser türü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Fu ve diğerleri, 1995).

Lanphear ve diğerleri, (1998) tarafından yapılan bir çalışmada evlerde bulunan toza maruz kalınması ile kandaki kurşun arasında ilişki olduğu görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada kurşunun ani işitme kaybına ve vertigo gibi hastalıklara da neden olduğu gösterilmiştir (Hotta ve diğerleri, 1996).

Kurşun nitrata maruz kalan farelerde mikronükleus sayısında artış meydana geldiği gözlemlenmiştir (Jagetia ve Aruna, 1998). Başka bir çalışmada ise kurşun asetat verilen ratların beyinde lipid peroksidasyonu düzeyinde artış olduğu görülmüştür (Villeda-Hernandez ve diğerleri, 2001). Gençlerde ve orta yaşlı inşalarda beyin, karaciğer, böbrek, kalp, dalak, pankreas gibi organlarda biriktiği gözlenirken (Patrick, 2006) yaşlılarda ise kemiklerde daha fazla biriktiği görülmüştür (Vural, 2005).

Kurşunun gebelik döneminde maruz kalınması neticesinde düşüklere ya da ölü doğumlara neden olduğu bilinmektedir (Patrick, 2006). Ayrıca üreme sağlığına doğrudan etki ettiği de bilinmekle beraber merkezi sinir sistemi, karaciğer, böbrek ve diğer organları da etkilediği bildirilmiştir (Ning ve Zi, 2003).

Kurşunun oksidatif stresi artırarak hücrel bileşenlere zarar verdiği bilinmektedir (Jomova, 2011). İnsanlarda ve hayvanlarda az miktarda kurşuna maruz kalındığında kan basıncının arttığı gözlemlenmiştir. Kurşun toksisitesi hemoglobin sentezini olumsuz etkileyerek anemiye neden olduğu gösterilmiştir. Kurşuna maruz kalındıktan sonra OH, O₂, H₂O₂ ve lipid peroksidasyonu gibi reaktif oksijen türlerinin meydana geldiği belirtilmiştir (Annabi Berrahal, 2007, Park 2010).

Kurşuna maruz bırakılan ratların karaciğer ve böbrek dokusunda malondialdehit seviyesinin arttığı, Moniuszko-Jakoniuk ve diğerleri, (2007) tarafından yapılan çalışmada ortaya konulmuştur. Başka bir çalışmada ise yine kurşuna maruz bırakılan ratların, hafıza ve yön bulmada önemli görevi olan beynin hipokampus bölgesinde serbest yağ asitlerinin, seviyesinde artış, antioksidan aktivitelerinde ise azalma görülmüştür (Yin ve diğerleri, 2008).

Kronik açıdan düşük miktarda kurşuna maruz kalan hayvanlarda bilinç eksikliği, az miktarda kurşuna maruz kalan çocuklarda da öğrenme ve hafıza kaybı bakımından risk teşkil ettiklerine dikkat çekilmiştir. Çocuk yaştakilerin beslenme alışkanlıklarında kalsiyum, demir, çinko ve C vitamini eksikliğinde kurşunun zararlı olması için uygun bir ortam hazırlandığı tespit edilmiştir (Zhang, 2010).

Yapılan bir çalışmada ise kurşun asetata maruz bırakılan ratlara 42 gün boyunca kurşun asetat verilmiş bunun sonucunda beyin, böbrek ve karaciğer dokularında kontrol grubuna göre serbest radikallerin seviyesinde artış olduğu sonucuna varılmıştır (Abdallah ve diğerleri, 2010).

Kurşunun vücuda giriş yollarından biri de deriden absorbe edilmesidir. Bununla ilgili yapılan bilimsel bir çalışmada kurşuna maruz bırakılan farelerin derilerinde ölü dokulara ve iltihaplanma gibi histopatolojik değişikliklere neden olduğu saptanmıştır (Pan ve diğerleri, 2010).

İşçiler üzerinde yapılan bir çalışmada ise; kurşuna maruz kalan işçilerden alınan kan örneklerinde gen ifadesi ve antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler görüldüğü tespit edilmiştir (Kasperczyk ve diğerleri, 2012).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmada kurşun maruziyeti sonrasında beyin, karaciğer ve kalpte histopatolojik değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir. Beyinde aşırı su birikimi, karaciğerde ödem ve bazı dokularda ölüm, kalp dokusunda ise bozukluklar görülmüştür (Dewanjee ve diğerleri, 2013).

Endüstriyel ve tarımsal faaliyetler kadmiyumun etrafa yayılmasına neden olmaktadır. Kadmiyum suda eriyebildiği için bitkiler tarafından emilmektedir ve bunun neticesinde

kadmiyuma maruz kalınması daha da kolaylaşmaktadır (Sarwar ve diğerleri, 2010). Kadmiyum kaynakları arasında et ürünleri, kabuklular, balık, ve birçok deniz ürünü de gösterilebilir. (Satarug ve diğerleri, 2000). Bunların dışında doğada insanların neden olduğu etkilerde bilinmektedir. Bunlar; batarya fabrikaları, metal geri dönüşüm yerleri, boya merkezler, çinko eritme işletmeleri örnek olarak gösterilebilir (Hogervorst ve diğerleri, 2007; Satarug ve Moore, 2004).

Kadmiyumun farklı yollarla toprağa karıştığı ve toprakta yetişen çeşitli bitki türleri vasıtasıyla kadmiyumun insan ve hayvanların besin zincirine katıldığı bilinmektedir (WHO, 2007). Kontamine su ve su ürünleri kadmiyum toksisitesine neden olmakla beraber evlerde çinko kaplama ile yapılan su boruları, lehimlenen inşaat malzemeleri ve şofben kullanımı içme sularındaki kadmiyum miktarını artırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tolere edilebilen kadmiyum miktarını su ve diğer içecekler için 3 mg/l, diyet ile 25ug/kg olarak belirlemiştir (WHO, 2010).

Kadmiyumun hedef organı karaciğer olmasına rağmen, akciğer, böbrek, pankreas, testis ve kemik dokularında birikmesi ile histolojik ve sitolojik hasara sebebiyet verdiği ifade edilmiştir. Kadmiyuma uzun süre maruz kalınması neticesinde sindirim ve solunum sisteminde olumsuzluk, testislerde körelme, karaciğerde hasar, böbreklerde fonksiyon kaybı ve anemi gibi hastalıkların meydana geldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte hücrelerde neden olduğu toksik etki ile mitokondri ve çekirdek zarında hasarı ve hücre ölümüne yol açtığı tespit edilmiştir (Gencer ve diğerleri, 2014; Schwartz ve Reis, 2000).

Petrol ve kömür gibi yakıtlar ile çöplerin yakılması neticesinde kadmiyumun hava yolu ile çevreye yayıldığı ve halk sağlığı sorununa yol açtığı gözlenmiştir (ATSDR, 2012). Ayrıca sigara kullanan insanların kadmiyuma maruz kaldıkları gösterilmiştir. Sigara kullanmayan kişilerde kan kadmiyum seviyesi 0,376mg/l iken kullananlarda ise 1,58 mg/l'a kadar çıktığı tespit edilmiştir (ATSDR, 2012). Ayrıca kadmiyumun hava yolu ile tolere edilebilen miktarı 5ng/m³ tür (WHO, 2010).

Kadmiyumun, böbreklerdeki vitamin D metabolizmasını bozarak kemikler üzerinde yıkıcı bir etkiye yol açtığı belirtilmiştir (Nordberg ve Kjellström, 1979). Bunun sonucunda kalsiyumun bağırsaklardan emiliminin ve kollajen metabolizmasının bozulmasına neden

olarak, osteomalazi ve osteoperozis oluşumuna neden olduğu vurgulanmıştır (Nordberg, 2009).

Kadmiyumun yılda ortalama 30 000 ton olarak atmosfere yayıldığı, bunun büyük bir kısmının 4-13 bin ton arasının insan faaliyetlerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Birçok organ üzerinde toksik etkiye neden olması, yarılanma ömrünün de yüksek olması ve doğada parçalanıp yok olmaması nedeniyle insan için en çok risk teşkil eden toksik metaller içinde yerini aldığı belirtilmiştir (ATSDR, 2012).

Kadmiyum böbrek, kemik, pankreas, plasenta ve karaciğerde birikme yaptığı, tüm vücutta biriken oranın yarsı kadar da böbrek ve karaciğerde birikme yaptığı gözlenmiştir (Pope ve diğerleri, 1995). Zehirlenme belirtileri soluk alıp vermede güçlük, idrarda yanma, baş ağrısı, halsizlik, baş dönmesi ve sık idrara çıkmadır (Wittman ve diğerleri, 2002).

WHO'nun çalışmalarına göre günlük diyet ile alınan kadmiyum miktarı, kadmiyum kirliliği olan yerlerde 200 ug iken kirlilik olmayan yerlerde bu oran 40-100 ug olarak belirtildiği ayrıca sigara kullanan kişilerin her bir pakette 1-2 ug kadmiyuma maruz kaldıkları gösterilmiştir (Jarup ve diğerleri, 1998).

Kadmiyumun toksisitesi üzerine yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan kadmiyumun, karaciğer, böbreklerde hepatotoksositeye ve nefrotoksositeye neden olduğu tespit edilmiştir (Katsuta ve diğerleri, 1994).

Çeşitli yollarla vücuda alınan kadmiyumun kan dolaşımında bulunan kan hücreleri ve proteinlere bağlanarak taşındığı ve emiliminin gerçekleştiği belirtilmiştir (Thevenod, 2003).

Kadmiyumun mitokondriye bağlanıp oksidatif fosforilasyonu ve hücre solunumunu azalttığı gözlenmiştir. Kronik maruziyette doku hasarı meydana getirip, ölüme yol açtığı bildirilmiştir (Ercal ve diğerleri, 2001).

Kronik kadmiyum maruziyeti sonucu insanda etkilenen hedef organ böbrektir. Pil fabrikalarında çalışan işçilerde böbrek fonksiyonlarında değişiklik ile böbrek dokusunda hasar olduğu tespit edilmiştir (Friberg, 1950).

Kadmiyumun kemik dokusunda biriktiği yapıla çalışmalar neticesinde ispatlanmıştır. İnsanlarda biyolojik yarı ömrü 19-38 yıl arasında değişmekte iken ratlarda ise 200-700 gün arasında oluğu gözlemlenmiştir (Mueller, 1993).

Japonya’ da yapılan bir çalışmada endüstride çalışan ve sürekli kadmiyuma maruz kalan işçilerde itai itai denilen hastalık meydana geldiği görülmüştür. Meydana gelen hastalıkta kemikte çatlaklıklar, kemik ağrıları, kemiklerin zayıflayıp daha kırılğan hale gelmeleri, raşitizm, anemi, yürürken zorluk çekmek gibi birçok sıkıntı görülmüştür (Habeebu ve diğerleri, 2000; Yamano ve diğerleri, 1998).

Kadmiyumun çeşitli kanser hastalıkları ile ilişkili olduğu bilinmektedir bu yüzden Uluslararası Kanser Araştırmaları Örgütü kadmiyumu karsinojenler içerisinde değerlendirdiği belirtilmiştir (Verougstraete ve diğerleri, 2003).

Waisberg ve diğerleri, (2003) tarafından yapılan çalışmada, kadmiyum maruziyetinin gen translasyonuna ve transkripsiyonuna etki ettiği ifade edilmiştir.

Kadmiyum ve kurşuna uzun süre maruz kalınmasının böbrek yetmezliğine yol açtığı ve geri dönüşü olmayan sonuçlar doğurabildiği gösterilmiştir (Garçon ve diğerleri, 2004). Başka bir çalışmada ise doğum öncesinde kadmiyuma maruz bırakılan farelerde ise serum tiroksin (t4) seviyesinde azalma olduğu görülmüştür (Mori ve diğerleri, 2006).

Kadmiyum uygulanan ratların beyin dokusunda patolojik değişimler meydana geldiği, öğrenme, hafıza ve koordinasyon fonksiyonlarında hasar oluştuğu görülmüştür (Hussein ve diğerleri, 2009).

İdrar ve kanda kadmiyum miktarında artış olan insanlarda hafıza ve dikkat seviyelerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (Pacini ve diğerleri, 2012).

Krishnakamur ve diğerleri, (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, kadmiyuma maruz kalan doku ve organlarda oluşan oksidatif stresi arttığı ve dokuların yapısında bozulmalar olduğu tespit edilmiştir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi ile biyolojik sistemin reaktif ara ürünleri antioksidan sistem ile detoksifiye etmeye çalışmasıdır. Bu detoksifiye mekanizması, reaktif oksijen türleri lehine olursa oksidatif stres meydana gelir (Freinbichler, 2011).

Oksidatif stresin ilişkilendirildiği hastalıklardan örnek verecek olursak; diyabet, kanser, down sendromu, beyin travmaları gibi birçok hastalığı söyleyebiliriz (Freinbichler 2011; Niki 2010). Metallerin ROT artışı ile oksidatif strese yol açtığı ifade edilmiştir (Koivula 2010).

Oksidatif strese neden olup organlarda doku hasarına neden olduğu bilinen kadmiyum; proteinlerin sülfidril gruplarına tutunarak yapısal değişiklikler meydana getirdiği tespit edilmiştir. Kadmiyum zehirlenmeleri neticesinde hücre metabolizmasının etkinliğinin azalması, DNA ekspresyonunda bozulmalara ve böbrek tübüllerinin taşıyıcı yollarında değişikliklere neden olduğu vurgulanmıştır (Bernhoft, 2013).

Kimyasal yapılarında bir ya da daha çok eşlenmemiş elektron barındıran moleküller serbest radikal olarak tanımlanmaktadır (Berger, 2005). Serbest radikallerin reaktif olduğu çiftleşmemiş elektron barındırdığı ve stabil olmadığı bilinmektedir. İçerilerinde bulunan eşleşmemiş elektron bulunduran reaktif moleküller kararlı hale dönüşebilmek için başka moleküllerden elektron koparıp kararlı hale geçebilmektedirler. Bu elektronu koparılmış moleküllerde kararsız bir durumu geçip serbest radikalleri meydana getirmektedirler (Chauhan ve diğerleri, 2006).

Elektron alış verişi ve doğal yollarla serbest radikaller vücutta meydana gelmektedir. Doğal yollarla serbest radikal oluşumunun başlıcaları şu şekildedir;

- 1) Mitokondriyal elektron transport sistemi
- 2) Heksoz monofosfat tepkimesi
- 3) Ksenobiyotiklerin metabolize tepkimesi
- 4) Doğal uyaranlar neticesinde fagosistik hücrelerin meydana gelmesi
- 5) Biyokimyasal ve biosentetik yıkım olayları (Öğüt ve Atay, 2012).

Serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere 2 yolla meydana gelirler.

Endojen kaynaklı serbest radikaller şu şekildedir;

- Elektron Transport Zinciri tepkimesi
- Mental stres faktörü
- Yaşlanma faktörü
- Kanser faktörü
- Enflamasyon toksik faktörü
- Bağışık sisteminde hücre aktivasyonu metabolizması
- Oksidan enzim molekülleri
- İskemi bozulması
- Yüksek oranda egzersiz faktörü

Ekzojen kaynaklı serbest radikaller şu şekildedir.

- Su ve Hava kirliliği
- İlaçlar
- Alkol
- Ağır metaller
- Sigara dumanı
- Pestisitler
- Ksenobiyotik maddeler
- UV, x ışınları ve radyasyon (Çavdar ve diğerleri, 1997, Kabel, 2014; Mercan, 2004).

Canlıların hayatlarını devam ettirebilmeleri için en önemli elementlerden biri oksijendir. Metabolizmada enerji üretmek için kullanılan oksijen reaktif oksijen türlerini (ROT) ile reaktif nitrojen türlerini (RNS) metabolize etmektedir. Mitokondrinin oksijen kullandığı durumda hücrede serbest radikaller meydana gelmektedir. Bu şekilde enerji üretirken meydana gelen serbest radikaller proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin kimyasal içeriklerinde çeşitli değişimler oluşturmaktadır. Hücrelerimizde yer alan oksijenin çoğu hücre içi enzim tepkimelerinde suya metabolize edilmektedir. Bu esnada enzimler oksijene elektron kaydırabilir ve böylelikle serbest radikaller oluşabilir. Sonuçta oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur (Shinde ve diğerleri, 2012).

Oksijen içeren serbest radikaller; hidrojen peroksit, hidroksil, süperoksit, hipklorit, tekli oksijen, NOS (nitrik oksit sintaz) ve peroksinitrit radikalleridir. Bu radikallerin reaktif olduğu ayrıca hücre membran yapısında çeşitli olumsuzluklar doğurup DNA, lipit ve karbonhidrat moleküllerini zarara uğratmaktadır (Young ve Woodside, 2001).

Hidrojen peroksit, hidroksil radikaller, singlet oksijen ve peroksi nitrit gibi ROS tarafından DNA'da meydana getirilen oksidatif hasar mutajenik, karsinojenik ve yaşlanma durumlarında oldukça önem arz ettiği yapılan çalışmalar neticesinde tespit edilmiştir (Kanno ve diğerleri, 2012).

Serbest radikaller kullanılarak meydana getirilen reaksiyonlar neticesinde oluşan ürünler ROT oluşumunda biyobelirteç olarak kullanılır (Kehrer ve Klotz, 2015).

İlerleyen yaş ile birlikte vücutta oluşan serbest radikaller çeşitli hastalıklara sebebiyet vermektedirler. Bunlardan en çok bilinen hastalık türünün kanser ve ateroskleroz olduğu bilinmektedir (Udensi ve Tchounwou, 2014).

Yapılan bazı çalışmalarda serbest radikallerin hücrelerde meydana getirdiği hasarlarda yaşla ilişkili olarak patolojik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (Gladyshev, 2014). Serbest radikal oluşumu neticesinde meydana gelen hastalıklar ile birlikte yaşlanma sürecinin kendisi de reaktif ve yok edici moleküller ile direkt ya da dolaylı olarak bir ilişki içerisinde olduğu ifade edilmiştir (Liguori ve diğerleri, 2018).

Oksidatif stres altında hücre membranları, lipoproteinleri ve lipit içeren moleküllerde meydana gelen hasara lipit peroksidasyon (LPO) denilmektedir. Oksidatif hasarın en yoğun olduğu alan hücresel membran lipitleridir. Serbest radikaller sayesinde hücre membranındaki doymamış yağ asitleri etkilenecek hasarlar meydana gelmektedir. Dolayısıyla lipit peroksidasyonunun başlangıcına ve sonlanmasına neden olan serbest radikallerdir (Snezana ve diğerleri, 2014).

Lipit peroksidasyonu neticesinde malanoaldehid, alkenler ve izoprostanlar gibi bileşiklerin oluştuğu bilinmektedir. Bunlar lipit peroksidasyonun analizinde belirteç olarak kullanılmaktadırlar (Sultana ve diğerleri, 2013). Lipit peroksidasyonu 3 aşamalıdır; başlama, ilerleme ve sonlanma aşamasıdır (Kanner ve diğerleri, 1987).

Hücrelerde çoklu doymamış yağ asitlerinin persoksidasyonu sonucu oluşan son ürün malondialdehid (MDA) olarak tanımlanmaktadır. Çoklu doymamış lipitler ROS tarafından indirgenerek MDA meydana gelmektedir (Gaschler ve Stockwell, 2017). MDA, LPO' nun önemli bir indikatörüdür (Baş ve diğerleri, 2013). Ağır metaller MDA düzeyinin artmasına neden olurlar (Su ve diğerleri, 2008).

Serbest radikaller organizma içerisinde doğal yollarla üretilmekte ve bunların neden olduğu hasarlara karşı da çeşitli savunma sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi de antioksidan savunma sistemleridir (Young ve Woodside, 2001).

Ağır metal toksisitesi ile ROT üretimi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu bilinmektedir. ROT üretiminin artması oksidatif stresin artmasına ve organ ve dokulara zarar verir. (Mendez-Armenta ve diğerleri, 2011).

Ağır metaller ile ksenobiyotiklerin meydana getirdiği oksidatif stresin asıl hedefi hücre zarıdır (Possamai ve diğerleri, 2007). Ksenobiyotikler hücre zarının fosfolipidlerinde bulunan doymamış yağ asitlerinde değişiklik meydana getirirler ve hücre zarında meydana gelen LPO zarın yapısal bütünlüğünün kaybolmasına neden olurlar (El-Gendy ve diğerleri, 2010).

Serbest radikallerin hem yararlı hem de zararlı etkileri bulunmaktadır. Hüce savunması için az da olsa serbest radikale ihtiyaç vardır ama bu miktarın artması durumunda ise hücrelerde ölüme dokularda da hasra neden olabilmektedirler (Ozbek, 2012).

Serbest radikaller yağ, protein ve DNA gibi çeşitli bileşiklerle etkileşime girerek hücrelerde yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olurlar (Mansour ve Mossa, 2009).

Ağır metallerin antioksidan enzim aktivitelerini değiştirdiği bilinmektedir (Ognjanovic ve diğerleri, 2010). Antioksidan enzimler ROT' ları temizleyip oksidatif strese karşı kalkan oluştururlar ve bunu da birbirleri ile uyum içinde yaparlar aksi halde en ufak sapma durumunda hücresel yapılarda arzu edilmeyen sonuçlar doğabilir (Goel ve diğerleri, 2005).

Ağır metallerin zehirleyici etkilerinin azaltılması için antioksidanların kullanılarak bu etkiyi azalttığı bilinmektedir (Lakshimi ve diğerleri, 2013).

Antioksidanlar serbest radikalleri temizleme özellikleri ile hücrelerde meydana gelen hasarı azaltmakta ya da önlemektedirler. Ayrıca vücuttaki savunma sisteminde ROS' a karşı önemli bir rol aldığı bilinmektedir (Lobo ve diğerleri, 2010).

Serbest radikalleri meydana getiren moleküllere karşı koyarak hücrelerde meydana gelebilecek zincirleme hasarları bazı antioksidanların önlediği bilinmektedir. Bu antioksidanlar serbest radikallerin vücutta oluşacak oksidatif hasara önceden müdahale ederek kontrol altına almaya çalışır (Younus, 2018).

Antioksidanlar serbest radikallerin zararlı etkilerini değişik yollarla engelleyip vücudun savunma sistemini kuvvetlendirdikleri bilinmektedir (Speakman ve Selman 2011). Ayrıca lipidleri radikallerle olan peroksidasyonundan da korudukları tespit edilmiştir. Antioksidanlar elektronlarını serbest radikallere vermektedirler. Bu sayede elektron alan serbest radikalın artık vücuda saldırmasına gerek kalmaz ve oksidasyonun zinciri kırılmış olur (Lobo ve diğerleri, 2010).

Antioksidanların savunma mekanizmalarına çeşitli şekillerde etki ederek savunma hattı kurmaktadır. Bu savunma hatları da 3 şekilde görülmektedir.

- Önleyici
- Radikal temizleyici
- Onarım ve de novo (Noguchi ve diğerleri, 2000).

Birinci savunma hattı serbest radikallerin oluşmasını baskılamak için kullanılan önleyici antioksidanlar olarak gösterilmektedir. Bu mekanizmaları baskılamak için antioksidanlar serbest radikallerin üretimi sağlanmadan hidroperoksitleri ve hidrojen peroksidi alkol ve suya indirgenmesi sağlamaktadır (Lubos ve diğerleri, 2011). İkinci savunma hattında reaksiyon zincirini baskılamak ya da bu zincir kırmak için kullanılan radikalleri temizleyen antioksidanlardır (Kawamura ve Muraoka, 2018). Son savunma hattı ise onarım yapan antioksidanlar olup mitokondri ve sitozolde mevcut olan protolitik enzimler, proteazlar, proteinazlar ve peptidazlar oksidatif olarak dönüşmüş proteinleri tanıyıp ayrıştırdıktan sonra ortadan kaldırmak suretiyle oksidize olmuş proteinlerinin birikimine engel oldukları bilinmektedir (Kawamura ve Muraoka, 2018).

Glutasyon peroksidaz (GPx) hücrelerin sitoplazmasında bulunmaktadır. H_2O_2 ' den kaynaklı oluşan oksidatif hasara karşı hücreleri korumaktadır. H_2O_2 ' den $OH^\cdot$ nin oluşumunu engellediği bilinmektedir. Dört tane alt protein biriminden meydana gelir ve bu alt birimlerin her birinde selenyum atomu bulunmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016).

Glutasyon S- tranferaz (GST) enzimi, endojen ya da ekzojen türevli olup farklı elektrofilik bileşiklerin glutasyon ile konjugasyonuna zemin hazırlayıp, daha az toksik bileşikler oluşturarak, vücuttan daha kolay atılımına neden olan bir antioksidan enzimdir (Tozkoparan ve Aytaç, 2007).

Süperoksit anyonun hidrojen peroksit ve oksijene parçalanmasını sağlayan enzim süperoksit dismutaz enzimidir. Süperoksit dismutaz enzimi enerji üretimi için oksijene ihtiyaç duyan hücreler ile ekstraselüler sıvılarda bulunmaktadır (Johnson ve Giulivi, 2005). İnsanlarda da SOD üç farklı formda görülmektedir. SOD_1 sitoplazmada bulunurken SOD_2 mitokondride en son olarak da SOD_3 ise ekstraselüler olarak görülmektedir. SOD_1 ve SOD_3 ' ün içeriğinde bakır ve çinko bulunurken, SOD_2 manganez içermektedir. Süperoksit dismutazın (SOD) başka bir enzim olan CAT ile uyumlu bir şekilde çalışarak serbest radikalleri etkisiz hale getirdikleri bilinmektedir. SOD ve CAT özellikle $O_2^\cdot$ yi etkisizleştirdiği bilinmektedir (Zhao ve diğerleri, 2013).

Oksijene maruz kalan bütün canlılarda bulunan bir enzim olan katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijen moleküllerine parçalanmasını sağlamaktadır (Chelikani ve diğerleri, 2004). Hidrojen peroksitin zararlı bir yan ürün olduğu bilinmekte bu yüzden ivedi bir şekilde daha az zararlı bir ürüne dönüştürülmesi önem arz etmektedir. Bu sebepten CAT, hidrojen peroksitin su ve oksijen moleküllerine parçalanmasında çok fazla kullanılmaktadır (Gaetani ve diğerleri, 1996).

Kadmiyuma maruz bırakılan sıçanlarda LPO' nun artıp antioksidan enzim uygulamasının azaldığı tespit edilmiştir (Sarkar ve diğerleri, 1998).

Kadmiyum dokularda glutasyon seviyesini düşürerek hücrel hasara yol açtığı belirtilmiştir. Antioksidan enzimlerinden olan SOD' un aktivitelerini inhibe eder (Casalino ve diğerleri, 2002).

Koyu ve diğerkleri, (2006) tarafında yapılan çalışmada kadmiyuma maruz bırakılan ratların karaciğerk dokusunda hasar oluştuğu SOD aktivitesinde azalma meydana gelirken MDA seviyesinde artış olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada kadmiyumun kalbe yapmış olduğu etki incelenmiş ve neticesinde CAT, GST, SOD, GR ve GPX aktivitelerinde azalma olmasına karşın LPO' nun arttığı tespit edilmiştir (Manna ve diğerkleri, 2008).

Başka bir çalışmada ise kadmiyumun testis dokuları üzerinde toksisite meydana getirdiği, antioksidan aktiviteleri azaltırken, LPO' yu arttırdığı gözlemlenmiştir (Ognjanovic ve diğerkleri, 2010).

Kadmiyumun ratlara uygulandığı bir çalışmada, kadmiyum kalp dokusunda toksisite oluşturduğu, SOD'un ve GSH'ın antioksidan aktivyelerinde azalma meydana getirdiği, MDA seviyesinde ise artışa yol açtığı tespit edilmiş (Jomova, 2011).

Kurşun asetatin rat dişilerinin karaciğerk dokularına verilmesi neticesinde TBARS seviyesini arttırdığı, GST, GPX, SOD ve GR aktivitelerinin ise azaldığı görölmüştür (Newairy ve Abdou, 2009).

Haleagrahaga ve diğerkleri, (2010) tarafından yapılan çalışmada ratlarda kemik iliğine kurşun asetatin nasıl bir etki ettiği incelenmiş ve bunun neticesinde lipid peroksidasyonu seviyesinde artış; GPX, SOD ve GST faaliyetlerinde ise azalma olduğu gözlemlenmiştir (Haleagrahara ve diğerkleri, 2010).

Farag ve diğerkleri, (2010) tarafından yapılan çalışmada sıçanlara 28 gün oral yoldan kurşun asetate verilmiş ve bunun sonucunda karaciğerk dokularında kontrol grubuna nazaran ALT, MDA ve AST oranlarında artış, GSH, plazma protein, GST ve albümin seviyelerinde ise azalma görölmüştür (Farag ve diğerkleri, 2010).

Kurşuna maruz bırakılan insan ve hayvanlarda ROT' ların oluştuğu, oksidatif stresin meydana geldiği ve antioksidan savunma sistemi ile LPO' da azalma olduğu görölmüştür (Haleagrahara ve diğerkleri, 2010).

