T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT KADMİYUM TOKSİKASYONU OLUŞTURULAN RATLARDA QUERCETİNİN BAZI KAN PARAMETRELERİ İLE ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

İhsan KISADERE

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

KONYA-2016

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT KADMİYUM TOKSİKASYONU OLUŞTURULAN RATLARDA QUERCETİNİN BAZI KAN PARAMETRELERİ İLE ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

İhsan KISADERE

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafında 15202019 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2016

ÖNSÖZ

Endüstrinin hızlı gelişimi, kimyasal madde üretim ve tüketiminin fazlalığı, işletmelerde arıtmaya önem verilmemesi, çevre kirliliğinin artmasına neden olmaktadır. Çevre kirleticilerinden sayılan, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden en önemli toksik ağır metaller arasında kurşun, civa, kadmiyum ve arsenik sayılmaktadır. Kadmiyum çevrede hemen hemen her yerde bulunabilen, hayvan ve insan dokularında birikim yapabilen çevre kirletici endüstriyel bir yan üründür. İnsanların kadmiyuma maruz kalmasındaki temel kaynakları metal endüstrisi, pil üretimi, yiyecek ve suların kontamine olması, kirli hava ya da tütün inhalasyonu gibi nedenler oluşturmaktadır. Kadmiyum hücrelerde proteinlerin –SH gruplarına bağlanmaktadır ve birçok metabolik süreci etkilemekle beraber özellikle enerji metabolizması ve membran transport-protein sentezi üzerine etki gösterir. Kadmiyum toksikasyonunda hedef doku ve organlar karaciğer, böbrek, akciğer, beyin, testis, sindirim kanalı, kemik ve kandır. Kadmiyum toksikasyonundan etkilenen en önemli hedef organ ise karaciğerdir. Kadmiyumun toksik etkilerine dair araştırmalar daha çok nefrotoksisite üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak, kadmiyum böbreklerden sonra en yüksek konsantrasyonda karaciğerde birikim gösterdiğinden, hepatotoksik etkilerinin belirlenmesi de oldukça önemlidir. Kadmiyumun karaciğerden emilimi fazladır ve diğer organlara kademeli olarak dağılımı da karaciğerden sağlanmaktadır.

Geleneksel tıpta, son yirmi yılda flavonoidlere karşı ilgi artmış, gerçekleştirilen geniş çaplı araştırmalar sonucu, flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. Doğal flavonoid polifenolik maddelerin ana gruplarından biri olan quercetin antioksidan, antikansirojenik, antianjiojenik ve anti-inflammatuar aktiviteye sahip bir bileşiktir. Suda çok küçük miktarlarda çözülebilen bioflavonoidler sınıfına ait Quercetin, 3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon olarak adlandırılır. Flavonoidlerin flavon grubundadır. Kırmızı şarap, greyfurt, soğan, elma, siyah çay ve az miktarlarda yapraklı yeşil sebzelerde ve fasulyede bulunur. Quercetin, çok güçlü bir antioksidan olup kolesterolü düşürmekte, kalp hastalıkları ve akciğer kanseri riskini azaltmaktadır. Son zamanlarda quercetin ile ilgili yapılan literatür taramalarında da bu özellikleri belirginleşmiştir. Buradan hareketle akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetin uygulamasının

antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine etkisinin araştırılmasının amaçlandığı bu çalışma alanındaki diğer çalışmalara destek olması bakımından önemlidir.

"Akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetin'in bazı kan parametreleri ile antioksidan sistem üzerine etkisi" adlı doktora tez çalışmasında; başta doktora danışmanım Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ'e, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zafer DURGUN'a, çalışmalarım boyunca her zaman destek veren ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Ercan KESKİN'e, laboratuar çalışmalarında emeği geçen Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerine, Doç.Dr. Ertan Oruç'a, ayrıca tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ'e ve manevi desteklerini esirgemeyen eşim Elena KISADERE'ye, maddi olarak destek sağlayan S.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR v

1.GİRİŞ 1

1.1. Kadmiyum'un Yapısı ve Özellikleri 3

1.1.1. Kadmiyum (Cd) Kaynakları ve Maruz kalma yolları 4

1.1.2. Kadmiyum'un emilimi ve vücuttaki dağılımı 4

1.1.3. Kadmiyum Toksisitesi (Toksikasyonu) 7

1.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres 15

1.2.1. Serbest Radikaller 15

1.2.2. Oksidatif Stres 15

1.2.3. Oksidatif Stres ve Hastalık İlişkileri 16

1.3. Antioksidanlar 17

1.3.1. Enzimatik antioksidanlar 17

1.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar 18

1.4. Flavonoidler 22

1.4.1. Quercetin 22

1.4.2. Quercetin'in Etkileri 23

2. GEREÇ VE YÖNTEM 29

2.1. Gereç 29

2.2. Yöntem 29

2.3. Plazma Biyokimyasal Parametrelerin Belirlenmesi 30

2.4. Serum Antioksidan Düzeylerinin Belirlenmesi 30

2.5. İstatistiksel Analizler 30

3. BULGULAR 31

4. TARTIŞMA 37

5. SONUÇ VE ÖNERİLER 43

6. KAYNAKLAR 45

7. EKLER 64

8. ÖZGEÇMİŞ 65

SİMGELER VE KISALTMALAR

$^1O_2$: Tekli Oksijen

ALA: Alfa-linolenik asit

ALP: Alkalin Fosfataz

ALT: Alanin Amino Transferaz

AST: Aspartat Amino Transferaz

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BUN: Kan Üre Nitrojen

Ca^{++} : Kalsiyum

CAT: Katalaz

Cd : Kadmiyum

Cd S : Kadmiyum Sülfit

$CdCl_2$: Kadmiyum Klorür

$CdSO_4$: Kadmiyum Sülfat

DHA: Dokosaheksaenoik asit

DMPS : 2,3 Dimercapto -1- Propan Sülfonik Asit

DMSA : Dimerkapto Süksinik Asit

DMT1 : Divalan Metal Taşıyıcı Protein

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

EPA: Eikosapentaenoik asit

FGF-23 : Fibroblast Büyüme Faktörü

GGT : Gama Glutamil Transpeptidaz

GP_X : Glutatyon Peroksidaz

GR_X : Glutatyon Redüktaz

GSH : Glutatyon

GSSG : Okside Glutatyon

H_2O : Su

H_2O_2 : Hidrojen Peroksit

HDL : Yüksek Molekül Ağırlıklı Lipoprotein

Hg : Civa

hZTL1 : Çinko ile Regüle Edilmiş Çinko Transporter

IARC : International Agency for Research on Cancer

IFN-Gama : İnterferon Gama

IL-1 Beta : İnterlöykin -1 Beta

IL-10 : İnterlöykin- 10

IL-6 : İnterlöykin- 6

İp: İntraperitonal

LDL: Düşük Molekül Ağırlıklı Lipoprotein

LPO: Lipid Peroksidasyon

MC3T3: Osteoblast

MDA: Malondialdehit

MT: Metallothionein

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NO: Nitrik Oksit

Nrf2: Eritroid – 2 Faktör ile İlişkili Faktör -2

$O2^-$: Süperoksit Anyonu

O2: Oksijen

OATP (1,2,4): Organik Taşıyıcı

OH^- : Hidroksi

PC: Protein Karbonil

Q : Quercetin

RO- : Alkoksi

ROO- : Peroksi

ROS: Reaktif Oksijenler

Sc : Subkutan

SOD: Süperoksit Dismutaz

T3: Triiyodotronin

T4: Troksin

TNF Alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa

TSH: Troid stimüle edici hormon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

Zn: Çinko

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetinin bazı kan parametreleri ile antioksidan sistem üzerine etkisi

İhsan KISADERE

Fizyoloji Ana Bilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA – 2016

Bu çalışmada akut kadmiyum toksikasyonuna maruz kalan ratlarda quercetinin bazı kan parametreleri ile antioksidan sistem üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda canlı ağırlıkları birbirine yakın olarak seçilmiş 30 adet yetişkin erkek "Wistar- Albino" rat kullanıldı. Çalışmada kullanılan hayvanlar Kontrol grubu (K), Kadmiyum grubu (Cd), Quercetin grubu (Q) ve Kadmiyum + Quercetin grubu (CdQ) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Denemede kullanılan hayvanlar deneme periyodu süresince standart sıçan yemi ile adlibitum olarak beslendi. Kontrol grubunda yer alan ratlarda herhangi bir uygulama yapılmadı. Cd grubunda yer alan ratlara 3 gün boyunca 4 mg/kg/canlı ağırlık/gün dozunda kadmiyum klorür ($CdCl_{2)}$ subkutan olarak uygulanırken, Q ve CdQ grubundaki ratlara ise 50 mg/kg/canlı ağırlık/gün dozunda quercetin intraperitonal olarak yine 3 gün boyunca enjekte edildi.

Deneme sonunda deneme gruplarındaki deneklerden alınan kan örneklerinden elde edilen serum ve plazma örneklerinde SOD, MDA, GSH, katalaz, ALT, AST, GGT, total protein ve albümin düzeyleri belirlendi. Akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan gruptaki ratlarda belirlenen ve oksidatif hasarın en önemli göstergelerinden birisi olan MDA düzeyinin diğer üç gruba göre istatistiki olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Quercetin uygulanan grupta (Q) elde edilen MDA düzeyinin kontrol grubu ile benzer olduğu gözlenirken, kadmiyum toksikasyonun negatif etkilerine karşı quercetin uygulanan CdQ grubundan da elde edilen MDA düzeyinin ise K ve Q gruplarından elde edilen veriler ile benzer olmasına karşın Cd grubuna göre önemli düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.05$). Yine araştırmada vücutta meydana gelen oksidatif hasara kaşı koruyucu etkinliği bilinen antioksidanlardan SOD, GSH ve katalaz enzim düzeyleri Cd grubunda, diğer üç gruba göre önemli oranda ($p<0.05$) azaldığı tespit edildi. Q ve Cd+Q gruplarında ise bu değerler kontrol grubu ile benzer iken Cd+Q grubundaki değerler, Cd grubuna göre artma eğilimindeydi. Araştırmada ölçülen plazma total protein ve albümin düzeyleri değerlendirildiğinde Cd grubundan elde edilen verilerin diğer üç grupla (K, Q ve Cd+Q) kıyaslandığında önemli bir azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). Bu parametreler açısından K, Q ve Cd+Q gruplarına ait verilerin ise birbirine benzer olduğu gözlendi. Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmede önemli göstergeler olarak bilinen ALT, AST ve GGT enzim düzeylerinin Cd grubunda K ve Q gruplarına göre önemli düzeyde arttığı ($p<0.05$) tespit edildi. Cd+Q grubundan elde edilen değerlerin ise Cd grubuna göre önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Ancak bu değer K ve Q grubuna göre oldukça yüksek seviyedeydi ($p<0.05$).

Sonuç olarak, akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulmuş ratlarda quercetinin koruyucu etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, kadmiyum etkisiyle antioksidan sistem ve bazı biyokimyasal parametrelerde ortaya çıkan negatif sonuçların, quercetin uygulamasına bağlı olarak normal seviyelere yaklaştığı belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Antioksidanlar; Kadmiyum; Kan parametreleri; Quercetin

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

The Effects of Quercetin on Antioxidant System and Some Blood Parameters at Acut Cadmium Toxicity of Rats

İhsan KISADERE

Department of Physiology

PhD THESIS / KONYA – 2016

It was aimed to determine the effects of quercetin on antioxidant system and some blood parameters in rats exposed to acute cadmium toxicity.

For this aim, 30 adult male "Wistar-Albino" rats, whose weights were similar to each other, were used. Experimental animals were divided into four groups as Control (C), Cadmium (Cd), Quercetin (Q) and Cadmium+Quercetin (Cd+Q). All experimental animals were fed with standart rat food ad libitum during test. There was no application was done on control group. Cadmium chloride ($CdCl_{2)}$ was subcutanly injected (4 mg/kg/day) to Cd and Cd+Q groups for 3 days. At the same time, Quercetin (50 mg/kg/day) was also injected intraperitoneally to Q and Cd+Q groups for 3 days.

At the and of the study, the levels of serum and plasma SOD, MDA, GSH, katalaz, ALT, AST, GGT, total protein and albumin was determined. Serum MDA levels which were indicator of oxidative stress was found very higher in Cd group than the other groups in statistic ($p<0.05$).

Serum MDA levels were determined similar in both Q and C groups. Besides, in Cd+Q group which quercetin had been used for the reduce the negative effects of cadmium, serum MDA levels were found lower than Cd group ($p<0.05$). Serum SOD, GSH and catalase which are known as a protector aganist oxidative stress, were determined significantly lower in Cd group than the other groups in statistic ($p<0.05$). Although, serum antioxidant levels were similar in the groups of C and Q, these values was in increasing trend in Q+Cd group when compared to Cd group. When Albumine and Total protein levels were determined similar in C, Q and Cd+Q groups, it was found the lowest in Cd group ($p<0.05$). ALT, AST and GGT enzyme levels which is indicative factors for liver disfunctions were higher in Cd group than C and Q groups ($p<0.05$). On the other hand, these enzyme levels were revealed higher in Q+Cd group when compared Cd group. Besides, serum GGT levels in Cd+Q groups were found similar to C and Q groups.

In conclusion, it is determined that negatively affected antioxidant system and some biological parameters in rats because of cadmium adminstration, were ameliorated with quercetin treatment.

Key Words : Antioxidants; Blood parameters; Cadmium; Quercetin

1.GİRİŞ

Endüstrinin hızlı gelişimi, kimyasal madde üretim ve tüketiminin fazlalığı, işletmelerde arıtmaya önem verilmemesi, çevre kirliliğinin artmasına neden olmaktadır. Son yıllarda toksik ve ağır metallerin tarımsal alanlarda oldukça fazla miktarlarda kullanımı, bunların kimyasal ve endüstriyel faaliyetler esnasında ortaya çıkışı ile çevre kirliliği birçok bölgede bariz olup; genel olarak canlılar için tehdit edici boyutlara ulaşmıştır (WHO2010). En önemli çevre kirleticilerinden sayılan, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden önemli toksik ağır metaller arasında kurşun, civa, kadmiyum ve arsenik sayılmaktadır. Özellikle kadmiyum çevrede hemen hemen her yerde bulunabilen, çevre kirletici endüstriyel bir yan üründür. Kadmiyum (Cd), hayvan ve insan dokularında birikim yaparak önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Metal endüstrisi, pil üretimi, kontamine gıda ve sular, kirli hava yada tütün inhalasyonu ile insanlar kadmiyuma maruz kalmaktadırlar (Kanter ve ark 2013).

Başta karaciğer olmak üzere böbrek, akciğer, duodenum, pankreas, kemik, beyin ve testis dokularında birikerek hasara yol açan kadmiyum (Gerhardsson ve ark 2002; Satarug ve ark 2003; Kocak ve Akcıl 2006; Karabulut-Bulan ve ark 2008),International Agency for Research on Cancer (IARC) tarafından 1. sınıf karsinojen olarak tanımlamıştır (Guner ve ark 2012).

Kadmiyumun organlarda oksidatif stres oluşturarak doku hasarına sebep olduğu bildirilmektedir. Proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanarak yapısal bozukluğa neden olan kadmiyumun, hücredeki glutatyon tüketimini önemli derecede artırdığı gözlemlenmiştir. Kadmiyum toksikasyonu sonucu,

a)DNA (Deoksiribo-nükleik asit) ekspresyonunda epigenetik değişikliklere,

b) hücre metabolizmasının inhibisyonu ve

c) özellikle böbrek tubüllerinin proksimal S-1segmentindeki taşıyıcı yolların yapısında bozulmalar meydana gelmektedir (Bernhoft 2013).

Yapılan bazı araştırmalarda kadmiyum toksikasyonu sonucu oluşan olumsuz etkilerden antioksidanlar aracılığıyla korunulabileceği bildirilmektedir (Karabulut-Bulan ve ark 2004; El-Boshy ve ark 2014). Son yıllarda özellikle flavonoidler

üzerinde yapılan araştırmalarda, flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktiviteleri ortaya konmuş ve en önemli biyolojik özelliği olarak antioksidatif etkileri gösterilmiştir. Oksijen radikalleri ve lipit peroksidasyonunun kalp damar hastalıkları ve kanser gibi hastalıkların en önemli etkenleri olduğu bildirilmektedir. Flavonoidlerin birçoğunun lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin ve lipid peroksit radikallerinin oluşumunu engellediği tespit edilmiştir. Flavonoidlerin bunların dışında metal iyonlarını bağlayarak lipitlerin oksidasyonunu önleyebildiği ve serbest radikallerin oluşumunda görev yapan enzim sistemlerini inhibe edebildiği belirlenmiştir (Pourmorad ve ark 2006, Fang ve ark 2007).

Bioflavonoidler sınıfında yer alan quercetin, antioksidan özelliği olan bir bitki pigmentidir. Aynı zamanda metal bağlayıcı özelliği de bulunmaktadır. Greyfurt, soğan, elma, siyah çay ve az miktarlarda yapraklı yeşil sebzelerde ve fasulyede bulunur (Ergüzel 2006). Kadmiyuma bağlı olarak, vücudun çeşitli doku ve organlarında meydana gelen oksidatif stres ve dejeneratif bozuklukları gidermek amacıyla quercetin uygulamaları oldukça yaygınlaşmıştır (Krishnakumar ve ark 2012). Quercetin uygulamasının antioksidan enzim düzeylerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, üç hafta süreyle quercetin verilen ratlarda oksidatif hasarın azaldığı, SOD düzeyinin arttığı bildirilmektedir (Abd El-Gawad ve Khalifa 2001; Hu ve ark 2009). Yine Bando ve ark (2007) ratlarda kadmiyum toksikasyonu oluşturduktan sonra quercetin alımının SOD ve GSH enzim aktivilerini belirgin bir şekilde arttırdığını bildirirlerken, Kanter ve ark (2016) da yapmış oldukları çalışmada kadmiyuma bağlı olarak hipokampüste meydana gelen nöronal apoptozis ve oksidatif hasarı incelemiş ve quercetinin kadmiyum ile beraber uygulanmasının ardından malondialdehit (MDA) ve protein karbonil (PC) miktarlarını önemli derecede azaldığını, hipokampüsteki süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) seviyelerinde ise artış olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kadmiyumun üretimi ve kullanımı arttıkça canlıların kadmiyumun toksik etkisine maruz kalma insidansı artmaktadır (Karbownik ve ark 2001). Çoğu metallerde olduğu gibi kadmiyum için de esas hedef organ karaciğer olmasına rağmen, böbrek, akciğer, duodenum, pankreas, kemik ve testis dokularında birikip, sitolojik ve histolojik hasara sebep olduğu çeşitli araştırıcılar tarafından bildirilmiştir.Deneysel ve çevresel olarak kadmiyuma maruz kalmada testiste atrofi,

renal fonksiyon kaybı, hepatik hasar, solunum ve sindirim sistemi bozuklukları ve anemi gibi ciddi rahatsızlıklar oluştuğu bildirimler arasındadır. Bunun yanı sıra çeşitli hücreler üzerindeki toksik etkisi ise nukleus membranında ve mitokondri kristalarında hasar, kromatin yoğunlaşması ve sonunda hücre ölümüdür (Schwartz ve Reis 2000; Gencer ve ark 2014).

Bu bilgiler doğrultusunda, bu araştırmada akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetin uygulamasının bazı kan parametreleri ile antioksidan sistem üzerine koruyucu etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1.Kadmiyum'un Yapısı ve Özellikleri

Son yıllarda toksik ve ağır metallerin tarımsal alanlarda oldukça fazla miktarlarda kullanımı, bunların kimyasal ve endüstriyel faaliyetler esnasında ortaya çıkışı ile çevre kirliliği birçok bölgede bariz olup; genel olarak canlı organizmalar için tehdit edici boyutlara ulaşmıştır. Özellikle kadmiyum gibi toksik elementlerin, içme suları veya bu ağır metal ile kontamine besinlerin tüketilmesi sonucu hayvan ve insanlarda önemli sağlık sorunları oluşturduğu bildirilmektedir (Schwartz ve Reis 2000). Endüstriyel ve çevresel kirleticilerin en önemlilerinden birisi olarak karşımıza çıkan kadmiyum esansiyel olmayan, toksik , ağır metallerden biridir. The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) kadmiyumu en tehlikeli 20 madde listesinde 7. madde olarak sıralarken IARC ise kadmiyumu 1. sınıf karsinojen olarak nitelendirmiştir (Singh ve Sankhla 2010).

Kadmiyum, 1817 yılında Friedrich Stromeyer tarafından bulunmuş olup, periyodik cetvelde çinko (Zn) ve civanın (Hg) arasında yer alan katı bir geçiş elementidir. Kadmiyum elementi doğada tek başına bulunmayıp, başlıca kadmiyum (Cd) tuzları Kadmiyum sülfit (CdS), Kadmiyum klorür ($CdCl_2$) ve Kadmiyum sülfat ($CdSO_2$) şeklinde bulunmaktadır (Nriagu 1979).

Çizelge 1. Kadmiyumun fiziksel ve kimyasal özellikleri (Friberg ve ark 1974; Krajcovicova-Kudlackova ve ark 2006; WHO 2010).

Grup numarası	12
Atom numarası	48
Atom ağırlığı	112 g/mol
Dansitesi	8,69gr/cm^3
Oksidasyon derecesi	+2
Erime noktası	321.069 °C
Kaynama noktası	767 °C
İzotopları (8 adet)	^{106}Cd, ^{108}Cd , ^{110}Cd ,^{116}Cd, ^{114}Cd, ^{112}Cd ^{111}Cd, ^{110}Cd

1.1.1. Kadmiyum Kaynakları ve Maruz Kalma Yolları

Kadmiyum; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından halk sağlığını tehdit eden önemli kimyasal maddelerden birisi olarak görülmektedir (Satarug ve Moore 2012). Zirai ve endüstriyel birçok etmen kadmiyumun çevreye yayılmasına sebep olmaktadır. Suda erime derecesinin yüksek olmasından dolayı kadmiyum bileşikleri bitkiler tarafından kolayca emilebilmektedir. Kadmiyum maruziyetinin en önemli kısmını da bu bitkiler oluşturmaktadır (Sarwar ve ark 2010). Bitkilerin yanı sıra et ve et ürünleri, balık, kabuklular, yumuşakçalar ve deniz ürünlerinin birçoğu da kadmiyum kaynakları arasında yer almaktadır (Satarug ve ark 2000). Diğer kaynakları ise sigara, çöp ve endüstriyel ürünlerin neden olduğu mesleki maruziyet oluşturmaktadır. Mesleki maruz kalmalara örnek olarak; çinko eritme merkezleri, pil fabrikaları, metal geri dönüşüm merkezleri, kadmiyum rafineleri, boya ve pigment üretim merkezleri ve diğer antropojenik (doğada insanoğlunun neden olduğu etkiler) faktörler gösterilebilir (Satarug ve Moore 2004; Hogervorst ve ark 2007).

1.1.1.1. Diyet

Sanayi kaynaklı atık suların ve kadmiyum içeren gübrelerin zirai amaçlı kullanılması sonucunda kadmiyum toprağa karışmaktadır. Bu topraklarda yetişen bitkilerin gıda maddesi olarak kullanılmaları, kadmiyumun insan ve hayvanların besin zincirlerine katılmasına imkan sağlamaktadır (WHO 2007).Yeşil yapraklı bitkilerden ayçiçeği, buğday, patates ve özellikle pirinç yapısında yüksek oranda

kadmiyum (Cd) biriktirebilmektedir (Satarug ve ark 2003; WHO 2010). Besin maddesi olarak tüketilen kabuklu deniz canlıları, mantar ve memeli hayvan sakatatları da yüksek oranda kadmiyum içermektedir (Satarug ve ark 2006; WHO 2010).