Kurşun nitrat uygulanan erkek farelerin böbrek dokusunda AST, ALT, LPO, ALP ve kolesterol düzeylerinde artış; SOD ve CAT aktivitelerinde azalma ile protein miktarlarında azalma olduğu tespit edilmiştir (Sharma ve diğerleri, 2010).

Kurşun ile yapılan bir çalışmada ratların beyin dokusunda LPO seviyesinde artış olduğu CAT ve SOD enzim aktivitelerinde ise azalma olduğu tespit edilmiştir (Prasanthi ve diğerleri, 2010).

Kurşun asetat uygulanan ratların beyin, karaciğer, kalp ve böbrek dokularında SOD, GST, CAT ve GPX aktivitelerinde azalma olduğu LPO' nda artış olduğu tespit edilmiştir (Dewanjee ve diğerleri, 2013).

Lakshmi ve diğerleri, (2013) tarafından yapılan çalışmada kurşun nitrata maruz bırakılan ratların böbrek dokusunda CAT, SOD, böbrek ve vücut ağırlıklarında azalma olmasına karşın MDA seviyesinde artış olduğu görülmüştür.

Dewanjee ve diğerleri, (2013) tarafından yapılan çalışmada kurşuna maruz bırakılan rat dokularında antioksidan savunmanın azaldığı buna karşın LPO' da ise artış olduğu görülmüştür.

Memelilerde sinir sistemi 2' ye ayrılır;

- 1) Merkezi Sinir Sistemi (MSS)
- 2) Periferik Sinir Sistemi (PSS) (Bear ve diğerleri, 2016).

MSS, beyin ve omurilikten meydana gelmektedir. Beyin, Cavum cranii' nin içerisinde yer almaktadır (Bear ve diğerleri, 2016).

Beyin 3 bölümden meydana gelmektedir.

- 1- Rhombencephalon
- 2- Mesencephalon
- 3- Prosencephalon

Bunlardan ilk bölüm rhombencephalon olup medulla oblongata, pons ve cerebellum kısımlarından oluşmaktadır. Beyin sapının en uç kısmında bulunan 3 cm boyunda 2 cm çapında 5 ile 8 gram ağırlığında olan kısım medulla oblongata olarak tanımlanmaktadır. Bulbus olarak da tanımlanan medulla oblongata üst kısmında pons alt kısmında ise medulla spanilis yer almaktadır. Üst kısmında mesencephalon alt kısmında ise medulla oblongata bulunan 2-3 cm uzunluğunda beyin sapının orta kısmında yer alan bölüm ise pons olarak tanımlanmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner 2013). Beynin ikinci büyük kısmı olan Pons ile medulla oblongatanın arka tarafında yer alan bölge cerebellumdur. Hareket kabiliyetinin nizamlı ve koordineli olarak işlemesi ile daha kırıksık hareketlerin öğrenilip düzenli bir şekilde faaliyet göstermesini sağlayan merkez cerebellumdur İkinci bölüm olan mesencephalon 2 cm uzunluğuna sahip beyin en ufak parçası olarak tanımlanır. Mesencephalonun arka kısmında cerebellum altında pons üst kısmında ise diencephalon bulunmaktadır (Patestas ve Gartner, 2006; Taner, 2013).

Üçüncü kısım ise beyin en büyük bölümünü ihtiva eden yer ise prosencephalon olup, diencephalon ve telencephalon bölümlerinden oluşmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner 2013). Diencephalon 5 kısımdan meydana gelir. Thalamus, hypothalamus, metathalamus, epitalamus ve subthalamustur. Bu kısımlardan thalamus koku hariç diğer duyuların cortex cerebri' ye ulaşmasında rol oynamaktadır. Hypothalamus ise vücut ısının kontrol edilmesi, üreme işlevleri ve elektrolit dengesi gibi birçok faaliyetin düzenlenmesinde etkilidir. Kasların kasılmasının kontrolü subthalamus tarafından sağlanmaktadır. Thalamus' un arka bölümünde bulunan yer ise epithalamustur. Epithalamustan çıkan uzantı epifiz bezi olarak bilinir ve bu bezden melatonin salgılanmaktadır. Epifiz bezi biyolojik saatin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (Arıncı ve Elhan, 2014; Patestas ve Gartner, 2006; Taner, 2013). Beyin hemisferlerinin meydana getirdiği santral sinir sisteminin en önemli bölümü olan yerin adı ise telencephalon olarak tanımlanmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2014; Taner, 2013).

Hayati faaliyetlerin sürdürülmesi ve düzenlenmesi omurilik, beyin sapı ve decencephalon sayesinde kontrol edilmektedir. Serebral korteks serebral hemisferlerin ince bir yapıda olan dış katmanlarını oluşturmasıyla birlikte rutin yaşamsal hareketler ile davranışları planlayıp bunlara hayata geçirmemizde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bilgilerin depo edilmesi ve kas yeteneklerinin kontrolünden de serebral korteks sorumludur. Çeşitli organizmaların korteksleri kıyaslandığında insan korteksi kompkeks bir yapıya sahip olduğu ve hala

aydınlatılamayan birçok yapısının olduğu bilim insanları tarafından hem dile getirilmekte hem de aydınlatılması için çalışmalar devam etmektedir (Kandel ve diğerleri 2000; Karakaş, 2008).

Çıkıntı şekli ve birbirinden ayrılmış oluğa benzer yapılar ise katlanmış ve kıvrım kıvrım gözüken serebral kortekste bu kıvrımların nedeni henüz bilinmemekle beraber evrimsel süreçte nöronların sayılarını artırabilmek için geliştikleri düşünülmektedir. Nöron sayılarının çok olması bilgilerin işlenebilmesi bakımından korteksin kapasitesi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır. Serebral korteksin kalınlığı 2-4 mm arasındadır. Fonksiyonel tabakalar halinde düzenlenen kısım neokorteks olarak tanımlanır ve bu kısımda bilgi kendi bünyesinde bulunan ilişki halinde oldukları nöronların meydana getirdiği karşı karşıya olan tabakalarda işlenmektedir. Bilgilerin işlenebilmesi gerekli olan kapasitesi korteksin yüzey alanının artması sayesinde olmaktadır (Kandel ve diğerleri 2000; Karakaş, 2008).

Serebral korteks 4 lobdan meydana gelmektedir; frontal lob, parietal lob, temporal lob, oksibital lob. Bu lobların her biri çeşitli fonksiyonların meydana geldiği bölgeleri içermektedir. Sadece bir örnek verecek olursak görme, işitme ve hafıza fonksiyonlarının meydana geldiği alanın adı temporal lobdur (Kandel ve diğerleri 2000; Karakaş, 2008).

Serebral korteks de corpus callosumun dış kısmını çevreleyen cingulate korteks ve insular korteks adı verilen iki bölgenin olduğu bilinmektedir (Kandel ve diğerleri 2000; Karakaş, 2008).

Neokorteks korteksin dışından beyaz maddeye doğru numaralandırılan 6 tabaka içermektedir (Kandel ve diğerleri, 2000). Moleküler tabaka olarak da adlandırılan kısım Tabaka 1' dir. Dendritleri, aksonları ve cajal hücrelerini içerdiği bilinmektedir. Granüler hücreleri içeren ve bu yüzden de dış granüler hücre tabakası olarak adlandırılan tabaka ise Tabaka 2' dir. Tabaka 3 ise pramidal şeklinde hücreler içermesinden dolayı dış pramidal hücre tabakası olarak tanımlanmaktadır. Tabaka 4, Tabaka 2 gibi granüler hücrelerden meydana gelmektedir. Bu yüzden de iç granüler hücre tabakası olarak adlandırılmaktadır. Tabaka 5 de tıpkı Tabaka 3 de olduğu hücreler pramidal şeklindedir ama hücrelerinin daha büyük olduğu söylenebilir ve iç pramidal hücre tabakası olarak tanımlanmaktadır. Son olarak da Tabaka 6, nöronların heterojen karışımı olmasından ötürü polimorfik hücre tabakası olarak adlandırılmaktadır (Bear ve diğerleri, 2012).

Beynin önde ve en büyük bölgesi cerebrum ve onun arka kısmında da cerebellum bulunmaktadır. Cerebrum ve Cerebellum dan geri kalan orta hattaki kısım ise beyin sapıdır. Cerebrum, sağ ve sol hemisferden oluşmakta sağ hemisfer sol taraftaki duyu ve hareketleri sol hemisfer ise sağ kısımdaki duyu ve hareketlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bunun aksine Cerebellum da ise sağ Cerebellum vücudun sağındaki sol Cerebellum ise vücudun solunda hareketlerin kontrolünü sağladığı bilinmektedir. Beyin sapı ise yaşamsal faaliyetler için en çok önemi solunum kabiliyeti, vücut sıcaklığı ve bilinç gibi aktivitelerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu yüzden beyin sapında meydana gelen en küçük sorun maalesef ölümle neticelenebilir (Bear ve diğerleri, 2012).

Beyin sapından çıkan ve omurlar tarafından örtülmüş kısım ise omuriliklidir. Eklem, kas ve derideki bilgileri beyine yahut beyindeki bilgileri de ters yönde bulunan diğer organlara iletimini sağlamaktadır (Bear ve diğerleri, 2012).

Susam (*Sesamum Indicum* l.) içerdiği yüksek miktar ve kalitede yağ ile geçmişten günümüze kadar önemini koruyan yağ bitkileri arasında yerini almaktadır (Arslan ve diğerleri, 2014). Susam yağı besleyici bir gıda olmasıyla beraber pasta ve simit gibi ürünlerde de kullanılır ayrıca susam yağının oksidatif bozulmaya karşı bir silah olduğu da bilinmektedir (Yoshida ve diğerleri, 1997).

Susam içerdiği yağ ve protein oranının yüksek olmasından dolayı endüstri için önemli bir bitkidir. Susam yağının içerisinde yer alan antioksidanlardan ötürü bozulmaya karşı dayanıklı olduğu bilinmektedir. İçerisinde antioksidanlar sesamol ve sesamolindir. Besin maddesi olarak kullanıldığı gibi ilaç, sabun, kozmetik ve haşere yok edici ilaçların üretilmesinde de kullanılmaktadır ayrıca susamın tohumlarından yağ elde edildikten sonra geriye kalan kısmı da küspe olarak hayvanların beslenmesinde kullanılmaktadır (İlisulu, 1973).

Susam yağı içerdiği antioksidanlar ve E vitamini sayesinde oksitlenmeye karşı oldukça koruyucudur (Şaman ve Öztürk, 2012). Fosfor, kalsiyum, potasyum, B ve E vitamini ile mineraller bakımından oldukça zengin olan susam yağının mantar enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğu olduğu ifade edilmiştir (Ümmetoğlu ve diğerleri, 2015).

Susam yağının başka bir içeriği ise tokoferol barındırmasıdır. 4 farklı tokoferol çeşidi bulunmaktadır; alfa, beta, gama ve delta. Yağda eriyebilme özelliği gösteren tokoferol ve en

güçlü antioksidanlar arasında yer alan tokoferoller, sesamin ve sesamolün antioksidan değerini artırmakta hem de yağın vitamin E olarak beslenme değerini artırmaktadır (Baydar, 2005).

Susam yağı yüksek oranda doymamış yağ asiti içermektedir ayrıca bileşiklerinden sesamolün antioksidan özelliği ile de kolesterolü düşürmekte böylelikle sağlıklı ve kaliteli bir yemek yağı olduğu bilinmektedir. Susamdaki linolenik ve linoleik asitler çoklu doymamış sitler iken palmitoleik ve oleik asitler ise tekli doymamış asitlerdir. Stearik, araşidik ve palmitik asitler ise doymuş yağ asitleridir. Susam yağında sağlık açısından doymamış yağ asitlerinin fazla olması tercih edilmektedir (Baştuğ ve diğerleri, 2016).

Yamashita ve arkadaşları susam tohumu ve susam yağının antioksidan aktiviteleri üzerinde bazı çalışmalar yapmıştır. Yaşlanmasa hızlandırılmış farelere susam tohumu ve yağı uygulanıp bunların anti aging etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Standart diyet yapan gruba bakıldığında 5 ay sonunda yaşlanma ilerlerken susam tohumu desteği alıp diyet yapan gruba bakıldığında yaşlanmanın yavaşladığı görülmüştür. 7 ay susam içerikli diyetle beslenen farelerde lipid peroksit ve karaciğerde bulunan yaşlanma pigmenti lipofustin seviyesinde azalma ve SOD aktivitesinde artış meydana geldiği görülmüştür (Yamashita ve diğerleri, 1990).

Susam tohumu γ -tokoferol açısından zengin olduğu bilimsel çalışmalar neticesinde ortaya çıkmıştır. Susam tohumu tüketiminde plazmada γ -tokoferol seviyesini artırdığı ayrıca E vitaminin aktivitesini de geliştirdiği yapılan çalışmalar neticesinde kanıtlanmıştır (Namiki, 2007).

Sesamolün yapı taşları en çok karaciğer ve böbreklerde, en az da beyin dokusuna dağılırlar. Sesamol en başta karaciğere ardından akciğer, böbrek ve beyin gibi dokulara dağılımı gerçekleşir (Jan ve diğerleri, 2008).

Sesomulün güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra kanser hastalıklarına, nöron hasarlarına, karaciğer hastalıklarına ve iltihaplanmalara karşı koruma sağladığı bilinmektedir. Ayrıca yaşlanmayı önleyici etkilerinin olduğu da bilinmektedir (Chang ve diğerleri, 2010; Kanimozhi ve Prasad, 2009).

Sesamolün antioksidan özelliğinden dolayı serebral iskemiye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (Ahmad ve diğerleri, 2006). Sesamolün kalp ve kanser hücrelerinde büyümeye engel olduğu ve apoptozisi artırdığı bilinmektedir (Jacklin ve diğerleri, 2003).

Yapılan bir çalışmada sesamolün; TNF-a, TNF b, NFk-B ve lipid peroksidasyonunu azaltarak deneysel diyabetik nefropatiye karşı koruyucu etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (Kuhad ve diğerleri, 2009). Başka bir çalışmada ise sesamol hidroksil ve lipid peroksil radikallerini temizlediği ve radyasyona bağlı oluşan deoksiriboz yıkımını azalttığı tespit edilmiştir (Joshi ve diğerleri, 2005).

Sesamolün sıçanlarda diyabetik durumu ve diyabet ilişkili nöropatik ağrıyı, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak tersine çevirdiği belirtilmiştir (Chopra ve diğerleri, 2010).

Susam yağının oksidatif bozulmaya karşı direnç sağladığı bilinmektedir. Susam yağının antioksidan etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, %1 sesamolin içeren diyetle beslenen ratların karaciğer ve böbrek lipid peroksidasyon aktivitelerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (Kang ve diğerleri, 1998).

Susam yağı serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırarak bu radikallerin toksik etkilerinden korumayı sağlar ayrıca epitel hücrelerinin çoğalmalarını uyardığı, yaraların ve hücrelerin iyileşmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Shenoy ve diğerleri, 2011, Hsu ve diğerleri, 2004, Hsu ve diğerleri, 2008).

Bu tez çalışmasında ağır metallerden olan kurşun ve kadmiyumun ratların beyin dokusu üzerindeki, biyokimyasal parametreler üzerine toksik etkisi ile antioksidan özellikleri bilinen sesamolün kurşun ve kadmiyum kaynaklı toksik hasara karşı koruyucu rolünün ortaya konması amaçlanmıştır.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Hayvanlar

Deney hayvanlarına uygulama aşamaları, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM) gerçekleştirilmiş olup etik kurul onayı (G.Ü. ET-17.086) alınmıştır. Bu tez çalışmasında yaklaşık olarak 200-250 gr ağırlığında erkek Wistar ratlar kullanılmıştır. Her kafeste eşit sayıda rat bulunup deney süresi boyunca özel kafesler içerisinde yaşamlarını sürdürmüşlerdir. Beslenmeleri sınırsız su ve standart laboratuvar diyeti şeklinde yapılmıştır. Ratlar 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık fotoperiyodu ve % 45 nem ortamında barındırıldı. Ortamın oda sıcaklığı ortalama 18-22 °C dir.

2.2. Kimyasallar

Deney hayvanlarına kimyasal uygulaması olarak Kurşun, kadmiyum ve sesamol kullanılmıştır. Tüm kimyasallar ratlara 28 gün boyunca oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı

Bu tez çalışmasında erkek wistar ratlar deney hayvanı olarak kullanılmıştır. Deney hayvanları 8 gruba ayrılmış ve her grup 6 rattan oluşmuştur. Toplam 48 adet rat kullanılmıştır.

1. Grup: Kontrol grubu
2. Grup: Sesamol uygulanacak grup
3. Grup: Kurşun nitrat uygulanacak grup
4. Grup: Kadmiyum klorür uygulanacak grup
5. Grup: Kurşun nitrat+ Kadmiyum klorür uygulanacak grup
6. Grup: Kurşun nitrat + Sesamol uygulanacak grup
7. Grup: Kadmiyum klorür + Sesamol uygulanacak grup
8. Grup: Kurşun nitrat + Kadmiyum klorür + Sesamol uygulanacak grup

Uygulamalar sabah 09.00 – 11.00 saatlerinde aç olmayan ratlara yapılmıştır. Kimyasalların uygulanacağı ilk gün deneyin 0. günü olarak kabul edilmiştir.

28 gün yani 4 hafta süren uygulamadan sonra tüm ratlar, ketamin ve ksilazin kombinasyonu ile intramuskular (i.m) yolla bayıltılarak disekte edildi. Ratlar disekte edildikten sonra antioksidan enzim aktiviteleri (SOD, CAT, GPx ve GST) ve MDA seviyelerinin belirlenmesi için beyin dokuları alınmıştır.

2.3.1. Kontrol grubu

Kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmayacak, ratlar normal besin ve serbest su (*ad libitum*) ile beslenmiştir.

2.3.2. Grup: Sesamol uygulanacak grup

Ratların herbirine günde 50 mg/kg v.a sesamol distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.3. Grup: Kurşun nitrat uygulanacak grup

Ratların herbirine günde 90 mg/kg v.a (1/25 LD₅₀) kurşun nitrat distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.4. Grup: Kadmiyum klorür uygulanacak grup

Ratların herbirine günde 3 mg/kg v.a. (1/25 LD₅₀) kadmiyum klorür distile su (1 ml/kg v.a.) içinde çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.5. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür uygulanacak grup

Ratların herbirine günde 90 mg/kg v.a kurşun nitrat distile su içinde (1 ml /kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Ardından 3 mg/kg v.a kadmiyum klorür distile su içinde (1 ml /kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.6. Grup: Kurşun nitrat + sesamol uygulanacak grup

Ratların herbirine günde 90 mg/kg v.a kurşun nitrat distile su içinde (1 ml /kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Ardından her bir rata günlük 50 mg/kg v.a sesamol distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.7. Grup: Kadmiyum klorür + sesamol uygulanacak grup

Ratların herbirine günde 3 mg/kg v.a kadmiyum klorür distile su içinde (1 ml /kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilecektir. Ardından her bir rata günlük 50 mg/kg v.a sesamol distile su içinde (1 ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.3.8. Grup: Kurşun nitrat + kadmiyum klorür + sesamol uygulanacak grup

Ratların herbirine günde 90 mg/kg v.a kurşun nitrat distile su içinde (1 ml /kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Ardından 3 mg/kg v.a kadmiyum klorür distile su içinde (1 ml /kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Sonrasında her bir rata günlük 50 mg/kg v.a sesamol distile su içinde (1ml/kg v.a.) çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

2.4. Biyokimyasal İncelemeler

Ratlardan disekte edilerek alınan beyin dokuları sodyum fosfat tamponu (pH 7.2) kullanılarak yıkandı. Yıkanan dokular -80 oC'de analiz işlemi yapılana kadar saklandı. Homojenizasyon tamponu (pH 7.4) içinde teflon homojenizatör (Heidolph Silent Crusher M) kullanılarak dokular homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar santrifüj edilerek SOD, CAT, GPx ve GST enzim aktiviteleri ve MDA miktarının tayini için hazırlandı. Spektrofotometrede (Shimadzu UV 1700, Kyoto, Japan) örneklerin antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA miktarı ölçülerek absorbansları tespit edildi. Standart olarak protein konsantrasyonu 1951'de Lowry ve diğerleri tarafından tanımlanan bovin serum albümin kullanılan metod ile belirlendi.

2.5. Malondihaldehit Miktarının Belirlenmesi

Okhawa ve arkadaşlarının (1979) kullandığı metot temel alınarak ratlardan alınan beyindokularında, 532 nm'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile tepkimeye giren lipid

peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit miktarı ölçülerek belirlendi (nmol/mg protein).

2.6. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

Her gruptaki ratlardan alınan beyin dokuları ile antioksidan enzim aktivitelerinin belirlenmesi için enzim deneyleri yapıldı.

2.6.1. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi

Marklund ve Marklund (1974) metodu kullanılarak beyin dokularındaki toplam SOD miktarının tayini için belirlendi. Spektrofotometrede 440 nm’de Pyrogallol’un 3 dakikada alkali ortamda otooksidasyonu ile yükselen absorbans ve pyrogallol’un otooksidasyonunun %50 inhibisyonuna neden olan protein miktarı bir ünite toplam SOD mikarı olarak hesaplandı. Homojenattaki 1 mg protein başına toplam SOD aktivitesi U/mg protein olarak verildi.

2.6.2. Katalaz (CAT) enzimi

CAT enziminin tayini Aebi (1984) tarafından belirlenen yöntemle yapıldı. %1’lik Triton X-100 eklenerek dokudaki katalazı açığa çıkarmak amaçlandı. Enzimatik reaksiyonun başlatılması için hidrojen peroksit eklendi. 240 nm’de özel Quartz küvetlerde H₂O₂’in parçalanmasını gösterip 3 dakika boyunca absorbans ölçümleri yapıldı. Enzim aktivitesi mmol/mg protein birimiyle verildi.

2.6.3. Glutatyon peroksidaz (GPx) enzimi

Paglia ve Valentine (1987) tarafından belirtilen yöntem ile GPx enzimi tayininde okside (GS-SG) ve Nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH)’ı substrat olarak kullanan glutatyon redüktazın 340 nm’de NADPH’ı okside etmesi ile açığa çıkan absorbansın ölçülmesi temeline dayanan yöntem kullanıldı. Okside glutatyon, glutatyon peroksidaz tarafından NADPH oluşturuldu. GPx aktivitesi ile NADPH’ın azalması doğru orantılıdır. NADPH’ın Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)’a yükseltgenmesi 340 nm’de absorbansın azalmasına neden olur. Böylelikle dolaylı yoldan GPx’in aktivitesinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Enzimatik reaksiyonun başlatılması için

cam küvetlerdeki karışımın üzerine hidrojen peroksit eklenir. Eklendikten sonra 3 dakika boyunca 340 nm’de azalan absorpsanlar okundu. GPx aktivitesi için 1 mg protein tarafından, 1 dakikada harcanan NADPH miktarı ile bu enzim aktivitesi hesaplanmış olur. GPx enzimin spesifik aktivitesi nmol/mg protein olarak verildi.

2.6.4. Glutasyon-S-transferaz (GST) enzimi

Glutasyon S-transferaz’ın bütün izozimleri için 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) substrat olarak kullanılmaktadır. GST enzimi tarafından CDNB, indirgenmiş glutasyon (GSH) ile konjuge edilerek glutasyonun oksidasyonuna bağlı olarak 340 nm’de yükselen absorpsanlar okundu. Enzim aktivitesi 340 nm’de 1 dakikada süpernatantta bulunan 1 mg toplam protein başına oluşturulan miktar olarak hesaplandı ve enzimin aktivitesi nmol/mg protein olarak verildi.

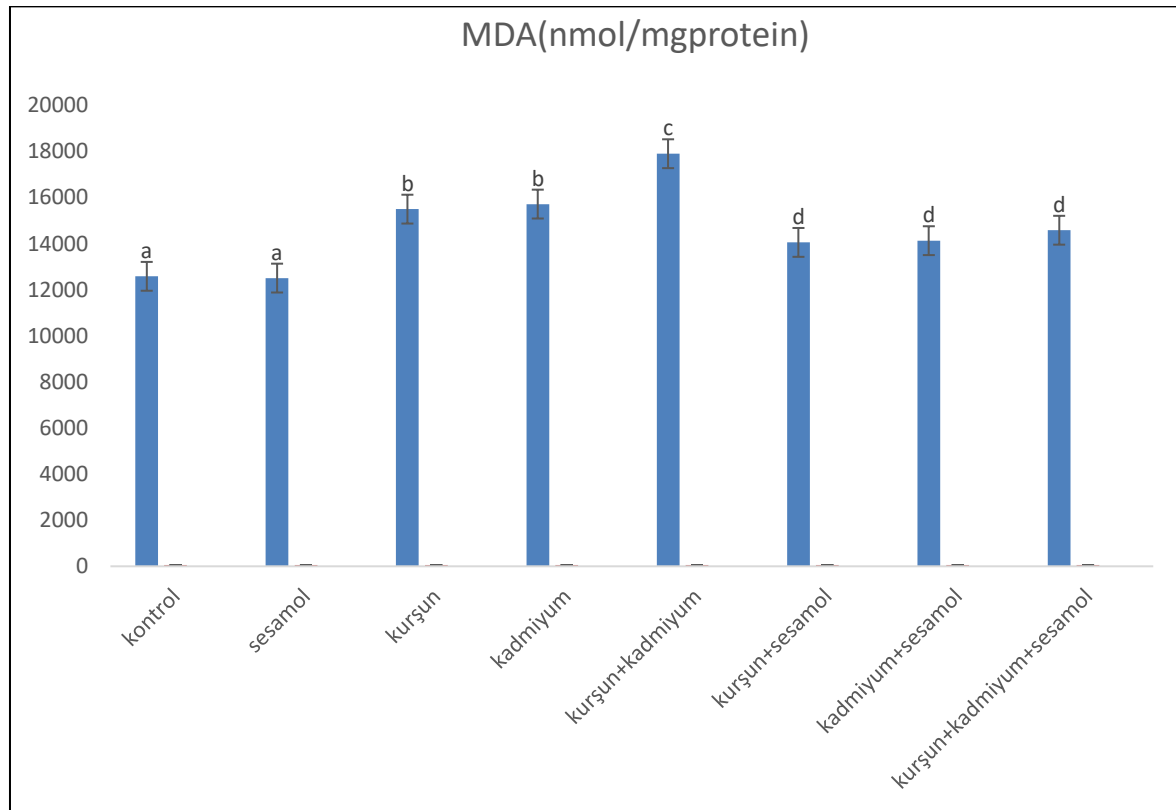
2.7. İstatistiksel Analizler

Windows SPSS 23 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılarak tezde kullanılan istatistiksel veriler yorumlanmıştır. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiş ve sonuçlara göre yorumlar yapılmıştır.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Malondialdehit Miktarının Değerlendirilmesi

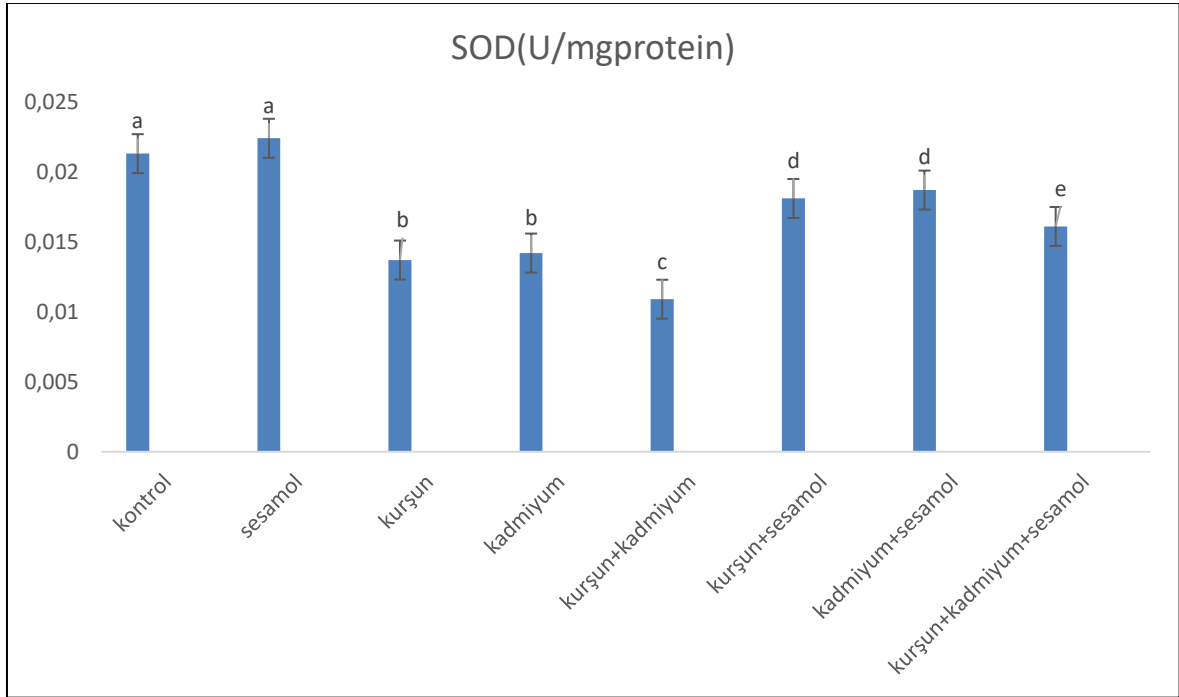
Yirmi sekiz günlük çalışmaların sonunda beyin dokusundaki malondialdehit (MDA) miktarları belirlendi. Malondialdehit miktarları bakımından kontrol grubu ile sesamol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup ve kurşun+kadmiyum uygulamalı grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA miktarlarında anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. Kurşun+sesamol, kadmiyum+sesamol ve kurşun+kadmiyum+sesamol grupları, kurşun, kadmiyum ve kurşun+kadmiyum uygulamalı gruplar ile karşılaştırıldığında malondialdehit seviyelerinde kaydadeğer bir azalma olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin MDA düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir. Aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

3.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ratların beyin dokusundaki süperoksit dismutaz aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile sesamol grubu arasındaki süperoksit dismutaz aktivitesinde anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir. Kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup ve kurşun+kadmiyum uygulamalı grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SOD aktivitelerinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Kurşun+sesamol grubu, kadmiyum+sesamol grubu ve kurşun+kadmiyum+sesamol grubu, kurşun grubu, kadmiyum grubu ve kurşun+kadmiyum grubu ile karşılaştırıldığında SOD aktivitelerinde kayda değer bir artış olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.2).