Diyet ile alınan kadmiyum kadar olmasa da kontamine su ve su ürünleri de kadmiyum toksikasyonlarının önemli bir kaynağını oluşturmaktadır. Bununla birlikte, evlerde bulunan su borularının çinko kaplamalar ile kaplanması, inşaat malzemelerinin lehimlenmesi, şofben ve su soğutucusu kullanımı içme sularındaki kadmiyum seviyelerini yükseltebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kadmiyumun aylık tolere edilebilen miktarı, diyet ile 25 µg/kg, su ve diğer içecekler ile ise 3 µg/l olarak bildirilmiştir (WHO 2010).

1.1.1.2. İnhalasyon

Kadmiyumun hava yolu ile çevreye yayılmasındaki en önemli kaynağı, kömür ve petrol gibi fosil yakıtların ve kentsel çöp materyallerinin yakılması oluşturmaktadır. Kadmiyum inhalasyonu bakır, kurşun ve çinko eritme işlemi sırasında da meydana gelebilmektedir (ATSDR 2012). Bakır-kadmiyum üretimi yapılan işletmelerde çalışan işçiler üzerinde yapılan çalışmalarda, akciğerlerde amfizemle beraber çeşitli solunum yolu anormallikleri de gözlemlendiği bildirilmektedir (Sorahan ve ark 1995). Sigara kullanımı da insanlarda yaygın olarak kadmiyuma maruz kalma kaynaklarından birini oluşturmaktadır. Sigara içmeyen yetişkinlerde ortalama kan kadmiyum seviyesi 0,376 µg/L iken, sigara tüketenlerde bu düzeyin 1,58 µg/L'a kadar ulaştığı bildirilmektedir (ATSDR 2012).Kadmiyumun aylık tolare edilebilen miktarı inhalasyon yolu ile 5 ng/m^3 olarak bildirilmektedir (WHO 2010).

1.1.2. Kadmiyumun emilimi ve vücuttaki dağılımı

Kadmiyumun emilimi duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşmektedir (Andersen ve ark 1994). İnce bağırsaklardaki enterositlerin plazma membranında bulunan Divalan metal taşıyıcı protein (DMT1), demir (Fe^{2+}) iyonlarının duodenumdan emiliminden sorumludur. Kabul edilen hipotezlere göre, DMT1 ayrıca kadmiyumun emilimi sürecine de katılmaktadır. Kadmiyum, bağırsak lümeninde aminoasit ve protein ligandların nükleofilik kısımlarına bağlanmaktadır. DMT1 bu

yüzden dolayı katyon taşıyıcısı olarak nitelendirilmektedir (Bressler ve ark 2004). Kadmiyum bağlanmış olduğu yapılardan (DMT1) belirli durum ve şartlarda ayrılabilmektedir (Scheuhammer ve Cherian 1986). Yapılan çalışmalarda, diyet ile alınan Fe^{+2} iyonlarının DMT1 ekspresyonu (sentezi) ve kadmiyum alınımı üzerinde önemli etkilere sahip oldukları tespit edilmiştir. Özellikle gebelik döneminde vücuttaki demir depolarında meydana gelen azalmalar DMT1 ekspresyonu artırılarak dengelenmektedir. Yapılan bu dengeleme işlemi kadmiyumun bağırsaklardaki emilimini de artırmaktadır (Tallkvist ve ark 2001, Thévenod 2010). Kadmiyumun emiliminde DMT1 den bağımsız olarak çalıştığı ileri sürülen birkaç mekanizma daha bulunmaktadır. Bu mekanizmaların başında çinko ve kalsiyum transport mekanizmaları bulunmaktadır. Buna göre kadmiyum hücre içi transport sistemine girmek için, çinko ile regüle edilmiş çinko transporter 1(hZTL1) ve kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarını kullanmaktadır (Elisma ve Jumarie 2001).

Kadmiyum oral olarak vücuda alınıp ince bağırsaklardan (duodenum ve proksimal jejunum) emildikten sonra vena porta yolu ile karaciğere taşınmaktadır. Kadmiyum hepatositler tarafından sinuzoidlerden hızlı bir şekilde hücre içine alınmaktadır. Yapılan paranteral uygulamalar sonucunda da kadmiyumun yine karaciğerde toplandığı saptanmıştır (Panemangalore ve Cherian 1983).

Kadmiyumun vücuttaki doku ve organlara yayılmasında ön önemli rollerden birini eritrositler oynamaktadır (Nordberg 1984; Lou ve ark 1991). Kadmiyumun sinuzoidal membranı nasıl geçtiği ise hala tam açıklanamamıştır. Ancak kadmiyumun hepatositlerce alınmasını, reseptör bağımlı endositozis ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Demir atomlarının karaciğere taşınmasında önemli rol oynayan transferin ve ferritinin, kadmiyumun reseptör bağımlı endositozisinde görev alabileceği bildirilmektedir. Kan dolaşımında yüksek oranda bulunan plazma proteinlerinden biri olan albuminin de kadmiyumun vücuda dağılmasında ve karaciğer dokusuna alınmasında önemli görevleri olduğu bildirilmektedir (Frazier ve Kingsley 1976; Stacey ve Klaassen 1980; Shaikh ve ark 1995). Hepatositler tarafından hücre içine alınan kadmiyumun Metallothionein'e (MT) bağlandığı, daha sonra Cd^{+2} – MT kompleksinin sistemik dolaşıma katıldığı belirlenmiştir (Dudley ve ark 1985). Sistemik dolaşıma geçen kadmiyum, böbrek glomerular filtrasyonundan geçtikten sonra proksimal epitel hücrelerince geri emilmektedir (Dudley ve ark

1985). Kadmiyum-MT kompleksi böbrek dokusunda renal tubuler hasar ve ölüme neden olmaktadır (George ve Goyer 1976). Kadmiyumun hepatositlerden ayrılmasında diğer bir mekanizmayı da organik anyonik transporter polipeptidler (OATP) oluşturmaktadır. OATP1, OATP2 ve OATP4 gibi organik taşıyıcılar sinizoid plazma membranında lokalize olmaktadırlar. Bu taşıyıcılar kadmiyumun hücre dışına yani sinuzoid boşluğa aktarılmasında önemli görevler üstlenmektedirler (Terlouw ve ark 2003; Zalups ve Ahmad 2003; Bridges ve Zalups 2005). Hepatositlerce alınan kadmiyumun bir bölümü de dışkı ile çıkarılmak üzere safra kesesine oradan da duodenuma aktarılmaktadır (Cherian ve Vostal 1977, Leslie ve ark 2006).

1.1.3. Kadmiyum Toksisitesi (Toksikasyonu)

1.1.3.1. Etki Mekanizması

Kadmiyumun organlarda oksidatif stres oluşturarak doku hasarına sebep olduğu bildirilmektedir. Proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanarak yapısal bozukluğa neden olan kadmiyumun, hücredeki glutatyon tüketimini önemli derecede artırdığı görülmektedir (Valko ve ark 2007). Kadmiyumun etkisi ile DNA ekspresyonunda meydana gelen epigenetik değişiklikleri, hücre metabolizmasında inhibisyon ve özellikle böbrek tubüllerinin proksimal S-1 segmentindeki taşıyıcı yolların yapısındaki bozulmalar oluşmaktadır. Diğer patolojik mekanizmaları ise, çinko veya magnezyumun kompatatif etkileşimi sonucu erirtosit yapımı için gerekli hem molekülünün sentezinin engellenmesi ayrıca apoptozisi uyaran mitokondrial fonksiyonların potansiyel olarak bozulması oluşturmaktadır (Bernhoft 2013).

Bu etkiler kurşun, arsenik ve bunun gibi toksik diğer maddelerin etkileşimleriyle, çinko-selenyum seviyelerinin düzeltilmesiyle ve Eritroid-2 ile ilişkili faktör-2(Nrf2) faktörlerinin seviyesinin artırılmasıyla meydana gelmektedir(Wu ve ark 2012, Wang ve Gallagher 2013).

1.1.3.2. Kadmiyum'un Sistemler Üzerine Etkileri

1.1.3.2.1. Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Vücutta biriken kadmiyumun yaklaşık %30'unun böbreğin tubuler bölgelerinde depo edildiği bildirilmektedir (Thévenod 2010). Bu depo edilen miktar metallothioneine bağlı olmayan kadmiyum miktarını ifade etmektedir. Böbrek

proksimal tubullerinin S-1 segmenti kadmiyum depolanmasında başlıca hedef bölgeyi oluşturmaktadır. Kadmiyum, proksimal tubullerde protein, aminoasit, glikoz, bikarbonat ve fosfat reabsopsiyonunu engelleyerek doku hasarı oluşturmaktadır. Tubul hücrelerinde apoptozisi uyararak, transport proteinler ve mitokondrilerde oksidatif strese neden olmaktadır (Thévenod 2010, Uraguchi ve Fujiwara 2012). Kadmiyum, böbreklerdeki vitamin D metabolizmasını bozarak kemikler üzerinde yıkıcı bir etkiye yol açmaktadır (Nordberg ve Kjellström 1979). Bu etki kalsiyumun bağırsaklardan emilimini ve kollajen metabolizmasının bozulmasına neden olarak, osteomalazi ve osteoperozis oluşturmaktadır (Nordberg 2009). Bu olayın en önemli örneği, Japonlardaki İtai İtai hastalığıdır. Bu hastalıkta renal tubuler bozukluk, kalsiyum malabsorpsiyonu, anemi ve osteoperozisli osteomalaziden dolayı şiddetli ağrı meydana gelmektedir (Ogawa ve ark 2004).

1.1.3.2.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kadmiyumun kardiyovasküler sistem üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Araştırmacılar tarafından yapılan birçok çalışmada kadmiyumun hipertansiyon ve diyabet oluşturduğu ifade edilmektedir (Satarug ve ark 2006; Gallagher ve Meliker 2010). Bununla beraber kadmiyum, vasküler endotelyumdaki gen transkripsiyonu üzerine toksik etkisi de bilinmektedir (Bernhard 2006). Epidemiyolojik veriler, kadmiyum ve kalp krizi sonucu ölümler arasında da doğrudan bağlantı olduğunu göstermektedir (Menke ve ark 2009). Bunlara örnek olarak, periferal arteriyal hastalıklar, damar duvarlarındaki kalınlaşmalar ve miyokard infarktüsleri sayılabilir (Everett ve Frithsen 2008; Messner ve ark 2009). Nedenler arasında; kalsiyum kanallarının bozulması, NO (Nitrik-oksit)'nun direk vazokonstriksiyon ve inhibisyon özelliği ile birlikte diğer vazodilatatörler sayılmaktadır (Varoni ve ark 2003). Kadmiyumun aort ve diğer düz kas hücrelerinde de depo edildiği ve endotel hücrelerinde apoptozise de neden olduğu bildirilmektedir (Abu-Hayyeh ve ark 2001). Kadmiyum yüklü monositler köpük hücrelerine differensiye olarak damar duvarında birikmektedir (Prozialeck ve ark 2006). Bunun yanında direkt miyokardiyumda yapısal hasara neden olduğu da belirtilmiştir (Ferramola ve ark 2012).

1.1.3.2.3. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Kadmiyum, merkezi sinir sisteminde a) asetilkolinesteraz aktivitesinin azalmasına, b) oksidatif stres imgelerinin artışına, c) glutatyon, süperoksid dismutasın ve diğer antioksidanların tükenmesinden dolayı oksidatif strese ve c) histolojik olarak gözlemlenebilen membran bozukluklarına neden olmaktadır (Shagirtha ve Muthumani 2011). Bunun sonucu olarak merkezi sinir sisteminde bulunan kortikal hücrelerde kalsiyum-kadmiyuma bağlı protein kinazın fosforilasyonu sonucu oluşan apoptozis meydana gelmektedir (Chen ve ark 2012). Kadmiyum ayrıca kalsiyum kanallarının çalışmasını da inhibe edebilmektedir (Bodereau-Dubois ve ark 2012).