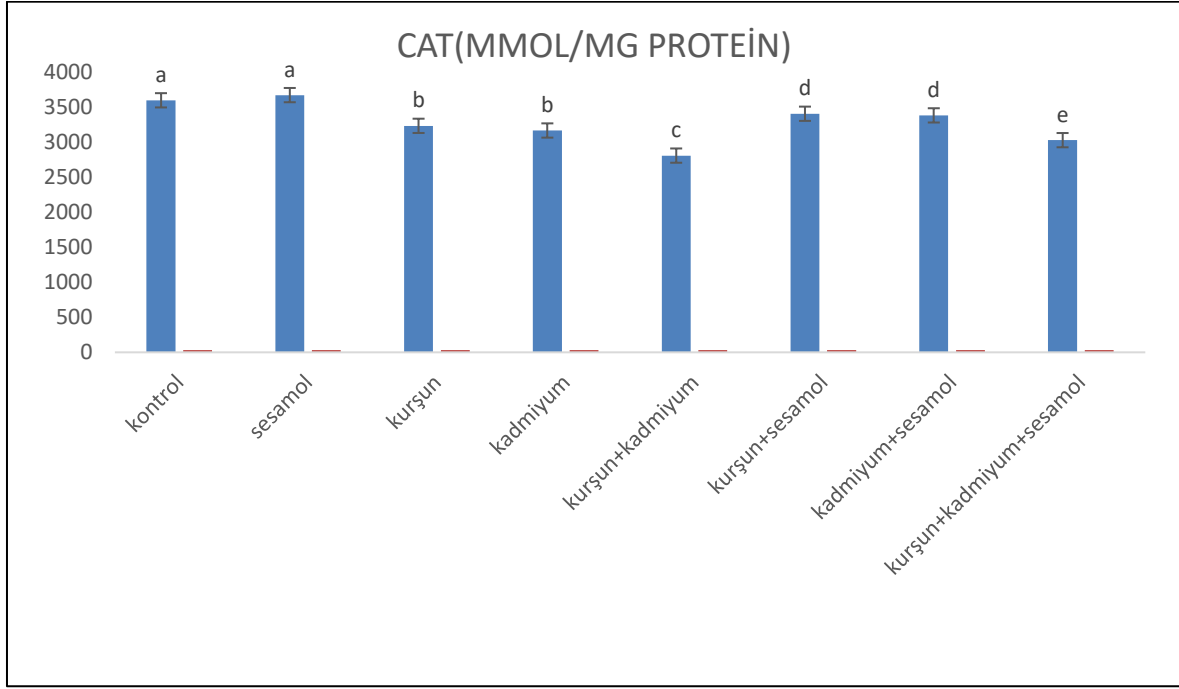


Şekil 3.2. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin SOD düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir. Aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

3.3. Katalaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Dört haftalık çalışmanın sonunda ratların beyin dokularındaki katalaz aktivitesi değerlendirildiğinde kontrol grubu ile sesamol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup ve kurşun+kadmiyum uygulamalı grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında katalaz aktivitelerinde kayda değer bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Kurşun+sesamol grubu, kadmiyum+sesamol grubu ve

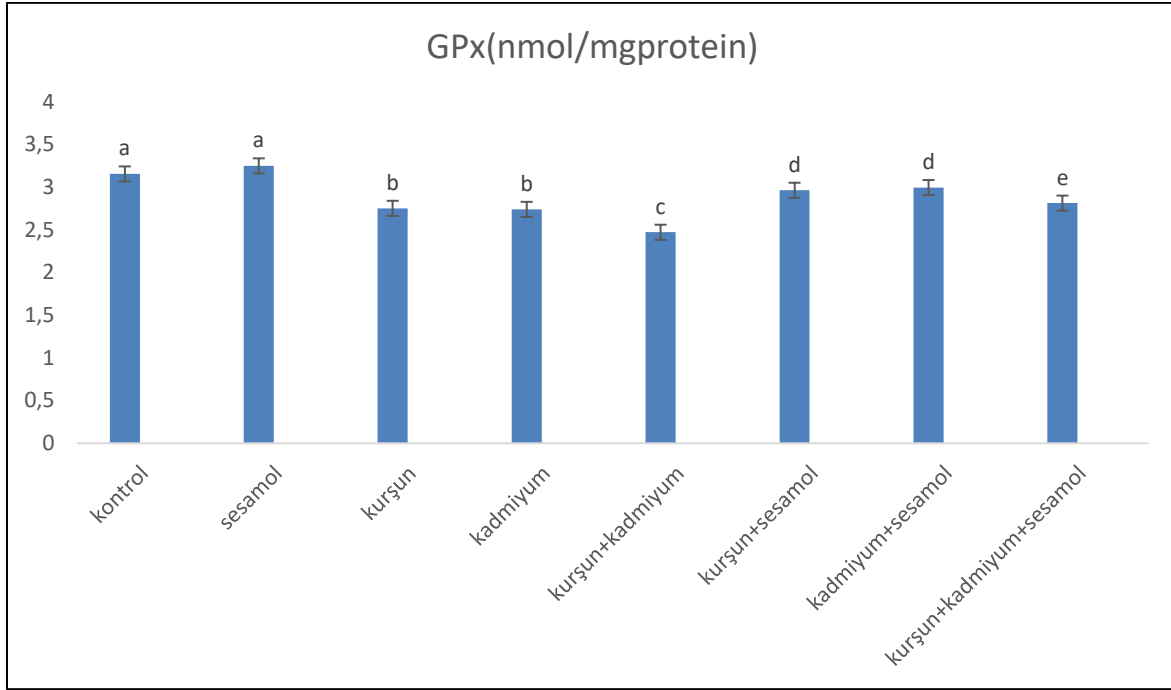
kurşun+kadmiyum+sesamol grubu ile kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup ve kurşun+kadmiyum uygulamalı grup mukayese edildiğinde katalaz aktivitelerinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin CAT düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir. Aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

3.4. Glutatyon Peroksidaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi

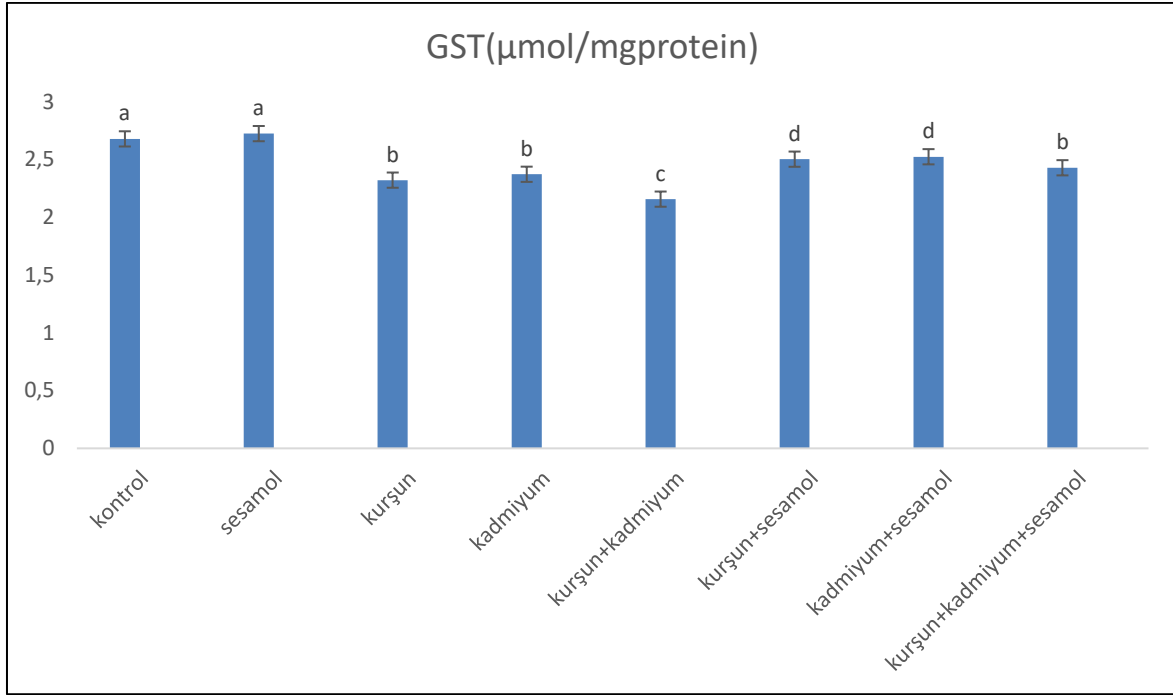
Ratların beyin dokuları glutatyon peroksidaz aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile sesamol grubu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup ve kurşun+kadmiyum uygulamalı grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, glutatyon peroksidaz aktivitelerinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Kurşun+ sesamol grubu, kadmiyum+sesamol grubu, kurşun+kadmiyum+sesamol grubu ile kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup ve kurşun+kadmiyum uygulamalı grup mukayese edildiğinde glutatyon peroksidaz aktivitelerinde anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin GPx düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir. Aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

3.5. Glutasyon S-Transferaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Dört haftalık çalışmanın sonunda, ratların beyin dokuları glutasyon s-transferaz aktivitesi bakımından değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile sesamol grubu mukayese edildiğinde GST aktivitesi açısından anlamlı bir farklılık yoktur. Kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup, kurşun+kadmiyum uygulamalı grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GST aktiviterinde kayda değer bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Kurşun+sesamol grubu, kadmiyum+sesamol grubu, kurşun+kadmiyum+sesamol grubu ile kurşun uygulamalı grup, kadmiyum uygulamalı grup ve kurşun+kadmiyum uygulamalı grup karşılaştırıldığında GST aktiviterinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Kontrol grubu ve uygulamalı grupların beyin GST düzeyleri. Sütunlar üzerindeki harfler gruplar arasındaki farklılığı ifade etmektedir. Aynı harfteki gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yüzyılda artan nüfus artışı ve bunun neticesinde toprak, hava ve suda meydana gelen kirlilik ekolojik sistemimizi olumsuz yönde etkilemekte ve çevre kirliliğine neden olmaktadır. İnsanoğlunun çeşitli gereksinimleri ile endüstriyel gelişimin artması ile bu kirlilik düzeyi daha çok artmaktadır. Ağır metaller, çevre kirliliğinin artmasına neden olan etkenler içinde en önemlisidir. Teknolojik faaliyetler, sanayi faaliyetleri, gübre ve ilaç sektörü, kentsel atıklar, egzoz dumanı ve madencilik gibi birçok faaliyet neticesinde ağır metaller çevremizi kirletmektedir (Türk ve Osma, 2020).

Bu tez çalışmasında 90 mg/kg v.a. dozunda kurşun nitrat 28 gün boyunca oral yoldan erkek ratlara uygulanmıştır. Bu süre zarfında ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda kurşun nitrat uygulanan ratların beyin dokuları biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmiştir. Ratların beyin dokularındaki antioksidan enzim aktivitesi ile malondialdehit miktarında değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.

Kurşun nitrat ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup, yapılan bu uygulamaların organ ağırlıklarında değişiklikler yaptığı ifade edilmiştir (Rao ve Sharma, 2001). Kurşun uygulanan ratların karaciğer ve dalak dokusunda ağırlık kaybına nedenn olduğu belirtilmiştir (Khotimchenko ve diğerleri, 2004). Yapılan başka bir çalışmada ise kurşun nitrat uygulanan ratların ince bağırsaklarında histopatolojik değişimler meydana geldiği gözlemlenmiştir (Adigüzel ve Kalender, 2015). Kurşun toksisitesinin, nörolojik, hepatik, biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere yol açtığı, oksidatif stres meydana getirerek DNA kırılmaları oluşturduğu ifade edilmiştir (Baş, 2014). Kurşun uygulamasının karaciğer hepatositlerinde ve akciğer makrofaj hücrelerinde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (Pagliara ve diğerleri, 2003; Shabani ve diğerleri, 2000).

Bu tez çalışmasında 3 mg/kg v.a. dozunda kadmiyum 28 gün boyunca erkek ratlara oral yoldan uygulanmıştır. 28 günlük deney çalışmasında kadmiyum uygulanan ratların hiçbirinde ölüm meydana gelmemiştir. Ancak yapılan biyokimyasal gözlemler sonucunda ratların beyin dokusundaki antioksidan enzimlerin aktivitelerinde ve lipid peroksidasyonun göstergesi olan malondialdehit düzeyinde önemli değişiklikler olduğu tespit edilmiştir.

Ratlara uygulanan kadmiyumun eritrositlerde ve testis dokusunda toksiste meydana getirdiği ve dejenaratif değişiklikler oluşturduğu belirtilmiştir (Baş, 2014).

Kadmiyum ile yapılan başka çalışmalarda ise kadmiyumun ratlara uygulanması ile testis dokusunda spermatogenik hücrelerde histopatolojik etkiler oluşturduğu, karaciğere üzerinde ise hepatosit dejenarasyonuna ve dokuda nekroz meydana getirdiği ifade edilmiştir (Çolakoğlu ve diğerleri, 2011; Kim ve diğerleri, 1998).

Canlı sistemlerindeki oksidan ürünler ile antioksidan ürünlerin bir denge halinde olduğu, eğer ki bu denge antioksidan denge aleyhine oluşursa oksidatif stresin meydana geldiği tespit edilmiştir. Oksidatif strese karşı canlı sistemlerdeki antioksidan mekanizmalar etkisiz veya yetersiz olursa oksidatif hasar yayılmaya başlayarak karaciğer, böbrek, beyin gibi yapılarıdaki çalışma düzeninin bozulduğu gözlemlenmiştir (Adıgüzel, 2020).