Klinik olarak, kan ve idrar kadmiyum seviyeleri yüksek olan insanlarda dikkat seviyesi ve hafıza da azalmalar saptanmıştır (Pacini ve ark 2012). Buna ek olarak, yüksek düzeyde kadmiyum içeren idrar örneklerine sahip insanlarda işitme düzeyinde azalmalar belirlenmiştir (Shargorodsky ve Curhan 2011). Yine kadmiyuma maruz kalan ratlarda öğrenme kabiliyetinde azalma tespit edilmiştir. Kronik kadmiyum toksikasyonu ratların sinir sisteminde özellikle hipokampüste nörodejeneratif değişikliklere sebep olmakla beraber kolinesteraz aktivitesinde inhibisyon ve antioksidan enzim aktivitesinde düşüşe neden olmaktadır. Kronik kadmiyum toksikasyonu beyin dokusunda patolojik değişimlere neden olarak hafıza, öğrenme, motor aktivite ve koordinasyon sistemlerinde de hasara yol açmaktadır (Hussein ve ark 2009).

1.1.3.2.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Kadmiyum, endokrin sistem üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir. Yapılan araştırmalara göre hipofiz hormonlarını negatif yönde etkilemektedir (Jiménez-Ortega ve ark 2012). The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2007-2008) araştırmalarında, yükselmiş kan kadmiyum seviyeleri baskılanmış Tiroid stimüle edici hormon (TSH) hormonu üretimi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber kadmiyumun idrardaki oranının yükselmesi de Triiyodotronin (T3) ve Tiroksin(T4) seviyelerinin serumda artması ile ilişkili bulunmuştur (Arbon ve ark 2012).

Kadmiyum, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda metalloöstrojenik olarak nitelendirilmekle beraber, invitro ve invivo hayvan çalışmalarında bu etkisi farklı

sonuçlar ortaya konulmuştur (Silva ve ark 2012). Kadmiyumun östrojene benzer etkileri olduğu fakat etki mekanizmasının farklı olduğu bildirilmektedir (Ali ve ark 2012).

Erkek ratlarda kadmiyuma bağlı olarak gelişen hasarlar genellikle, kan testis bariyerinin bozulması, germ hücrelerinin kaybına bağlı olarak meydana gelen germ hücresi adhezyonunun azalması, sperm sayısının azalması, infertilite ve supfertilite olarak ortaya çıkmaktadır (Su ve ark 2012). Kronik kadmiyum klorid toksikasyonu sonucu testis dokusunda ödem, hiperemi, lökosit infiltrasyonu, hemoraji ve nekroz oluşmaktadır (El-Shahat ve ark 2009). Ratlarda yapılan çalışmalarda kadmiyumun prostoglandin F2 alfa üretimine sebep olduğu ve bu maddenin erkeklerde testesteron sentez ve sekresyonunda supresyona ve kavernozal vazokonstriksiyona sebep olduğu bildirilmektedir. Bunun yanı sıra dişilerde korpus luteum ve fötusun yapısını bozduğu ileri sürülmektedir. Bu durum belki de steroidojenik akut regüle edici proteinin baskılanması sonucu meydana gelebilir (Gunnarsson ve ark 2004).

Kadmiyuma maruz kalma, insülin direncinin gelişmesine sebep olan bir faktör olarak bilinmektedir (Chen ve ark 2012, Satarug ve Moore 2012). Korelilerde yapılan NHANES çalışmasında, metabolik sendromun gelişmesi ile kan kadmiyum seviyesi arasında etkin bir ilişki bulunmuştur (Kim 2012). Bu mekanizma değerlendirilmeden kalmış olmasına rağmen insülin reseptörlerinin mekaniksel distorsiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kadmiyumun insülin direnci üzerine olan etkisinin mimimize edilmesi, demir, kalsiyum, magnezyum ve çinkonun ilavesi ile mümkün olabilir (McCarty 2012).

1.1.3.2.5. İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

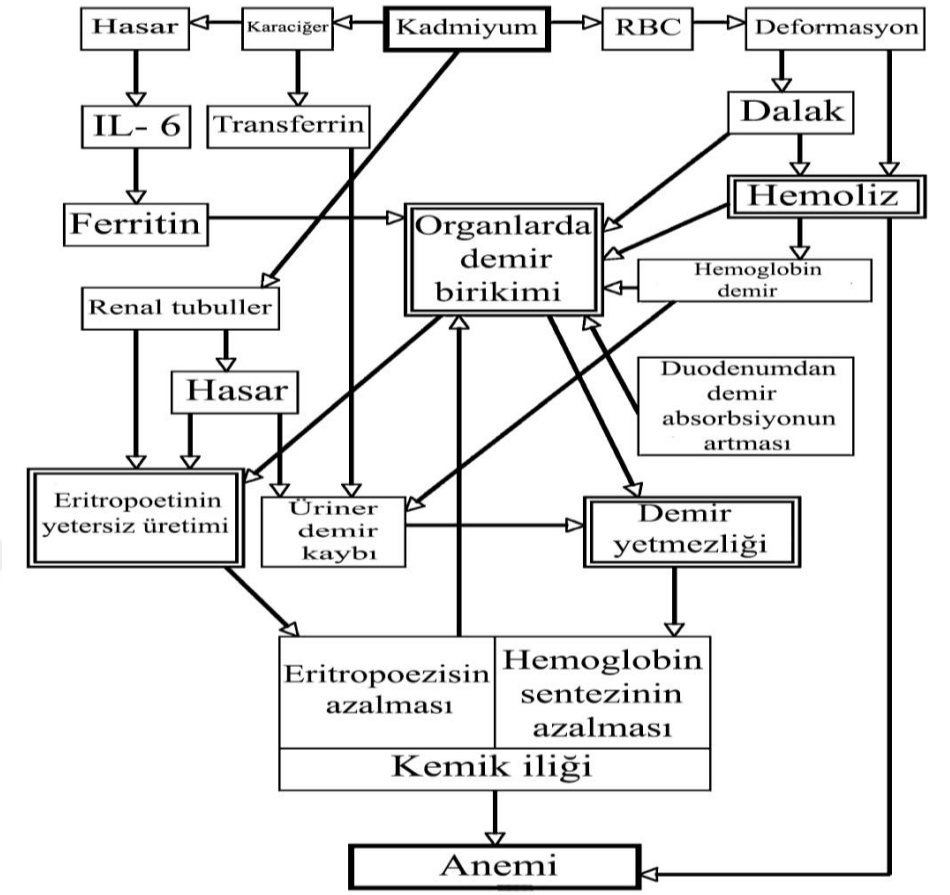
Kadmiyum toksikasyonu kemiklerde fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23)'ün fosfat alınımını azaltarak ve fosfatüri ile birlikte osteomalaziye neden olmaktadır (Kido ve ark 2010). Kadmiyum henüz bilinmeyen bir mekanizma ile bir osteoblast çeşidi olan MC3T3üzerine toksik etkilidir ve osteoklastları aktive ederek osteoperoza neden olmaktadır(Chen ve ark 2012; Lizotte ve ark 2012). Ratlarda yapılan bir çalışmada kadmiyumun serum osteokalsin seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (Youness ve ark 2012). Kadmiyuma maruz kalmış çocuklarda da, kalsinuri, kemik rezorpsiyonunun artması ve kemik mineral konsantrasyonunun azalmasıgözlenmiştir (Sughis ve ark 2011). Kadmiyumun sıçanlara 0,5 mg/kg dozunda haftada üç kez uygulanması, kemiğin biyomekanik kalitesini azaltarak

osteoporoz riskini artırdığı bildirilmektedir (Comelekoglu ve ark 2007). Kadmiyum ayrıca kemikteki kollajen içeriğini ve kollajenin çözünebilirliğini de azaltmaktadır (Galicka ve ark 2004).

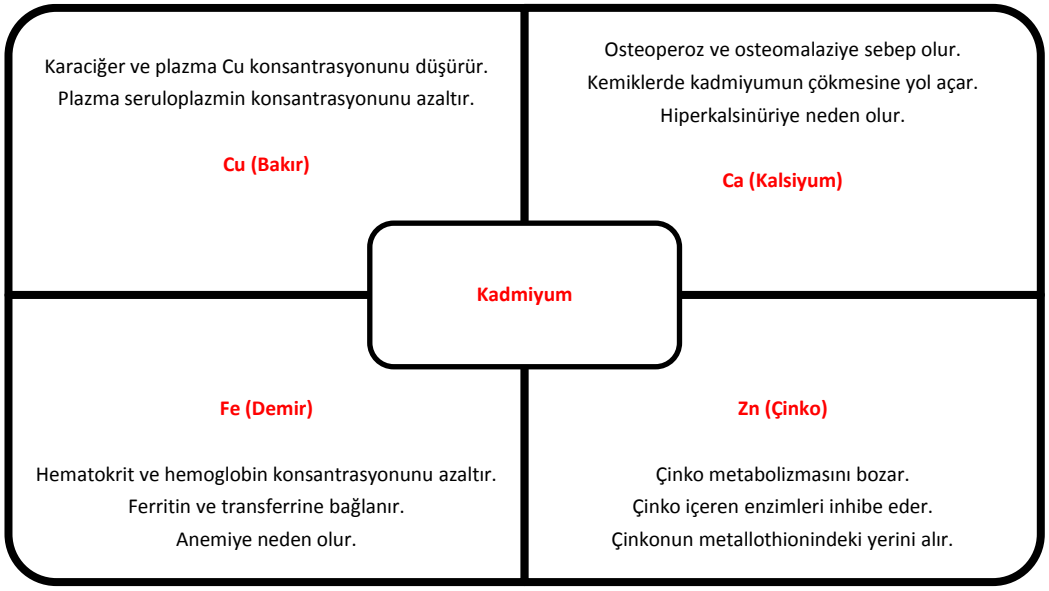
1.1.3.2.6. Hematopoezis ve İmmun Sistem Üzerine Etkileri

Kadmiyum toksikasyonu hematopoezisi de olumsuz olarak etkilemektedir. Kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak şekillenen anemide hemoliz gözlenmektedir. Nitekim kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak şekillenen İtai-itai hastalarında şiddetli anemi gözlemlenmiş ve bu durum eritropoetin üretiminin önemli ölçüde baskılanmasına bağlanmıştır (Horiguchi ve ark 2011). Demir azlığı indekslerine rağmen, hemoliz sonucu ve duodenumdan demir emiliminin artması ile vücut demir depoları seviyesinin arttığı da bildirilmektedir (Horiguchi ve ark 2011). Akut kadmiyum toksikasyonu ayrıca trombosit agregasyonunu hızlandırarak pial serebral tromboza neden olmaktadır (Fahim ve ark 2012). Yüksek dozda, akut uygulanan kadmiyum kemik iliğinde genotoksik etki göstererek polikromatik eritrosit oranının artırdığı saptanmıştır (Popovic-Bubujuk ve ark 2013).

Prenatal dönemde kadmiyum toksikasyonunun, postnatal dönemde T lenfosit üretimini ve immunizasyonunu bozmakta ayrıca anormal timosit gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (Hanson ve ark 2012; Holásková ve ark 2012). Kronik kadmiyum (40mg/L/30 gün) toksikasyonu oluşturulan ratlarda serum interleukin-1 beta (IL-1), Tumor necrozing factor alfa (TNF alfa), IL-6, IL-10 ve periferal nötrofil düzeyleri artarken, interferon gamma (IFN-gama) ve lenfosit sayılarının azaldığı tespit edilmiştir (El-Boshy ve ark 2014). Kadmiyum toksikasyonu sonucu otoimmunite şekillenmesinin yanı sıra aynı zamanda lenfosit proliferasyonu ve doğal katil hücre aktivitesi de baskılanmaktadır (Fortier ve ark 2008).



Şekil 1. Kadmiyuma bağlı aneminin oluşum mekanizması (Horiguchi ve ark 2011).