Serbest radikal hasarına en hassas olan yapılar lipidler olup, hücre membranlarındaki doymamış yağ asitleri, kolayca serbest radikaller ile reaksiyona girerek, oldukça zararlı yapılar olan lipid peroksidasyonunu oluşturur. Bu yapıları tehlikeli yapan özellikler ise lipid peroksidasyonlarının tepkimlerinin zincir reaksiyonu şeklinde devam ederek, hücre membranında ağır hasarlara yol açmasıdır (Akkuş, 1995).

Lipid peroksidasyonu, birçok organ hasarının patolojisinde rol oynamaktadır. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan aldehitler, canlı sistemlerdeki antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılır, eğer ki antioksidan savunma yetersiz kalırsa bu aldehit yapıları hücrelerdeki hasarı genişletirler. Genellikle lipid peroksidasyonu belirteci olarak tiyobarbitirük asit çalışmalarındaki malondialdehit (MDA) ölçümü yapılır (Adıgüzel, 2020).

Ratlara uygulanan kuşun sülfatın rat akciğerinde toksisite oluşturduğu akciğer alveollerinde patolojik değişiklikler meydana getirip, lipid peroksidasyonu son ürünü olan MDA seviyesinde artışa yol açtığı belirtilmiştir (Li ve diğerleri, 2013). Başka bir çalışmada ise yine ratlara uygulanan kurşunun rat böbreklerinde biyokimyasal parametrelerde bozulmalara yol açtığı, böbrek dokusunda dejenarasyona yol açtığı ve MDA seviyesinde yükselmeye neden olarak renal hasar oluşturduğu ifade edilmiştir (Wang ve diğerleri, 2013).

Kurşun kadmiyum karışımının ratlara uygulandığı bir çalışmada, ratların beyin dokularında oksidatif stres meydana geldiği ve histopatolojik değişiklikler gözlemlendiği belirtilmiştir. Çalışmada antioksidan düzeylerinin düştüğü, lipid peroksidasyonu göstergesi olan MDA'nın seviyesinin arttığı ve sitokinlerin anti inflamatuvar yanıtında yükselme olduğu vurgulanmıştır (Anyanwu ve diğerleri, 2020).

Na⁺K⁺-ATPaz hücre içi pH ile kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde merkezi sinir sistemi için hayati bir transmembran bir enzimdir. Wistar ratlara uygulanan kadmiyumun, rat beyin dokusunda toksisite meydana getirdiği belirtilmiştir. Na⁺K⁺-ATPaz düzeyinde azalma meydana getirdiği, serbest radikal seviyesinde yükselmeye yol açarak, lipid peroksidasyonunda artışa neden olduğu ve nöronal zararlara yol açtığı, gösterilmiştir (Adefegha ve diğerleri, 2016).

Bu tez çalışmasındaki 28 günlük süre zarfında kurşun ve kadmiyum dozlarının uygulandığı rat gruplarının beyin dokusundaki MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kurşun ile kadmiyum uygulanan gruplardaki MDA düzeyi kontrol grubunun MDA düzeyinden oldukça yüksek olduğunu gözlemledik. Bu durumu serbest radikallerin oluşturduğu hasara bağlayabiliriz.

Serbest reaktif türlerinin reaksiyonlarını durduran ya da onların oluşturabileceği hasarı engellemek için canlı sistemlerdeki oluşturulmuş savunma sistemleri vardır. Bu savunma sistemleri antioksidanlar olarak isimlendirilir (Akkuş, 1995). Ağır metallerin etkisi ile oluşabilen reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu toksik etkiler antioksidanlar aracılığıyla engellenebildiği ya da etkisinin azaltılabildiği ifade edilmiştir (Kalender ve diğerleri, 2013). Oksidatif stres kaynaklı toksisiteye karşı ökaryot hücrelerdeki GPx, GST, SOD ve CAT'ın güçlü antioksidanlar oldukları ve bu antioksidanların ağır metal kaynaklı toksisiteye karşı hücreyi savundukları belirtilmiştir (Dixit ve diğerleri, 2012).

Yapılan başka bir çalışmada dişi sıgırlara uygulanan kurşun asetatın antioksidan aktivitelerde azalmaya yol açtığı, lipid peroksit düzeylerinde ise artış meydana getirdiği tespit edilmiştir. Kurşun asetatın aynı zamanda eritrositlerde toksik etki yarattığı, görülmüştür (Patra ve Swarup, 2000).

Kadmiyumun ratlara uygulandığı bir çalışmada, kadmiyumun beyin dokusunda toksisite meydana getirdiği belirtilmiştir. Asetilkolinesterazın inhibe olduğu, serbest radikal düzeyinde artış meydana geldiği, antioksidan aktivitesinde azalma ve ATPaz düzeyinde düşme olduğu ifade edilmiştir (Pari ve Murugavel, 2007).

Ratlara uygulanan kadmiyumun, rat beyinde biyokimyasal değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir. Kadmiyumun lipid peroksidasyonunu arttırdığı, SOD, CAT ve GST antioksidan düzeylerinde azalmaya yol açtığı aynı şekilde asetilkolinesterazın inhibe olmasına neden olarak asetilkolinin düzeyinde birikme oluşturduğu ve rat beyin dokusunda nörodejeneratif bozukluklar meydana getirdiği belirtilmiştir (Alnahdi ve Sharaf, 2019).

Glutasyon peroksidaz (GPx), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu, yapısında selenyum içeren sitozolik bir enzimdir (Akkuş, 1995). Bu tez çalışmasında kurşun ve kadmiyum uygulanan gruplardaki glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin kontrol grubundaki GPx aktivitesine göre dikkate değer biçimde azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın sebebinin GPx'in aktif merkezinde ihtiva ettiği selenyum ile, kurşun ve kadmiyumun yer değiştirmesi olabileceği düşünülmektedir (Baş, 2014). Aynı şekilde kurşun ve kadmiyumun oluşturduğu toksisite yalnızca GPx'in aktivitesini etkilememiş, diğer antioksidan enzimlerin aktivitesini de etkilediği tespit edilmiştir.

Glutasyon s-transferaz molekülde elektrofilik gruplara redükte glutasyon ekler. Bu redükte glutasyon ilavesi konjugasyon reaksiyonlarını katalizlemeye neden olur. Bu sayede asıl molekülün daha çözülebilir hale geldiği belirtilmiştir. Reaktif oksijen moleküllerinin birçoğunu daha zararsız hale getirdiği ayrıca LPO ürünlerinin ortadan kaldırılmasında doğrudan rol oynadığı gösterilmiştir (Haleagrahara ve diğerleri, 2010; Maran ve diğerleri, 2009).

Süperoksit dismutaz enzimi, reaktif oksijen türü olan süperoksit (O_2^-) radikalini, canlı sistemler için daha az zararlı bir bileşik olan hidrojen peroksit ile moleküler oksijene dönüştüren, reaktif oksijen türlerine karşı birincil savunma bariyerini meydana getiren ve aynı zamanda hücresel kısımlarda süperoksitin seviyesini kontrol eden bir antioksidan olduğu ifade edilmiştir (Adıgüzel, 2020; Akkuş, 1995). SOD'un önemli bir özelliği de fagozite edilmiş bakterilerin hücre içi yok edilmesinde doğrudan görev alır (Akkuş, 1995). Bu tez çalışmasında 28 gün boyunca kurşun ve kadmiyum uygulanan rat gruplarının beyin

dokularındaki süperoksit dismutaz aktivitesinin, kontrol grubu ratlaların beyin dokularındaki süperoksit dismutaz aktivitesine göre kayda değer bir düşüş olduğu tespit edilmiştir. Bu gruplardaki SOD aktivitesinin azalma sebebi kadmiyum ve kurşunun SOD enziminin yapısındaki iyonlar ile yer değiştirmesine bağlanabilir.

Katalaz enzimi protein yapısında olup, hayvan sistemlerinde yaygın bir halde bulunmaktadır. Toksik yapıdaki hidrojen peroksiti canlı sistemlerden uzaklaştırarak, suya ve oksijene katalizler. Hayvan hücrelerinde özellikle peroksizomlarda yaygın şekilde bulunan katalaz enzimi, ağır metallerin etkisi ile aktivitesinde düşüş olduğu ifade edilmiştir (Adıgüzel, 2020; Baş, 2014; Kalender ve diğerleri, 2013).

Bu tez çalışmasında dört haftalık süre zarfında kurşun ve kadmiyum uygulanan rat gruplarının beyin dokularındaki katalaz aktivitesinin kontrol grubu ratların beyin dokularındaki katalaz aktivitesine göre belirgin azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu azalmanın nedeni kurşun ile kadmiyum metallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonu artışına bağlanabilir.

Sesamol susam yağının ana bileşenlerinden olup, oksidatif bozulmaya karşı yüksek dirençli olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Erkan ve diğerleri, 2008). Antioksidan fonksiyonları bakımından sesamol çok etkili bir bileşiktir. Onun reaksiyonlardaki zincir kıran özelliğinden dolayı lipid peroksidasyonuna karşı çok etkili olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca mutasyonu, neoplaziyi önlediği, nöronkoruyucu gibi özellikleri olduğu ifade edilmiştir. Yapılan bir çalışmada ise Alzheimer hastalığının gelişimini engellemede yardımcı etkisi olduğu gözlenmiştir (Kuhad ve Chopra, 2008).

Bu tez çalışmasında 50 mg/kg v.a. dozunda sesamol dört haftalık zaman diliminde erkek ratlara uygulanmıştır. Çalışma kapsamında antioksidan olarak verilen sesamolün, biyokimyasal parametreler üzerinde antioksidan savunmayı güçlendirici etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kurşun ve kadmiyum uygulamasının ratların beyin dokusundaki GPx, GST, SOD ve CAT antioksidan enzimlerinin aktivitesinde kayda değer azalmalara yol açtığı, lipid peroksidasyonu göstergesi olan MDA seviyesinde ise ciddi bir artış meydana getirdiği tespit edilmiştir. Bu tez çalışmasında uygulanan sesamolün kurşun ve kadmiyum yarattığı

antioksidan inhibisyonuna karşı, toksikolik hasarı azalttığı, iyileştirici özellikleri olduğu ancak tamamen korumadığı gözlemlenmiştir. Bu veriler ışığında kurşun ve kadmiyum ağır metallerinin zararlı etkilerine karşı önlemler alınmalı, bu metallerin çevreye olan aşırı yayılımları asgari düzeylere indirilmelidir. Bu tez çalışmasına dayanarak, kurşun nitrat ve kadmiyum klorürün ratların beyin dokusunda oluşturduğu toksik etkiyi sesamolün azalttığını söylemek mümkündür. Ancak ağır metal toksisitesine karşı sesamolün koruyucu etkisinin tüm sistemlerde fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal parametreler başta olmak üzere araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdallah, G. M., El-Sayed, E. M., and Abo-Salem, O. M. (2010). Effect of lead toxicity on coenzyme Q levels in rat tissues. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 1753-1756.
- Aboul-Ela, E. I. (2002). 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.
- Adefegha, S. A., Oboh, G., Omojokun, O. S., and Adefegha, O. M., (2016). Alterations of Na⁺K⁺-ATPase, cholinergic and antioxidant enzymes activity by protocatechuic acid in cadmium-induced neurotoxicity and oxidative stress in Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 559-568.
- Adıgüzel, Ç. (2020). *Ratlarda bendiocarb'ın sebep olduğu nefrotoksisite üzerine vitamin C ve E'nin koruyucu rolü*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 27-95.
- Adıgüzel, Ç. and Kalender, Y. (2015). Lead nitrate induced toxic effects on small intestine tissues in diabetic and non-diabetic rats: role of sodium selenite. *Gazi University Journal of Science*, 28(4), 541-544.
- Adıgüzel, S. (2020). *Yüksek şiddetli ve yüksek hacimli antrenmanların antioksidan enzimleri ve performans cevapları üzerine etkisi*. Doktora Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Manisa, 9-34.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), (2012). *Public Health Statement for Cadmium*. Atlanta, United States America, 1-10.
- Ahmad, S., Yousuf, S., Ishrat, T., Khan, M. B., Bhatia, K., and Fazli, I. S, (2006). Effect of dietary sesame oil as antioxidant on brain hippocampus of rat in focal cerebral ischemia. *Life Science*, 79, 1921-1928.
- Akkuş, İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Konya: Mimoza Yayınevi, 30-65.
- Al-Attar, A. M. (2011). Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metalsinduced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18, 63-72.
- Alnahdi, H. S. (2019). Possible prophylactic effect of omega-3 fatty acids on cadmium-induced neurotoxicity in rats' brains. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 31254–31262.
- Anderson, M. B., Preslan, J. E., Jolibois, L., Bollinger, J. E., and George, W. J. (1997). Bioaccumulation of lead nitrate in Red Swamp Crayfish (*Procambarus clarkii*). *Journal of Hazardous Materials*, 54, 15-29.

- Annabi Berrahal, A., Nehdi, A., Hajjaji, N., Gharbi, N., and El-Fazâa, S. (2007). Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead. *Comptes Rendus Biologies*, 330(8), 581-588.
- Anttila, A., and Sallmen, M. (1995). Effects of parental occupational exposure to lead and other metals on spontaneous abortion. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 37, 915-921.
- Anyanwu, B. O., Orish, C. N., Ezejiofor, A. N., Nwaogazie, Ify L., and Orisakwe, O. E., (2020). Neuroprotective effect of Costus afer on low dose heavy metal mixture (lead, cadmium and mercury) induced neurotoxicity via antioxidant, anti-inflammatory activities. *Toxicology Reports*, 7, 1032-1038.
- Arıncı, K., ve Elhan A. (2014). *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Arslan, H., Hatipoğlu, H. ve Karakuş, M. (2014). Şanlıurfa yöresinde tarımı yapılan susam genotiplerinden seçilen bazı hatların ikinci ürün koşullarında verim ve verim unsurlarının belirlenmesi. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 1, 109-116.
- Bakar, C., ve Baba, A. (2009). *Metaller ve insan sağlığı: yirminci yüzyıldan bugüne ve geleceğe miras kalan çevre sağlığı sorunu*. I. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, Ürgüp. Nevşehir, 162-185.
- Balkıs, N., ve Algan, O. (2005). *Marmara Denizi yüzey sedimentlerinde metallerin birikimi ve denetleyen mekanizmalar*. İstanbul: TÜDAV Yayınları, 177-205.
- Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., Marchlewicz, M., Nocen, I., Czuprynska, K., Olszewska, M., Skotnicka, E., Jach, M., Wiszniewska, B., and Chlubek, D. (2008). The effect of melatonin supplementation on lead, calcium and magnesium distribution in the tissues of lead-exposed rats. *Polish Journal of Environmental Studies*, 17(2), 181-188.
- Baş, H. (2014). *Diyabetik ve diyabetik olmayan ratlarda kurşun nitratin nefrotoksitesisi üzerine sodyum selenitin koruyucu rolü*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 7-69.
- Bas, H., Kara, Ö., Kara, M., and Pandır, D. (2013). Protective effect of vardenafil on ischemia reperfusion injury in rat ovary. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 43, 684-689.
- Bas, L., ve Demet, Ö. (1992). Çevresel toksikoloji yönünden bazı ağır metaller. *Ekoloji Dergisi*, 5, 42-46.
- Baydar, H. (2005). Susamda (*Sesamum indicum* L.) verim, yağ, oleik ve linoleik tipi hatların tarımsal ve teknolojik özellikleri. *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 18(2), 267-272.
- Bear, M. F., Connors, B. W., and Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience exploring the brain* (fourth edition). Philadelphia: Wolters Kluwer, 1-150.