Şekil 2. Kadmiyumun diğer esansiyel elementler üzerine etkileri (Flora ve ark 2008).

Karaciğer Üzerine Etkileri

Kadmiyuma bağlı olarak meydana gelen hepatotoksisitite, maruz kalma süresine ve alınan miktara bağlıdır. Hepatositlerin şişmesi, fokal nekroz, hepatositlerde dejenerasyon, ribozomlarda dilatasyon, membran bağımlı lizozomlarda hasar, nükleer piknozis ve sitoplazmik vakuoluzasyona neden olmaktadır. Mitokondriyal kristada hasar, kupffer hücrelerinde hipertrofi, sinuzoid ve merkezi venlerde tıkanma, periferal hemoraji ve yangı hücreleri infiltrasyonu da kadmiyum toksikasyonu sonucu şekillenmektedir (Adikwu ve ark 2013).

Karaciğer canlılarda vücut homeostazisinin sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Plazma proteinlerinin yapımı, kan kompozisyonunun ayarlanması, de-toksifikasyon ve hormon inaktivasyonu gibi fonksiyonel özellikleri bulunmaktadır (Sawchenko ve Friedman 1979).

Karaciğerde meydana gelen fonksiyon bozukluklarının saptanmasında karaciğer enzimlerinin serum biyokimyasal parametreleri Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), prealbumin ve protrombin değerlendirilmektedir (Tygstrup 1990).

Aspartat aminotransferaz

AST (SGOT) hücrelerde transaminasyon reaksiyonlarını katalize etmektedir (Mauro ve Deininger 2006). AST hepatositlerin sitoplazmasında (C-AST) ve mitokondrilerinde (M-AST) yer almaktadır. AST, ALT ile birlikte karaciğer dışında kalp, iskelet kasları ve böbrek gibi diğer organlarda da daha az miktarlarda bulunmaktadır. AST karaciğerde meydana gelen kronik ve infiltratif lezyonların teşhisinde önem taşımaktadır (Dufour ve ark 2000).

Alanin aminotransferaz

ALT, karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunmakla beraber, böbrek, kalp, kas dokusu ile birlikte diğer doku ve organlarda da bulunmaktadır. ALT, transaminasyon reaksiyonlarında sitoplazmik katalizatör olarak görev yapmaktadır. Karaciğer hücrelerinden herhangi birinde meydana gelen hasar serum ALT seviyelerinde artışa sebep olmaktadır (Mauro ve Deininger 2006; Gowda ve ark 2009). Serum ALT konsantrasyonuayrıca, akut karaciğer hasarı ve tıkanıklığa bağlı

olarak karaciğerde meydana gelen fonksiyonel bozuklukların teşhisinde de kullanılmaktadır (Dufour ve ark 2000).

Gamma Glutamil Transferaz (GGT)

GGT hepatositlerde, biliyer epitelyum hücrelerinde, renal tubüllerde, pankreasta ve bağırsaklarda bulunan mikrozomal bir enzimdir. GGT ayrıca hücre membranında peptidlerin hücre içine alınmasında ve glutatyon metabolizmasında da önemli görevler üstlenmektedir. Serum GGT aktivitesi hepatobiliyer sisteme atfedilse de böbrek dokusunda da yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (Mauro ve Deininger 2006). Serum GGT konsantrasyonu karaciğerde meydana gelen çeşitli yapısal hasarlarda (Akut viral hepatitis, kronik hepatitis C, diabetes mellitus, akut pankreatitis, miyokard enfarktüsü, anoreksi nervosa, hipertroidizm, obezite) artmaktadır (McIntyre 2004; Giannini ve ark 2005). GGT ayrıca hücrelerde meydana gelen oksidatif stresin de belirleyici bir unsuru olarak da gösterilmektedir (Lee ve ark 2004).

1.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

1.2.1. Serbest Radikaller

Oksijen, canlıların yaşamı için çok önemli bir yere sahip olmasına rağmen, hücrelerde meydana gelen metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri insan vücuduna önemli derecede zarar verme potansiyeline sahiptir (Diplock 1998). Çoğunluğunu serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri, normal oksijen moleküllerine oranla kimyasal reaktivite bakımından daha aktif olan oksijen formlarıdırlar. Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla serbest elektron içeren yüksek enerjiye sahip, stabil olmayan bileşiklerdir (Epstein ve McCord 1985; Siesjö ve ark 1988).

Serbest radikal oluşturan bazı mekanizmalar arasında, otooksidasyon (Misra 1974; Saez ve ark 1982; Devasagayam ve ark 2004), geçiş metal iyonlarının etkisi (Gutteridge ve Halliwell 1990), fotooksidasyon (Sheu ve Foote 1995), enzimatik oksidasyonlar (Meydani 2001) ve halojenlenmiş hidrokarbonlar (Chen ve Tappel 1996) yer almaktadır.Serbest radikallere örnek olarak; tekli oksijen ($^1O_2$), süperoksit anyonu ($O2^-$), hidroksi (OH^-), peroksi (ROO^-) ve alkoksi (RO^-) radikalleri verilebilir (Ishar ve ark 2001).

Bu eşleşememiş serbest elektronlar, oksijen radikallerine büyük bir reaktivite kazandırarak protein, lipit, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik yapıya zarar vermektedir. Bu zararların yaşlanmayı teşvik ettiği, kalp-damar hastalıklarına sebep olduğu, çeşitli kanser türlerini tetiklediği, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sisteminde dejenerasyon gibi birçok patolojik duruma neden olduğu bildirilmektedir (Diplock 1998).

1.2.2. Oksidatif Stres

Hücrelerde serbest radikallerin oluşumunun artmasına bağlı olarak antioksidan sistemin yetersiz kalması, serbest radikal/antioksidan dengesinin bozulması hücrelerde oksidatif stresin meydana gelmesine sebep olmaktadır (Birben ve ark 2012).

Yüksek oranda alkol kullanımı, soğuk, travmalar, bazı enfeksiyonlar, toksinler, radyasyon, ağır fiziksel aktiviteler ve yetersiz diyet oksidatif stres oluşumuna neden olmaktadırlar. Oksidatif stresin önlenmesinde, çeşitli antioksidanlar etkin rol oynamaktadırlar (Götz ve ark 1994).

1.2.3. Oksidatif Stres ve Hastalık İlişkileri

Oksidatif stres, yaşlanma, kardiyovaskuler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalığın patogenezisinde de etkin rol oynamaktadır (Crimi ve ark 2006).

1.2.4. Kadmiyum Toksikasyonu, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Hücrelerde serbest radikallerin oluşum miktarının artmasına bağlı olarak antioksidan sistemin yetersiz kalması, serbest radikal/antioksidan dengesinin bozulmasına ve hücrelerde oksidatif stresin meydana gelmesine sebep olmaktadır (Götz ve ark 1994).

Serbest radikallerin oluşumunda kadmiyum direkt olarak etkin rol oynamamaktadır. Etkisini indirekt mekanizmalar sonucunda oluşan superoksit radikali, hidroksil radikali venitrik oksit üzerinden etkisini göstermektedir (Galan ve ark 2001, Franco ve Rodrigues 2009, Bernhoft 2013a).Kadmiyum, hücrelerdeki çift

katlı lipit membranına yapmış olduğu negatif etkiye bağlı olarak lipit peroksidasyonunda (LPO) artışa neden olmaktadır. Kadmiyum, çeşitli hücrelerde nukleus membranı hasarı, kromatin yoğunlaşması, mitokondri kristalarında hasar ve sonunda hücre ölümüne neden olarak toksik etki göstermektedir (Karabulut-Bulan ve ark 2004). Kadmiyum toksisitesinin karaciğerdeki erken bulgularından birisi de; mitokondrial fonksiyonun bozulmasıdır. Kadmiyumun hepatotoksik etkisi doğrudan mitokondrium üzerine etkisine bağlanmıştır. Bu da mitokondrial iç zarın geçirgenliğinin artışından daha çok, azalmış glutatyon miktarı ile ilişkilendirilmiştir. (Al-Nasser ve Al-Nasser 2000). Kadmiyuma maruz kalmada artan hastalık risklerinin sistemik inflamasyon ve indüklenen oksidatif stresten kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (Colacino ve ark 2014). Kadmiyumun organlarda oksidatif stres oluşturarak, doku hasarına sebep olduğu bildirilmektedir (Bernhoft 2013b).

1.3. Antioksidanlar

Hücre içerisinde meydana gelen serbest radikallerin nötürleştirilmesini sağlayan, organizmanın kendisi tarafından üretilen bazıları ise eksojen olarak diyetle alınan yapılar olarak adlandırılan antioksidanlar, hücreleri serbest radikallerin oluşturabileceği toksik etkilerden korumaktadır. Bununla beraber, hastalıklara karşı önleyici etkiye de sahiptirler (Pham-Huy ve ark 2008).

Antioksidanlar, farklı mekanizmalar yolu ile oluşan oksidanların etkinliğini ortadan kaldırmaya çalışırlar. Bu yolları;

a. Temizleme (Scavenging) etkisi: Meydana gelen oksidanların etkinliği azaltılarak zayıflatılması.

b. Baskılama (Quencher) etkisi: Burada bir hidrojen iyonu oksidana verilerek etkisizleştirilme (Vitamin ve flavonoidlerin fonksiyonu).

c. Onarma etkisi: Zarar gören moleküllerin onarılması veya temizlenmesi.

d. Zincir koparma etkisi: Oluşan oksidatif ürünlerin fonksiyonlarını engellemek (Young ve Woodside 2001; Taysi ve ark 2002a; Taysi ve ark 2002b; Memişoğulları 2005).

Antioksidanlar, genel olarak enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır:

1.3.1. Enzimatik antioksidanlar

Serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin hücre içerisinde nötralize edilmesinde görev alan başlıca enzimler olup, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx) gibi enzimlerden oluşurlar (Willcox ve ark 2004; Valko ve ark 2006).

Süperoksit dismutaz (SOD)

Serbest radikallere karşı oluşturulan enzimatik savunma mekanizmasında ilk sırayı süperoksit dismutaz (SOD) almaktadır. Süperoksit anyon radikalinin (O_2^-) dismutasyon sonucu hidrojen peroksit (H_2O_2)'e indirgenmesi süperoksit dismutaz

(SOD) enzimi tarafından gerçekleştirilmektedir (Young ve Woodside 2001; Dröge 2002; Aruoma ve ark 2006).

Katalaz (CAT)

Birçok hücrede bulunmakla beraber özellikle peroksizomlarda bulunmaktadır. Hidrojen peroksit'in oksidan formu, katalaz ya da glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından su ve oksijene dönüştürülmektedir (Young ve Woodside 2001; Dröge 2002; Aruoma ve ark 2006).

Glutatyon peroksidaz (GPx)

Bir seleno-protein olan glutatyon peroksidaz (GPx) enzimi, hidrojen peroksit'i indirgenmiş glutatyonun (GSH), okside glutatyona (GSSG) oksitlenerek indirgenmesi reaksiyonunda kullanarak ortadan kaldırmaktadır. Bununla beraber glutatyon peroksidaz enzimi sadece hidrojen peroksit'i indirgemekle kalmayıp, glutatyonun (GSH) oksitlenmesi sırasında lipit ya da lipit yapıda olmayan hidroperoksitleri de indirgemektedir (Young ve Woodside 2001; Dröge 2002; Aruoma ve ark 2006).

Glutatyon redüktaz (GRx)

Glutatyon redüktaz flavo-protein yapısında bir enzim olup, NADPH'ın indirgeyici gücü ile okside glutatyon (GSSG)'un, indirgenmiş glutatyon (GSH)'a yeniden dönüştürülmesinde görev almaktadır (Young ve Woodside 2001; Dröge 2002; Aruoma ve ark 2006).

1.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar, metabolik antioksidanlar ve gıda maddesi yapısındaki antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar. Metabolik antioksidanlar, canlı vücudunda meydana gelen metabolizma sonucu meydana gelirler ve endojen antioksidanlar grubuna dahildirler. Lipoit asit, glutatyon, L-arjinin, koenzim Q 10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal şelasyon proteinleri ve transferrin metabolik antioksidanlara örnek olarak gösterilebilir (Dröge 2002; Willcox ve ark 2004). Gıda maddesi yapısındaki antioksidanlar, canlı vücudu tarafından üretilemeyip, dışarıdan diyet ile alınması gerekli olan bileşikleri ifade

etmektedir. Vitamin E, vitamin C, karotenoidler, iz metaller, flavonoidler, omega-3 ve omega 6 yağ asitleri örnek olarak verilebilir.

Dışarıdan diyet yolu ile alınan gıda yapısındaki antioksidanlar, oksidatif stresin nötralize edilmesinde endojen antioksidan sistemine önemli derecede yardımcı olmaktadır. Gıda yapısındaki antioksidanların diyet ile yetersiz olarak alınması birçok kronik ve dejeneratif patolojik bozuklukların meydana gelmesine sebep olmaktadır. Gıda yapısındaki antioksidanların her biri kendine has yapı ve antioksidan fonksiyona sahiptir (Donaldson 2004, Willcox ve ark 2004).

Glutathione (L-a glutamyl cysteinyl glycine;GSH)

GSH nükleofil yapıya sahip, güçlü antioksidan özelliği olan bir tripeptidtir. ROS'un detoksifikasyonundaki önemini, ksenobiyotilerle konjuge olması, toksik maddelerin hücreden atımı ve yangısal sitokin kaskadı kontrolü gibi özellikleri sebebiyle hücre savunmasında kritik bir özellik taşımaktadır. Dokularda GSH'ın azalması ROS'a karşı hücresel savunma mekanizmasının bozulmasıyla beraber peroksidatif doku hasarına sebep olabilmektedir (Kundu ve ark 2009; Halder ve ark 2015).

Vitamin E

Vitamin E, yüksek düzeyde antioksidan potansiyeline sahip, yağda eriyen bir vitamin çeşididir. Vitamin E sekiz adet steroizomere sahip olan chiral (ayna görüntüsüne sahip) bir bileşiktir. Steroizomerleri arasında α, β, γ, δ tokoferol ve α, β,γ, δ tokotrienol bulunmaktadır. Bu steroizomerler arasında biyolojik olarak en aktif olanı α-tokoferoldür (Boussouira ve Nguyen 1999; Nakano ve ark 2008). Alfatokoferol'ün en önemli özellikleri arasında, lipid peroksidasyona karşı koruyucu özelliğe sahip olması ve hücre membranını serbest radikallerin dejeneratif etkilerine karşı koruması yer almaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda Vitamin E'nin, kolon ve prostat kanseri, bazı kardiyovasküler hastalıklar, işemi, katarakt, artritis ve nörolojik hastalıklara karşı koruyucu özellikte olduğu bildirilmiştir (Omenn ve ark 1996; Middleton ve ark 2000; Lonn ve ark 2001).

Vitamin C

Vitamin C, askorbik asit olarakta bilinen, suda erime özelliğine sahip, kollojen, karnitin ve nörotransmiter biyosentezinde esansiyel bir vitamindir (Li ve Schellhorn 2007). Bununla beraber, vitamin C, antioksidan, anti-aterojenik (Arterlerde plak çökeltileri oluşumunu engelleyen), anti-karsinojenik ve immun-modülatör özelliklere de sahiptir. Vitamin C'nin pozitif etkileri arasında, mide kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser türlerinin oluşum insidensini azaltması da sayılabilir. Vitamin C, vitamin E ile birlikte serbest radikallerin baskılanmasında ortak hareket etmektedir (Naidu 2003; Li ve Schellhorn 2007).

Beta-karoten

Beta-karoten birçok meyve ve sebzenin yapısında bulunan, yağda erime özelliğine sahip, karotinoidler grubuna bağlı bir provitamindir. Bir provitamin olan beta-karotenin aktif formunu A vitamini oluşturmaktadır. Beta-karoten, görme için esansiyel bir yapı ihtiva eden retinole dönüşmektedir. Güçlü bir antioksidan olan beta-karoten singlet oksijenin baskılanmasında önemli bir yere sahiptir (Baysal ve Ersus1999; Ayaşan ve Karakozak 2010; Derviş 2011; Yurtcu ve ark 2012).

Likopen

Likopen karotenoid yapıda antioksidan ve antiproliferatif özellikleri olan, daha çok domates ve domatesten elde edilen ürünlerde bulunan, canlı vücudu için önem teşkil eden koruyucu bir maddedir. İn-vitro ve hayvan çalışmalarında akciğer, prostat ve göğüs kanserine karşı olan koruyucu etkisi hala araştırılmaktadır (Willcox ve ark 2004; Dahan ve ark 2008; Seren ve ark 2008).

Selenyum (Se)

Selenyum; toprakta, suda, sebzelerde, deniz ürünlerinde, ette, karaciğerde ve mayalarda bulunan bir iz elementtir (Willcox ve ark 2004). Selenyum birçok antioksidan enzimin aktif formunu oluşturmaktadır. Bunlara örnek olarak glutatyon peroksidaz verilebilir. Düşük dozlarda alınan selenyum antioksidan, antikarsinojenik, ve immunomodülatör bir etkiye sahiptir (Pham-Huy ve ark 2008). Yapılan araştırmalar sonucunda selenyum çeşitli kanser türlerinin oluşumuna karşı koruyucu

etki göstermektedir. Bu kanser türleri arasında akciğer, kolorektal ve prostat kanserleri yer almaktadır (Higdon ve ark 2009; Young ve Woodside 2001).

Omega-3 ve Omega-6 yağ asitleri

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, insan vücudu tarafından sentezlenemeyen, esansiyel, uzun zincirli doymamış yağ asitleridir. Bu özelliklerinden dolayı diyet ile canlı vücuduna alınması gerekmektedir. Omega-3 yağ asidi diğer besin maddelerine oranla balık (somon, tuna, sardalya) yağında, karideste, deniz yosununda, cevizde ve keten tohumunda daha fazla oranda bulunmaktadır (Ackman 1988; Yongmanitchai ve Ward 1989; Daly ve ark 1992; Mozaffarian ve Wu 2011). Omega-3 yağ asidinin 3 ayrı formu bulunmaktadır. Bunlar eikosapentaenoik asit (EPA), dokosaheksaenoik asit (DHA) ve alfa-linolenik asit (ALA) dir. Omega-6 yağ asidi kaynaklarını ise çeşitli sebze yağları, ceviz, yumurta, kanatlı hayvan eti ve tahıllar oluşturmaktadır. Omega-3 yağ asidi; vücutta meydana gelen yangıyı, bununla beraber kalp hastalığı, felç, hafıza kaybı, depresyon, artritis, katarakt ve kanser oluşum insidensini azaltmaktadır (Donaldson 2004; Logan 2004).

1.4. Flavonoidler

Flavonoidler birçok bitkide bulunan polifenolik bileşiklerdir. Flavonoidlerin etkin bir antioksidan etkiye sahip oldukları bilinmektedir (Rice-Evans ve Miller 1996). Flavonoidler çeşitli fenolik yapılar içeren doğal yapılardır. Meyveler, çeşitli bitkiler, çay, şarap ve tahıl ürünleri yapılarında flavonoidleri içermektedirler (Middleton ve ark 2000). Flavonoidler kimyasal yapılarına göre çeşitli sınıflara ayrılmışlardır. Flavanoller, flavanonlar, flavonlar, izoflavonlar, katekinler, antosiyaninler, proantosiyanidinler bu sınıfları oluşturmaktadırlar (Rice-Evans ve Miller 1996).

Yapılan çalışmalara göre flavonoidler, birçok hastalığın önlenmesi ya da hastalık oluşumunun geciktirilmesi açısından büyük öneme sahiptirler. Bu hastalıklar arasında kanser türleri, kardiyovasküler hastalıklar, artritis, yaşlanma, katarakt, hafıza kaybı, felç, Alzheimer gösterilebilir (Hanneken ve ark 2006).

Her bitki türü kendi bünyesinde değişik kombinasyonlarda ve sayıda flavonoidleri içermektedir. Bu farklı kombinasyon ve sayıdaki flavonoidlerin canlı vücudundaki etkileri de içeriğin yapısına göre değişmektedir (Hanneken ve ark 2006). Yeşil çay, üzüm, elma, kakao, soğan, brokoli, dut, hint safranı ve soya fasülyesi flavonoidlerin doğal kaynaklarını oluşturmaktadır. Yeşil çay flavonoidler bakımından çok zengin bir içeriğe sahiptir. Flavonoidlerin en önemli özelliği antioksidan, antikarsinojenik, antihiperkolesterolemik, antibakteriyel ve antienflamatuvar etkilere sahip olmasıdır(Pham-Huy ve ark 2008). En önemli özellikleri antioksidatif etkileri olan flavonoidler, antienflamatuvar etkinliklerini fosfolipaz-A2, siklooksijenaz, lipooksijenaz enzimlerinin inhibe ederek ortaya koyarlarken (Ferrandiz ve Alcaraz 1991), biyolojik fonksiyonlarını ise metal şelasyonu ve hücre sinyal yollarına doğrudan etkiyerek ortaya koymaktadırlar (Tel ve ark 2012).

1.4.1. Quercetin

Quercetin, araştırmacılar tarafından son otuz yıl içerisinde yaygın olarak üzerinde çalışılan, dikkat çeken oldukça önemli bir biyoflavonoidtir. Flavonoidler içerisinde doğada en fazla oranda bulunan quercetin, ismini latince quercetumdan almaktadır. Quercetin yapısında üç halka ve beş hidroksil grubu içermektedir

(Moskaug ve ark 2004). Yapı olarak, aglikon ya da aglukon olarak ifade edilmekle beraber, karbonhidrat kısmı bulunmamaktadır.

Quercetin en fazla soğan, brokoli, elma çeşitleri ve üzümsü meyvelerde bulunmaktadır. Quercetin bitkilerde tipik olarak glikon ya da karbonhidratlara bağlı haldedir (Dcrozhko ve Brodskii 1989; Formica ve Regelson 1995).

1.4.2. Quercetin'in Etkileri

Flavonoidler içerisinde en güçlü antioksidan madde olarak quercetin bilinmektedir. Hücreleri, normal metabolizma sonucu açığa çıkan oksijen türleri ve ekzojen kaynaklı doku hasarına karşı da korumaktadır (Grace ve Logan 1996; Formica ve Regelson 1995).

Quercetin, serbest radikallerin sebep olduğu doku hasarına karşı koruyucu etkisini birkaç yoldan gerçekleştirebilmektedir. Bu yollardan birini de doğrudan radikal temizleyici etkisi oluşturmaktadır. Flavonoidler kısmen de olsa quercetin, in vitro olarak LDL oksidasyonunu engelleyebilmektedir. Bu mekanizma aterosiklerozise karşı koruyucu etki göstermektedir (Kerry ve Abbey 1997). Quercetin, indüklenebilir nitrik oksit sentaz aktivitesine müdahale etmek suretiyle, işemi–reperfüzyon hasarında bir azalma ile kendisini göstermektedir (Shoskes 1998).

1.4.2.1. Kadmiyum Toksikasyonu ve Flavonoidler

Kadmiyum toksikasyonuna yönelik tedavi için araştırmalar devam etmektedir. İn-vitro çalışmalar ve hayvan deneylerinden elde edilen bilgiler ışığında Etilen Diamin Tetra Asetik Asit(EDTA), 2,3 Dimercapto -1- Propan Sülfonik Asit(DMPS) ve Dimerkapto Süksinik Asit (DMSA) gibi maddeler, kliniklerde kullanım alanı bulmaktadırlar (Wu ve ark 2004; Bernhoft 2013). Klinik uygulamalarda, EDTA; diğer kimyasallara oranla daha fazla kullanım alanı bulmuştur. Romatoid artritte vücutta rahatlama sağlaması, oksidatif stresi ve metabolik toksik etkileri azaltması bu seçimlerde etkili olmuştur (Andersen ve ark 1994; Flora ve ark 2008; Bamonti ve ark 2011).