- Berger, M. (2005). Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clinical Nutrition*, 24, 172-183.
- Bernhoft Robin, A. (2013). Cadmium toxicity and treatment. *The Scientific World Journal*, article ID, 394652.
- Casalino, E., Calzaretto, G., Sblano, C., and Landriscina, C. (2002). Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology*, 179, 37-50.
- Chang, C. C., Lu, W. J., Chiang, C. W., Jayakumar, T., Ong, E. T., and Hsiao, G. (2010). Potent antiplatelet activity of sesamol in an in vitro and in vivo model: pivotal roles of cyclic AMP and p38 mitogen-activated protein kinase. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 21, 1214-1221.
- Chauhan, V., and Chauhan, A. (2006). Oxidative stress in alzheimer's disease. *Pathophysiology*, 13, 195-208.
- Chelikani, P., Fita, I., and Loewen, P. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(2), 192-208.
- Chopra, K., Tiwari, V., Arora, V., and Kuhad, A. (2010). Sesamol suppresses neuro-inflammatory cascade in experimental model of diabetic neuropathy. *The Journal of Pain*, 11, 950-957.
- Çavdar, C., Sifil, A., ve Çamsarı, T. (1997). Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi*, 3(4), 92-95.
- Çolakoglu, N., Kükner, A., Ozan, E., Kara, H., Koyutürk, L., ve Kuloglu, T. (2011). Sıçan testis dokusunda kadmiyum klorid'ün olusturduğu yapısal degisiklikler ve bu degisiklikler üzerine metallothionein'nin etkileri: Elektron mikroskopik çalışma. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 25(1), 5-9.
- Dewanjee, S., Sahu, R., Karmakar, S., and Gangopadhyay, M. (2013). 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.
- Dilek, M. E. (2013). *Sisplatin nefrotoksitesi oluşturan ratlarda sesamol etkilerinin araştırılması*. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ, 13-16.
- Dixit, A. K., Bhatnagar, D., Kumar, V., Chawla, D., Fakhruddin, K. and Bhatnagar, D. (2012). Antioxidant potential and radioprotective effect of soy isoflavone against gamma irradiation induced oxidative stres. *Journal of Functional Foods*, 4, 197-206.
- Ejaz, U. I., Xiao, E. Y., Zhen, L. H., and Qaisar, M. (2007). Assessing potential diertary toxicity of heavy metals in selected vegetables and food crops. *Journal of Zhejiang University Science B*, 8, 1-13.

- El-Gendy, K. S., Aly, N. M., Mahmoud, F. H., Kenawy, A., and El-Sebae, A. K. H., (2010). The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 215-221.
- El-Sokkary, G. H., Abdel-Rahman, G. H., and Kamel, E. S. (2005). Melatonin protects against lead induced hepatic and renal toxicity in male rats. *Toxicology*, 213, 25-33.
- Ercal, N., Gurer-Orhan, H., and Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1, 529-539.
- Erkan, N., Ayranci, G., and Ayranci, E. (2008). Antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis* L.) extract, blackseed (*Nigella sativa* L.) essential oil, carnosic acid, rosmarinic acid and sesamol. *Food Chemistry*, 110, 76-82.
- Farag, A. G. A., Elhalwagy, M. E. A., and Farid, H. E. A. (2010). Effect of ginger supplementation on developmental toxicity induced by fenitrothion insecticide and/or lead in albino rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97, 267-274.
- Florea, A., and Busselberg, D. (2006). Occurrence, use and potential toxic effects of metals and metal compounds. *Biometals*, 19, 419-427.
- Freinbichler, W., Colivicchi, M. A., Stefanini, C., Bianchi, L., Ballini, C., Misini, B., Weinberger, P., Linert, W., Varešlija, D., Tipton, K. F., and Della Corte, L. (2011). Highly reactive oxygen species: Detection, formation, and possible functions. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(12), 2067-2079.
- Friberg, L., Kjellstrom, T., Nordberg, G. (1986). *Cadmium. In: Handbook on the toxicology of metals* (Second Edition). Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 130-175.
- Fu, H., and Boffetta, P. (1995). Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data. *Occupational Environmental Medicine*, 52, 73-81.
- Garçon, G., Leleu, B., Zerimech, F., Marez, T., Haguenoer, Jm., Furon, D., and Shirali, P. (2004). Biologic markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effect of occupational exposure to lead and cadmium. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46, 1180-1186.
- Gaetani, G. F., Ferraris, A. M., Rolfo, M., Mangerini, R., and Arena, S. (1996). Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes. *Blood*, 87(4), 1595-1599.
- Gaschler, M. M. and Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419-425.

- Gencer, M., Karaca, T., Güngör, A. N. C., Hacıvelioğlu, S. Ö., Demirtaş, S., Turkon, H., Uysal, A., Korkmaz, F., Coşar, E. and Hancı, V. (2014). The protective effect of quercetin on IMA levels and apoptosis in experimental ovarian ischemia-reperfusion injury. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 177, 135-140.
- Gezen-Ak, D. (2009). *Vitamin D' nin nöron yaşamı ve nörodejenerasyon üzerine etkilerinin araştırılması*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 29-35.
- Goel, A., Dani, V., and Dhawan, D. K. (2005). Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos induced toxicity. *Chemico-Biological Interactions*, 156, 131-140.
- Goyer, R. A. (1997). Toxic and essential metal interactions. *Annual Review of Nutrition*, 17, 37-50.
- Habeebu, S., Liu, J., Liu, Y., and Klaassen, C. (2000). Metallothioneine-null mice are more susceptible than wild type mice to chronic CdCl₂-induced bone injury. *Toxicological Sciences*, 56, 211-219.
- Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione-S- transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *The Journal of Biological Chemistry*, 249, 7130-7139.
- Haleagrahara, N., Jackie, T., Chakravarthi, S., Rao, M., and Pasupathi, T. (2010). Protective effects of Etlingera elatior extract on lead acetate-induced changes in oxidative biomarkers in bone marrow of rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2688-2694.
- Han, F. X., Banin, A., Su, Y., Monts, D. I., Plodinec, M. J., Kingery, W. L., and Triplett, G. E. (2002) Industrial age anthropogenic inputs of heavy metals into the pedosphere. *Naturwissenschaften*, 89, 497-504.
- Hira, F. (2020). *Cerebrolysinin sıçanlarda cisplatinle indüklenen oksidatif beyin hasarına etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzincan, 1-10.
- Hsu, D. Z., Chien, S. P. and Li, Y. H. (2008). Sesame oil attenuates hepatic lipid peroxidation by inhibiting nitric oxide and superoxide anion generation in septic rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(2), 154-159.
- Hsu, D. Z., and Liu, M. Y. (2004). Effects of sesame oil on oxidative stress after the onset of sepsis in rats. *Shock*, 22(6), 582-585.
- Hogervorst, J., Plusquin, M., Vangronsveld, J., Nawrot, T., Cuypers, A., Van Hecke, E., Roels, H. A., Carleer, R., and Staessen, J. A. (2007). House dust as possible route of environmental exposure to cadmium and lead in the adult general population. *Environmental Research*, 103, 30-37.

- Hotta, S., Sugisawa, T., Matsui, T., Itoh, T., and Yamamura, K. (1996). Combined effects of acute lead acetate exposure and tone exposure of the guinea pig cochlea. *European Archives of Otorhinolaryngol*, 253, 488-493.
- Hu, H. (2000). Exposure to metals. *Occupational and Environmental Medicine*, 27(4), 983-996.
- Hussein, S. A., Abd-El-Maksoud, H. A., Agag, B. I. and El-Nile. M. B. (2009). *Effect of cadmium toxicity on some biochemical blood parameters and their modulation with certain natural antioxidants in rabbits*. Paper presented at the Third International Scientific Conference Faculty of Veterinary Medicine, Benha University. Egypt. 338–362.
- İlisulu, K. (1973). *Yağ bitkileri ve ıslahı*. İstanbul: Çağlayan Kitabevi, 366.
- İmamoğlu, Y. (2017). *Kısmi kalınlıkta deri grefti verici alan iyileşmesinde topikal tedavi amaçlı sesamol, kafeik asit fenetil esteri ve izotonikli pansuman materyallerinin etkinliğinin karşılaştırılması*. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon, 41-44.
- Jacklin, A., Ratledge, C., Welham, K., Bilko, D., Newton, C. J. (2003). The sesame seed oil constituent, sesamol, induces growth arrest and apoptosis of cancer and cardiovascular cells. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1010(1), 374-380.
- Jagetia, G. C., and Aruna, R. (1998). Effect of various concentrations of lead nitrate on the induction of micronuclei in mouse bone marrow. *Mutation Research*, 415, 131-137.
- Jan, K. C., Ho, C. T., and Hwang, L. S. (2008). Bioavailability and tissue distribution of sesamol in rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 7032-7037.
- Jarup L., Berglund M., and Elinder Cg. (1998). Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scand Journal of Work Environmental Health*, 24, 1-51.
- Johnson, F., and Giulivi, C. (2005). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), 340-352.
- Jomova, K., and Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2-3), 65-87.
- Joshi, R., Kumar, M. S., Satyamoorthy, K., Unnikrisnan, M. K., and Mukherjee, T. (2005). Free radical reactions and antioxidant activities of sesamol: pulse radiolytic and biochemical studies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 2696-2703.
- Kabel, A. M. (2014). Free radicals and antioxidants: role of enzymes and nutrition. *World Journal Of Nutrition And Health*, 2(3), 35-38.
- Kahvecioglu, Ö., Kartal, G., Güven, A., ve Timur, S. (2003). Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*, 136, 47-53.

- Kakkar, P., and Jaffery F. N. (2005). Biological markers for metal toxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19, 335-349.
- Kandel, E., Schwarz, J. H., and Jessell, T. M. (2000). *The Neural Basis of Cognition. Principles of Neural Science*. 4 ed. New York: McGraw-Hill, 317-381.
- Kandel, E., Schwarz, J. H., and Jessell, T. M. (2000). *The Neurobiology of Behaviour. Principles of Neural Science*. 4 ed. New York: McGraw-Hill, 5-36.
- Kang, M., Naito, M., Tsujihara, N., and Osawa, T. (1998). Sesamol inhibits lipid peroxidation in rat liver and kidney. *The Journal of Nutrition*, 128(6), 1018-1022.
- Kanimozhi, P., and Prasad, N. R. (2009). Antioxidant potential of sesamol and its role on radiation-induced DNA damage in whole-body irradiated Swiss albino mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 28, 192-197.
- Kanner, J., German, J. B., and Kinsella, J. E. (1987). Initiation of lipid peroxidation in biological systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 25(4), 317-364.
- Kanno, T., Nakamura, K., Ikai, H., Kikuchi, K., Sasaki, K., and Niwano, Y. (2012). Literature review of the role of hydroxyl radicals in chemically-induced mutagenicity and carcinogenicity for the risk assessment of a disinfection system utilizing photolysis of hydrogen peroxide. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 51(1), 9-14.
- Kanter, M., Unsal, C., Aktas, C. and Erboğa, M. (2016). Neuroprotective effect of quercetin against oxidative damage and neuronal apoptosis caused by cadmium in hippocampus. *Toxicology and Industrial Health*, 32(3), 541–550.
- Karabulut H., ve Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
- Karakaş, H. M., ve Nöroanatomi, A. B. K. (2008). Beynin genel yapısı ve işlevsel birimleri. Sirel Karakaş (ed). *Kognitif Nörobilimler*, 1, 51-103.
- Kasperczyk, A., Machnik, G., Dobrakowski, M., Sypniewski, D., Birkner, E., and Kasperczyk, S. (2012). Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead. *Toxicology*, 301, 79-84.
- Katsuta, O., Hiratsuka, H., Matsumoto, J., Iwata, H., Toyota, N., Tsuchitani, M., Umemura, T., and Marumo, F. (1994). Cadmium-induced osteomalacic and osteopetrotic lesions in ovariectomized rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 126(1), 58-68.
- Kawamura, T. and Muraoka, I. (2018). Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*, 7(119), 1-19.
- Kayhan, F. E., Muslu, M. N., ve Koç, N. D. (2009). Bazı ağır metallerin sucul organizmalar üzerinde yarattığı stres ve biyolojik yanıtlar. *Journal of Fisheries Sciences*, 2(3), 153-162.

- Kehrer, J. P., and Klotz, L. O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for health. *Critical Reviews in Toxicology*, 45(9), 765–798.
- Khotimchenko, M., Sergushchenko, I., and Khotimchenko, Y. (2004). The effects of low esterified pectin on lead-induced thyroid injury in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 17, 67-71.
- Kısadere, İ. (2016). *Akkut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetin'in bazı kan parametreleri ile antioksidan sistem üzerine etkisi*. Doktora tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 1-23.
- Kim, C. Y., Lee, M. J., Lee, S. M., Lee, W. C., and Kim, J. S. (1998). Effect of melatonin on cadmium-induced hepatotoxicity in male sprague-dawley rats. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 186(3), 205-213.
- Koivula, M. J., and Eeva, T. (2010). Metal-related oxidative stress in birds. *Environmental Pollution*, 158(7), 2359-2370.
- Koyu, A., Gökçimen, A., Özgüner, F., Bayram, D. S., and Kocak, A. (2006). Evaluation of the effects of cadmium on rat liver. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 284, 81-85.
- Krishnakumar, N., Milton Prabu, S. and Sulfikkarali. N. K. (2012). Quercetin protects against cadmium-induced biochemical and structural changes in rat liver revealed by FT-IR spectroscopy. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2(3), 179-85.
- Kuhad, A., Sachdeva, A. K., and Chopra, K. (2009). Attenuation of renoinflammatory cascade in experimental model of diabetic nephropathy by sesamol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 6123-6128.
- Kuhad, A., and Chopra, K. (2008). Effect of sesamol on diabetes-associated cognitive decline in rats. *Experimental Brain Research*, 185, 411-420.
- Kurtkaya, Z. (2018). *Türkiye’ de tescilli bazı susam tohumu çeşitlerinin lignan, tokoferol, yağ asidi bileşimleri ve antioksidan aktivitelerinin kıyaslanması*. Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 6-41.
- Lakshmi, B. V. S., Sudhakar, M., and Aparna, M. (2013). Protective potential of black grapes against lead induced oxidative stress in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35, 361-368.
- Lanphear, B. P., Matte, T. D., and Rogers, J. (1998). The contribution of lead contaminated house dust and residential soil to children’s blood lead levels. A pooled analysis of 12 epidemiologic studies. *Environmental Research*, 79, 51-68.
- Levin, S. M., and Goldberg, M. (2000). Clinical evaluation and management of leadexposed construction workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 37, 23-43.