Bitkisel ilaçların kullanımı, her geçen gün artmakla beraber dünya çapında hızla yayılmaya devam etmektedir. Birçok kültürde bitkisel ilaç kullanımı daha yaygın olarak gözlemlenmektedir. Bitkisel ilaç kullanımının daha yaygın olmasının

sebebini, insanlar tarafından daha saf ve güvenilir olarak görülmesi oluşturmaktadır. Bununla beraber, bitkisel ilaçların tercih edilmesinde diğer bir önemli noktayı da kimyasal ilaçlara takviye olarak nitelendirilmesi oluşturmaktadır (El-Shahat ve ark 2009).

Yapılan çalışmalarda kadmiyumun toksik etkilerinden antioksidanlar yoluyla korunulabileceği bildirilmektedir. Kadmiyuma bağlı olarak karaciğerde meydana gelen oksidatif stres ve diğer doku hasarlarını minimize etmek amacıyla birçok antioksidan madde ve vitamin uygulamaları denenmiştir (Karabulut-Bulan ve ark2004; El-Boshy ve ark 2014). Son yirmi yılda flavonoidlere karşı ilgi artmış, gerçekleştirilen geniş çaplı araştırmalar sonucu, flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. Oksijen radikalleri ve lipit peroksidasyonunun, kalp damar hastalıkları, kanser ve kronik iltihaplanma gibi hastalıkların en önemli etkenleri olduğu, flavonoidlerin birçoğunun lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin ve lipid peroksit radikallerinin oluşumunu engellediği, yapısındaki bazı grupların flavonoid radikallerinin stabilitesini ve böylece antioksidan kapasitesini artırabildiği, flavonoidlerin bunların dışında, metal iyonlarını bağlayarak lipitlerin oksidasyonunu önleyebildiği ve radikallerin oluşumunda görev yapan enzim sistemlerini inhibe edebildiği belirlenmiştir (Pourmorad ve ark 2006; Fang 2007).

Kadmiyuma bağlı olarak meydana gelen ağır metal toksikasyonlarının elimine edilmesinde, çeşitli bitki ekstraktları denenmiştir. Yeşil ve siyah çay çeşitleri; içermiş oldukları quercetin, kaempferol ve myricetin gibi maddeler sebebiyle antitoksik ve anti karsinojenik etki göstermektedirler (Hertog ve ark 1993; Choi ve ark 2002). Kadmiyuma toksikasyonundan dolayı, vücudun çeşitli doku ve organlarında meydana gelen oksidatif stres ve dejeneratif bozuklukları gidermek amacıyla quercetin uygulamaları geniş bir alana hakim olmuştur. Quercetin uygulamasının antioksidan enzim düzeylerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, SOD enzim düzeyinin beyin oksidatif durumunu daha iyi duruma getirmede, quercetinin etkisinin olduğu; üç hafta süreyle quercetin verilen ratlarda SOD düzeyinin arttığı bildirilmektedir (Abd El-Gawad ve Khalifa 2001; Hu ve ark 2009). Ratlarda quercetin alımının SOD ve GSH enzim aktivitelerini belirgin bir şekilde arttırdığı bildirilirken (Bando ve ark 2007), Kanter ve ark (2013) da kadmiyuma

bağlı olarak hipokampüste meydana gelen nöronal apoptozis ve oksidatif hasar incelemiş ve quercetinin kadmiyum ile beraber uygulanmasının ardından malondialdehit (MDA) veprotein karbonil (PC) değerleri önemli derecede düşerken hipokampüsteki anti-oksidant enzimsüperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) seviyeleri ise yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Quercetinin antioksidan etkisinin belirlemek için yapılan bir başka çalışmada, kronik olarak kadmiyuma maruz kalmış ratlarda quercetinin renal tubuler hasarı ve oksidatif stresi önlediği ileri sürülmektedir (Morales ve ark 2006).

Yine quercetinin, kadmiyuma maruz kalma sonucunda oluşan karaciğer hasarı ve oksidatif stresi engellemesi amaçlanarak yapılan bir başka çalışmada, kadmiyuma maruz bırakılan ratlara, quercetin, vitamin C ve E ile kombine olarak uygulanmış, sadece kadmiyuma maruz bırakılan ratlarda karaciğer enzim seviyesi belirteçlerinde, bilirubin seviyelerinde ve oksidatif stres olgularında önemli derecede artışlar izlenirken, karaciğer dokusu enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan seviyelerinde önemli derecede azalmalar meydana gelmiştir. Quercetinin, vitamin C ve E ile kombine bir şekilde uygulanması, kadmiyuma bağlı olarak ratlarda meydana gelen karaciğer hasarı ve oksidatif stresi hafiflettiği gözlemlenmiştir (Prabu 2009; Prabu ve ark 2010).

Doğal flavonoidler grubunun diğer bir üyesi olan myricetin, anti-hiperglisemik ve renal koruyucu etkisi sebebiyle, streptozotosin – kadmiyum'a bağlı olarak ratlarda meydana getirilen diyabetik-nefrotoksik durumun düzeltilmesi amacıyla denenmiştir. Diyabetik-nefrotoksik ratlarda, plazmadaki AST, ALT, ALP, üre, kreatinin, ürik asit ve kan üre nitrojen (BUN) değerleri önemli derecede artarken, albumin ve idrar volümü ile paralel olarak üre, kreatinin ve ürik asit değerlerinde ise önemli derecede azalmalar gözlemlenmiştir. İntraperitonal olarak otuz gün boyunca diyabetik-nefrotoksik ratlara uygulanan myricetin, bütün biyokimyasal parametreler üzerine koruyucu etki gösterirken, antihiperglisemik ve renal koruyucu etkisi de tekrar ispatlanmıştır (Kandasamy ve Ashokkumar 2012).

Kadmiyum, daha önce de bahsedildiği gibi canlılarda oksidatif stresi artırmakta, antioksidan sistemde değişikliklere sebep olmakta ve lipit peroksidasyonunu da önemli derecede etkilemektedir. Hücrelerde meydana gelen oksidatif stresin bir sonucunu da DNA da meydana gelen epigenetik hasar

oluşturmaktadır. Kadmiyuma bağlı olarak insan lenfositlerinde meydana gelen genomik hasarlara karşı flavanon grubuna dahil olan naringinin koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; naringin gibi flavonoid grubuna ait maddelerin kadmiyum'un yol açtığı genomik hasarı azaltabileceği ve serbest radikallere karşı antioksidatif potansiyele sahip olabileceği tespit edilmiştir (Yilmaz ve ark 2012).

Latince '*allium cepa*' olarak nitelendirilen soğan, içerdiği izoquercetin, quercetin diglukosid, quercetin monoglukosid 1, quercetin monoglucosid 2 ve serbest quercetin sebebiyle kadmiyuma bağlı olarak meydana gelen nefrotoksitite'nin önlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda kullanım alanı bulmuştur. Ratlarda yapılan çalışmalar sonucunda; kadmiyum uygulaması öncesi ve sonrasında yapılan soğan kürü tedavisi, kadmiyuma bağlı olarak meydana gelen nefrotoksititeyi hafif derecede azaltırken; kadmiyum ile eş zamanlı olarak uygulanan soğan kürü tedavisi ise oksidatif strese karşı önemli derecede koruyucu bulunarak nefrotoksititeyi azaltmıştır (Ige ve Akhigbe 2013, Lim 2015).

Önemli flavanoidler arasında yer alan izoquercitrin de antioksidatif özelliği sebebiyle, ratlarda; kadmiyumun neden olduğu karaciğer ve böbrek toksikasyonlarının önlenmesine yönelik olarak kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümler sonucunda, izoquercetrinin doza bağımlı olarak; karaciğer ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonunu ve protein oksidatif hasarını önlediği bunun yanı sıra reaktif oksijen türlerini ve nitrit düzeyini de minimize ettiği gözlemlenmiştir. Kadmiyum uygulaması süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitelerini inhibe ederken; malondialdehit, nitrik oksit, protein karbonil ve DNA-protein çapraz bağ katsayılarını yükseltmiştir (Li ve ark 2011).

Kadmiyum klorid ($CdCl_2$)'in ratlarda meydana getirdiği nefrotoksik etkinin giderilmesi amacıyla turunçgiller familyasına ait bir flavonoid olan diosmin, kadmiyum toksikasyonuna karşı koruyucu amaçlı olarak denenmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bilgilere dayalı olarak; plazma; kan üre nitrojen (BUN), ürik asit, total protein ve kreatinin seviyeleri; diosmin ve kadmiyumun birlikte uygulandığı gruba nazaran sadece kadmiyumun uygulandığı grupta önemli derecede yüksek bulunmuştur. Serum; Gamma-GT, LDH, kathepsin-D, N-asetil-β-D glukosaminidaz, ALP, ACP, β-D-glukuronidaz enzim seviyeleri kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak yükselirken, diosmin uygulaması bu seviyeleri önemli

derecede düşürmüştür. Kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak önemli derecede yükselen kan, total kolesterol, serbest kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asidi seviyeleri biosmin kullanımı sebebiyle normal seviyelerine geri dönmüştür (Sindhu ve ark 2015).

Flavonoid içeriği bakımından zengin olan, hint fesleğeni (*Ocimum sanctum*) olarak isimlendirilen bitki ekstratları, kadmiyumun rat kalbinde sebep olduğu oksidatif stresin giderilmesi amacıyla kullanılmıştır. Hint fesleğeni, kadmiyumun rat kalbinde sebep olduğu oksidatif stres, antioksidan enzim inhibisyonu, prooksidan enzim inhibisyonu, mitokondriyel solunum çemberi enzimleri inhibisyonu ve elektron transport çemberi enzimleri inhibisyonuna karşı koruyucu olarak bulunmuştur (Kundu ve ark 2009, Sakr ve ark 2015).

Karahalile olarak isimlendirilen *Terminalia arjuna* bitkisi de içermiş olduğu flavonoidler, tanninler ve oligomerik proantosiyanidinler sebebiyle, ratlarda meydana getirilen kadmiyum toksikasyonlarında; karaciğeri koruyucu ve antioksidatif olarak tespit edilmiştir. Kadmiyum uygulamasına bağlı olarak serum alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, alkalin fosfataz ve malondialdehit seviyeleri yükselirken, süperoksid dismutaz, Katalaz ve glutatyon antioksidan enzim seviyeleri ise düşüş göstermiştir. *Terminalla arjuna* bitki ekstratlarının ratlara uygulanması sonucunda, kadmiyumun sebep olduğu enzim seviyeleri değişimi normal halini aldığı tespit edilmiştir (Haidry 2014).

Halk arasında çörek otu olarak ifade edilen *Nigella sativa* bitkisinin, kadmiyuma bağlı olarak gelişen renal disfonksiyona karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bitki ekstratları; kadmiyum uygulaması öncesi, sırası ve sonrasında uygulanmıştır. Çalışmada; serum kreatinin, üre, ALT ve AST seviyeleri ölçülmüştür. Kadmiyum uygulamasına bağlı olarak yükselen serum kreatinin, üre, ALT ve AST değerleri, heksan bitki ekstratlarının uygulandığı grupta normal düzeylerine geri dönmüştür. Gruplar arasında meydana gelen en önemli pozitif değişim, kadmiyum toksikasyonu sonrasında yapılan heksan uygulamasında belirlenmiştir. Çalışma sonunda belirlenen değişimlerin heksan bitki ekstratlarının içerdiği flavonoid, alkoloid ve steroidlerden kaynaklandığı bildirilmektedir (Onoshe ve Madusolumuo 2014).