- Li, Q., Hu, X., Bai, Y., Alattar, M., Ma, D., Cao, Y., Hao, Y., Wang, L., and Jiang, C. (2013). The oxidative damage and inflammatory response induced by lead sulfide nanoparticles in rat lung. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 213-217.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., and Aran, L.. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772.
- Lobo, V. A., Patil, A., Phatak, A, and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126.
- Lubos, E., Loscalzo, J. and Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants Redox Signaling*, 15(7), 1957–1997.
- Manna P., Sinha, M., and Sil, P. C. (2008). Amelioration of cadmium-induced cardiac impairment by taurine. *Chemico-Biological Interactions*, 174, 88-97.
- Mansour, S. A., and Mossa, A. H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and protective effect of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, 34-39.
- Maran, E., Fernandes, M., Barbieri, P., Font, G. and Ruiz, M. J. (2009). Effect of four carbamate compounds on antioxidant parameters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72, 922-930.
- Marklund, S., and Marklund, G. (1974). 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.
- Mendez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Fernández-Valverde, F., Sánchez-García, A., and Rios, C. (2011). Histochemical changes in muscle of rats exposed subchronically to low doses of heavy metals. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32, 107-112.
- Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15(1-2), 91-96.
- Moniuszko-Jakoniuk, J., Jurczuk, M., and Brzóska, M. M. (2007). Evaluation of glutathione related enzyme activities in the liver and kidney of rats exposed to lead and ethanol. *Pharmacological Reports*, 59(1), 217-225.
- Mori, K., Yoshida, K., Hoshikawa, S., Ito, S., Yoshida, M., Satoh, M., and Watanabe, C. (2006). Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates. *Toxicology*, 228, 77-84.
- Mueller, P. (1993). Detecting the effects of cadmium toxicity. *Clinical Chemistry*, 39, 743-45.

- Nadeem, S., Saifullah, Malhi, S. S., Zia, M. H., Naeem, A., Bibi, S. and Farid. G. (2010). Role of mineral nutrition in minimizing cadmium accumulation by plants. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90, 925-937.
- Namiki, M. (2007). Nutraceutical functions of sesame: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47, 691-673.
- Newairy, A. A., and Abdou, H. M. (2009). Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 813-818.
- Niki, E. (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radical Biology & Medicine*, 49(4), 503-515.
- Ning, T., and Zi, Q. (2003). Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *International Journal of Occupational Medicine & Environmental Health*, 16(4), 356-361.
- Noguchi, N., Watanabe, A, and Shi, H. (2000). Diverse functions of antioxidants. *Free Radical Research*, 33(6), 809-817.
- Nordberg, G. F., Goyer, R. A., and Clarkson, T. W. (1985). Impact of effects of acid precipitation on toxicity of metals. *Environmental Health Perspectives*, 63, 169-180.
- Nordberg, G. F, and Kjellström. T. (1979). Metabolic model for cadmium in man. *Environmental Health Perspectives*, 28, 211–217.
- Nordberg, G. F. (2009). Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 192-200.
- Ognjanovic, B. I., Markovic, S. D., Ethordevic, N. Z., Trbojevic, I. S., Stajn, A. S., and Saicic, Z. S. (2010). 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.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Ozbek, E. (2012). Induction of oxidative stress in kidney. *International Journal of Nephrology* Article ID 465897.
- Öğüt, S., ve Atay, E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2), 68-74.
- Pacini, S., Maria, G. F., Stefano, M., Gabriele, M., Jacopo, J. V. B., Massimo, G. and Marco R. (2012). Could cadmium be responsible for some of the neurological signs and symptoms of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Medical Hypotheses*, 79(3), 403-437.

- Paglia, D. E. and Valentine, W. N. (1987). Studies on the quantative and qualitative characterization of glutathione peroxidase. *Journal Laboratory Medicine*, 70, 158-165.
- Pagliara, P., Carla, E. C., Caforio, S., Chionna, A., Massa, S., Abbro, L., and Dini, L. (2003). Kupffer cells promote lead nitrate-induced hepatocyte apoptosis via oxidative stress. *Comparative Hepatology*, 2, 1-13.
- Pan, T., Wang, P., Al-Suwayeh, S.A., Chen, C., and Fang, Y. (2010). Skin toxicology of lead species evaluated by their permeability and proteomic profiles: A comparison of organic and inorganic lead. *Toxicology Letters*, 197, 19-28.
- Pancar, Z. (2020). *Sıçanlarda enerji içeceği uygulaması ile treadmill egzersizinin angptl8, elabela, serbest radikaller, antioksidan ve lipit metabolizması üzerine etkisi*. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 19-29.
- Papanikolaou, N., Hatzidaki E., and Belivanis, S. (2005). Lead toxicity update. A brief review. *Medical Science Monitor*, 11, 329-336.
- Pari, L. and Murugavel, P. (2007). Diallyl tetrasulfide improves cadmium induced alterations of acetylcholinesterase, ATPase and oxidative stress in brain of rats. *Toxicology*, 234, 44-50.
- Park, M. S., Cho, E. J., Lee, S. K., Lee, E. J., Lee, D. S., Lee, K. H., Jeon, B. H. (2010). Korean red ginseng protects oxidative injury caused by lead poisoning. *Journal of Ginseng Research*, 34(2), 132-137.
- Patestas, M. A., Gartner, L. P. A. (2006). *Textbook of Neuroanatomy*. Oxford: Blackwell Publishing, 78.
- Patra, R. C., and Swarup, D. (2000). Effect of lead on erythrocytic antioxidant defence, lipid peroxide level and thiol groups in calves. *Research in Veterinary Science*, 68, 71-74.
- Patrick, L. (2006). Lead toxicity, a review of the literature, part I: Exposure, evaluation and treatment. *Alternative Medicine Review*, 11(1), 2-22.
- Pope, A., and Rall, D. P. (1995). *Environmental medicine. Integrating a missing element into medical education*. Washington DC: National Academy Press, 230-231.
- Possamai, F. P., Fortunato, J. J., Feier, G., Agostinho, F. R., Quevedo, J., Filho, D. W., and Dal-Pizzol, F. (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23, 198-204.
- Prasanthi, R. P. J., Devi, C. B., Basha, D. C., Reddy, N. S., and Reddy, G. R. (2010). Calcium and zinc supplementation protects lead (Pb)-induced perturbations in antioxidantenzymes and lipid peroxidation in developing mouse brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 28, 161-167.

- Rao, M. V., and Sharma, P. S. N. (2001). Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice. *Reproductive Toxicology*, 15, 705-712.
- Rojas-Lopez M., Santos-Burgoa, C., and Rios, C. (1994). Use of lead-glazed ceramics is the main factor associated to high lead in blood levels in two Mexican rural communities. *Journal of Toxicology Environmental Health*, 42, 45-52.
- Shabani, A., and Rabbani, A. (2000). Lead nitrate induced apoptosis in alveolar macrophages from rat lung. *Toxicology*, 149, 109-114.
- Sarkar, S., Yadav, P., and Bhatnagar, D. (1998). Lipid peroxidative damage on cadmium exposure and alterations in antioxidant system in rat erythrocytes: a study with relation to time. *Biometals*, 11, 153-157.
- Sarwar, N., Saifullah, Sukhdev S. M., Zia, M. H., Naeem, A., Bibi, S. and Farid. G. (2010). Role of mineral nutrition in minimizing cadmium accumulation by plants. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90, 925-937.
- Satarug, S., Haswell-Elkins, M. R. and Moore, M. R. (2000). Safe levels of cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 84(6), 791-802.
- Shenoy, R. R., Sudheendra, A. T., Nayak, P. G., Paul, P., Kutty, N. G., and Rao, C. M. (2011). Normal and delayed wound healing is improved by sesamol, an active constituent of *Sesamum indicum* in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 608-612.
- Schwartz, G. G., and Reis, I. M. (2000). Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 9(2), 139-145.
- Sharma, V., Sharma, A., and Kansal, L. (2010). The effect of oral administration of *Allium sativum* extracts on lead nitrate induced toxicity in male mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 928-936.
- Shenoy, R. R., Sudheendra, A. T., Nayak, P. G., Paul, P., Kutty, N. G., and Rao, C. M. (2011). Normal and delayed wound healing is improved by sesamol, an active constituent of *Sesamum indicum* in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 608-612.
- Shinde, A., Ganu, J, and Naik, P. (2012). Effect of free radicals and antioxidants on oxidative stress: A review. *Journal of Dental and Allied Sciences*, 1(2), 63-66.
- Soisungwan, S., and Moore, M. M. (2004). Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environmental Health Perspectives*, 112(10), 1099-1103.
- Speakman, J. R, and Selman, C. (2011). The free-radical damage theory: Accumulating evidence against a simple link of oxidative stress to ageing and lifespan. *Bioessays*, 33(4), 255-259.

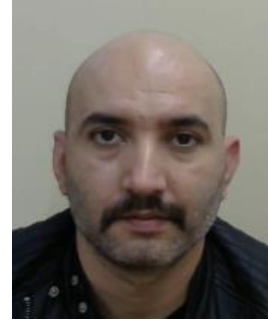
- Sultana, R., Perluigi, M., and Butterfield, D. A. (2013). Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: A redox proteomics view into the alzheimer disease brain. *Free Radic Biology and Medicine*, 62, 157–169.
- Taner, D. (2013). *Fonksiyonel nöroanatomi*. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı ve İletişim Yayınları, 45.
- Thevenod, F. (2003). Nephrotoxicity and the proximal tubule insights from cadmium. *Nephron Physiology*, 93, 87-93.
- Travis, C. C., and Haddock, A. G. (1980). Interpretation of the observed agedependency of cadmium body burdens in man. *Environmental Research*, 22(1), 46-60.
- Tozkoparan, B. and Aytaç, S. P. (2007). Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon s-transferazlar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 27(2), 139-164.
- Türk, H. C., ve Osma, E. (2020). Ankara'nın farklı bölgelerinden toplanan (*Pinus nigra* Arnold)'da ağır metal birikiminin araştırılması. *Erzincan Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(2), 557-567.
- Udenzi, U. K and Tchounwou, P. B. (2014). Dual effect of oxidative stress on leukemia cancer induction and treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 33(106), 1-15.
- Yoshida, H., and Takagi, S. (1997). Effects of seed roasting temperature and time on quality Characteristics of sesame [*Sesamum indicum*] oil. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 75, 19-26.
- Verougstraete, V., Lison, D., and Hotz, P. (2003). Cadmium lung and prostate cancer; a systematic review of recent epidemiological data. *Journal of Toxicology and Environmental Health B Critical Review*, 6, 227-255.
- Villeda-Hernandez, J., Barroso-Moguel, R., Mendez-Armenta, M., Nava-Ruiz, C., Huerta-Romero, R., and Rios, C. (2001). Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. *Brain Research Bulletin*, 55(2), 247-251.
- Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 504-560.
- Waisberg, M., Joseph, P., Hale, B., and Beyersmann, D. (2003). Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, 192, 95-117.
- Wang, L., Lin, S., Li, Z., Yang, D., and Wang, Z. (2013). Protective effects of puerarin on experimental chronic lead nephrotoxicity in immature female rats. *Human & Experimental Toxicology*, 32(2), 172-185.
- World Health Organization (WHO), (2010). *Exposure to cadmium: A major public health concern*. World Health Organization, 3–6.

- World Health Organisation (WHO), (2007). *Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution. Joint WHO I convention task force on health aspects of air pollution*. World Health Organization, 2-144.
- World Health Organization (WHO), (1995). *Environmental health criteria 165. Inorganic lead. International programme on chemical safety (IPCS)*. World Health Organisation, 2-20.
- Wittman, R., and Hu, H. (2002). Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. *Environmetal Health Perspectives*, 110, 1261-1266.
- Wittmers, L. E., Jr., Aufderheide, A. C., and Wallgren, J. (1988). Lead in bone. IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Archives of Environmental Occupational Health*, 43, 381-391.
- Yamano, T., Shimizu, M., and Noda, T. (1998). Comparative effects of repeated administration of cadmium on kidney, spleen, thymus and bone marrow in 2, 4, and 8 month-old male wistar rats. *Toxicological Science*, 46, 392-402.
- Yamashita, K., Kawagoe, Y., Nohara, M., Namiki, M., Osawa, T. and Kawakishi, S. (1990). Effects of sesame in the senescence-accelerated mouse. *Eiyo Shokuryou Gakkaishi*, 43, 445-449.
- Yin, S., Tang, M., Su, L., Chen, L., Hu, P., Wang, H., Wang, M., and Ruan, D. (2008). Effects of epigallocatechin-3-gallate on lead-induced oxidative damage. *Toxicology*, 249, 45-54.
- Young, I. S., and Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54, 176-186.
- Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International Journal of Health Sciences and Research*, 12(3), 88–93.
- Zhang, R., Lu, H., Tian, S., Yin, J., Chen, Q., Ma, L., Cui, S., and Niu, Y. (2010). Protective effects of pre-germinated brown rice diet on low levels of Pb-induced learning and memory deficits in developing rat. *Chemico Biological Interactions*, 184(3), 484-491.
- Zhao, H., Liu, J., Pan, S., Sun, Y., and Li, Q. (2013). SOD mRNA and MDA expression in rectus femoris muscle of rats with different eccentric exercise programs and time points. *PLOS One*. 8(9), 1-9.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Bostancı, Burak
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 19.05.1986, Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (532) 057 53 47
 e-mail : bosburak.1905@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi / Biyoloji	2010
Lise	Kanuni Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013-2020	ASKİ Genel Müdürlüğü	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Bostancı, B. ve Kalender, Y. (2020, 1-3 Eylül). *Toxic effect of lead and cadmium on rat brain tissue and protective role of sesamol*. Agbiol Proceedings of II. International Agricultural, Biological & Life Science Conference E- Agbiol, Edirne.

Hobiler

Futbol, Sinema, Kitap okuma



GAZİ GELECEKTİR..