Bu bilgiler ışığı altında bu çalışmada, akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetin uygulamasının bazı kan parametreleri ile antioksidan sistem üzerine koruyucu etkinliğinin ortaya konulması amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu projede sağlıklı, dört aylık (~4), canlı ağırlıkları (350±10g) birbirine yakın olarak seçilmiş 30 adet yetişkin erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Araştırmada, Kontrol grubu (K; n=6), Kadmiyum grubu (Cd; n = 8), Quercetin grubu (Q; n= 8) ve Kadmiyum + Quercetin grubu (CdQ; n=8) olmak üzere dört grup oluşturuldu ve ratlar rastgele belirtilen gruplara dahil edildi. Ratlar, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde bulunan deneme hayvan ünitesinde, standart plastik rat kafeslerinde, 23±2 C^0 oda sıcaklığında, % 55±10 nisbi nemli ortamda, 12 saat gece /gündüz ışık periyodunda barındırılarak, ad-libitum standart rat yemi ile beslendiler. Deneklerin önlerinde her zaman ulaşabilecekleri, günlük olarak tazelenen içme suyu (~50 ml/gün/rat) bulunduruldu.

2.2. Yöntem

Denemede kullanılan ratlara adaptasyon sürecinden sonra aşağıdaki uygulamalar yapıldı:

a. Kontrol Grubu (K): Deneme boyunca standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

b.Kadmiyum Grubu (Cd): Bu grupta yer alan ratlara 3 gün boyunca 4 mg/kg/gün dozunda kadmiyum klorür ($CdCl_2$) subkutan yolla enjekte edildi.

c.Quercetin Grubu (Q): Bu gruptaki ratlara 50 mg/kg/gün Quercetin intraperitonal olarak yine 3 gün boyunca enjekte edildi.

d.Kadmiyum+Quercetin Grubu(CdQ): Bu gruba 3 gün boyunca 4mg/kg/gün dozunda kadmiyum klorür ($CdCl_{2)}$ subkutan, 50 mg/kg/gün dozunda Quercetin ise intraperitonal olarak enjekte edildi.

Üçgünlük deneme sonunda araştırmada kullanılan ratlara genel anestezi (Thiopental anestezisi, 40mg/kg) uygulandıktan sonra kardiak punksiyon ile kalpten yeterli oranda antikoagulanlı (Heparin) ve antikoagülansız tüplere kan alındı. Kan

alımından sonra hayvanların yaşamlarına anestezi altında iken servikal dislokasyon tekniğiyle son verildi. Araştırma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 17.03.2015 tarihinde 2015/45 nolu karar ile onaylanmıştır.

Alınan kan örnekleri santrifüje (3000 devir/saniye, 25 dk, Hermle Z380, Rösler, Almanya) edilerek plazma ve serumları ayrıldı. Ayrılan plazma ve serum örnekleri analiz zamanına dek eksi 80 C^0'de saklandı. Elde edilen plazma ve serum örneklerinde SOD, MDA, GSH, katalaz, ALT, AST, GGT, total protein ve albümin düzeyleri belirlendi.

2.3. Plazma Biyokimyasal Parametrelerinin Belirlenmesi

Deneme sonunda elde edilen ve analiz zamanına kadar-80 C^0'de saklanan plazma örneklerinde ALT, AST, GGT, total protein ve albümin düzeyleri biyokimyasal analizatör (Architect C-8000, Abbott, Amerika) cihazında prospektüslerine uygun olarak ticari kitler (Siemens) kullanılarak belirlendi.

2.4. Serum Antioksidan Düzeylerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada elde edilen ve yine analiz zamanına kadar eksi 80 C^0'de saklanan serumlarda örneklerinde lipit peroksidasyon ürünü olan MDA (Oxis) ve antioksidan olan GSH, SOD, Katalaz (Cayman) düzeyleri prospektüslerine uygun şekilde ticari kitler kullanılarak ELİSA (Biotek ELX 800, Almanya) cihazında belirlendi.

2.5. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda elde edilen analiz sonuçlarının istatiksel analizleri ve gruplar arası farlılıkların öneminin belirlenmesinde SPSS 17.0 paket programından faydalanılarak varyans analizinde Duncan Multiple Range testi kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

Araştırma gruplarında belirlenen serum MDA, SOD ve GSH düzeyleri ile plazma ALT, AST, GGT, total protein ve albumin düzeylerine ait değerler, Çizelge 2 ve 3 ile Şekil 3 ve 4'de gösterilmiştir.

Çizelge 2. Akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetin uygulamasınınserum MDA ve bazı antioksidanlar üzerine etkisi (X ± SEM).

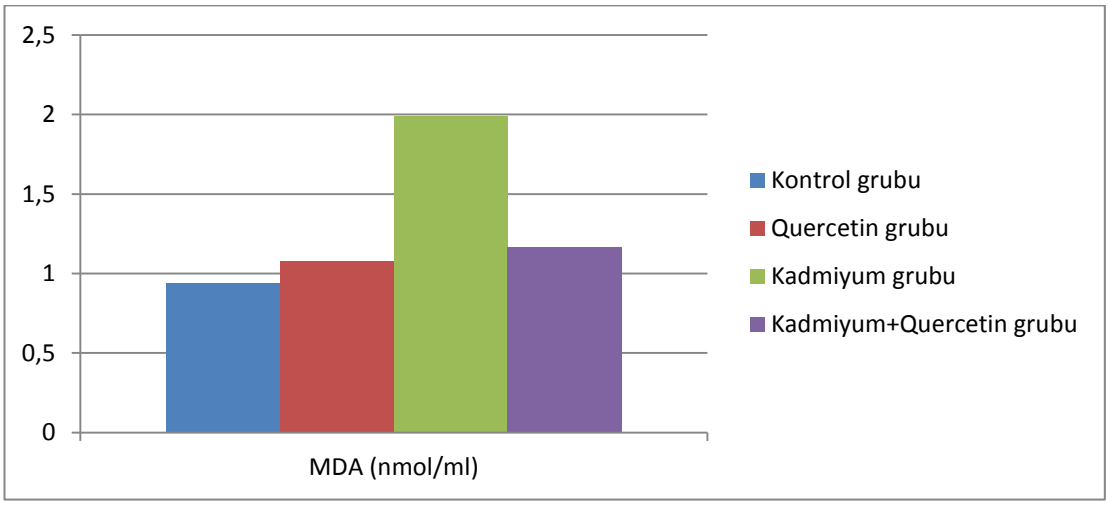
	Gruplar			
Parametreler	K (n=6)	Q (n=8)	Cd (n=8)	Cd+Q (n=8)
MDA (nmol/ml)	0,94 ± 0,09^{b}	1,08 ±0,10^{b}	1,99 ± 0,22^{a}	1,17 ±0,17^{b}
SOD (U/ml)	0,47 ± 0,42^{a}	0,47 ± 0,02^{a}	0,38 ± 0,01^{b}	0,41 ± 0,18^{a}
GSH (µM)	3,99 ± 0,29^{a}	4,65 ± 0,56^{a}	2,28± 0,46^{b}	3,05 ±0,20^{ab}
Katalaz (U/ml)	5,71± 0,37^{a}	5,29 ± 0,28^{a}	3,88± 0,50^{c}	4,07 ±0,46^{bc}

a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir (p<0,05).

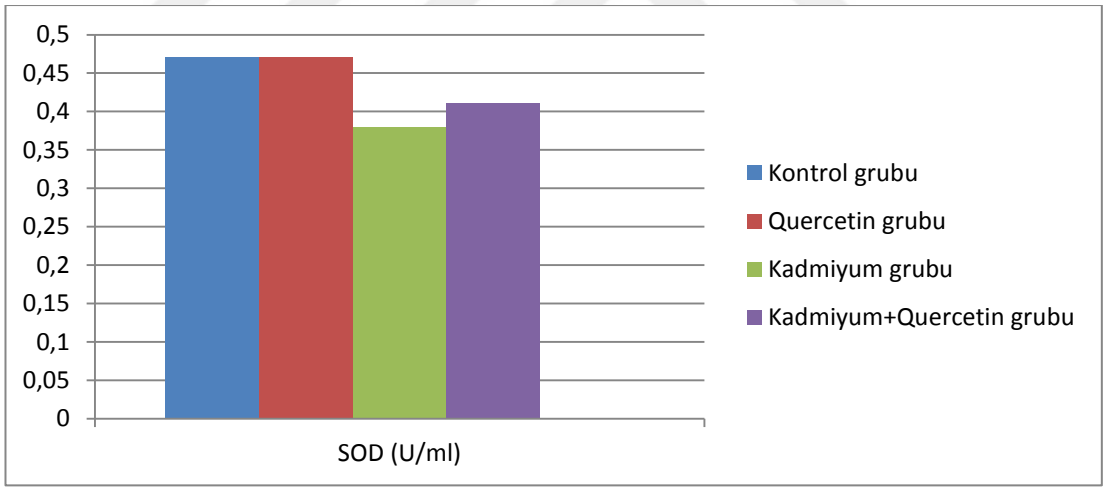
Çizelge 3. Akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetin uygulamasının plazma total protein, ALT, AST, GGT ve Albümin düzeyleri üzerine etkisi (X ± SEM).

	Gruplar			
Parametreler	K (n=6)	Q (n=8)	Cd (n=8)	Cd+Q (n=8)
T.Protein (g/dL)	5,78 ± 0,16^{a}	5,41 ± 0,16^{a}	4,77 ± 0,17^{b}	5,33 ± 0,10^{a}
ALT (U/L)	38,83 ± 1,95^{c}	37,66 ± 1,20^{c}	84,00 ± 5,17^{a}	71,83 ± 4,74^{b}
AST (U/L)	61,16 ± 4,04^{c}	63,16 ± 5,18^{c}	148,0±16,83^{a}	108,16 ± 9,89^{b}
GGT (U/L)	1,66 ± 0,21^{b}	1,50 ± 0,22^{b}	2,60 ± 0,33^{a}	1,50 ± 0,34^{b}
Albümin(g/dL)	3,71 ± 0,12^{a}	3,57 ± 0,14^{a}	2,95 ± 0,22^{b}	3,54 ± 0,92^{a}

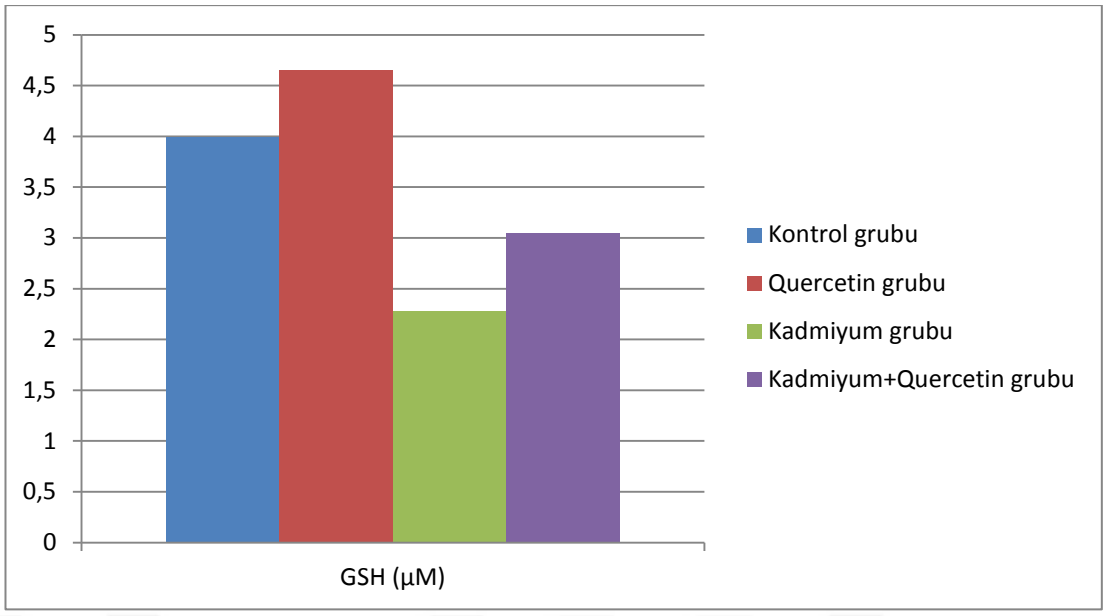
a,b,c; Aynı satırda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir (p<0,05).



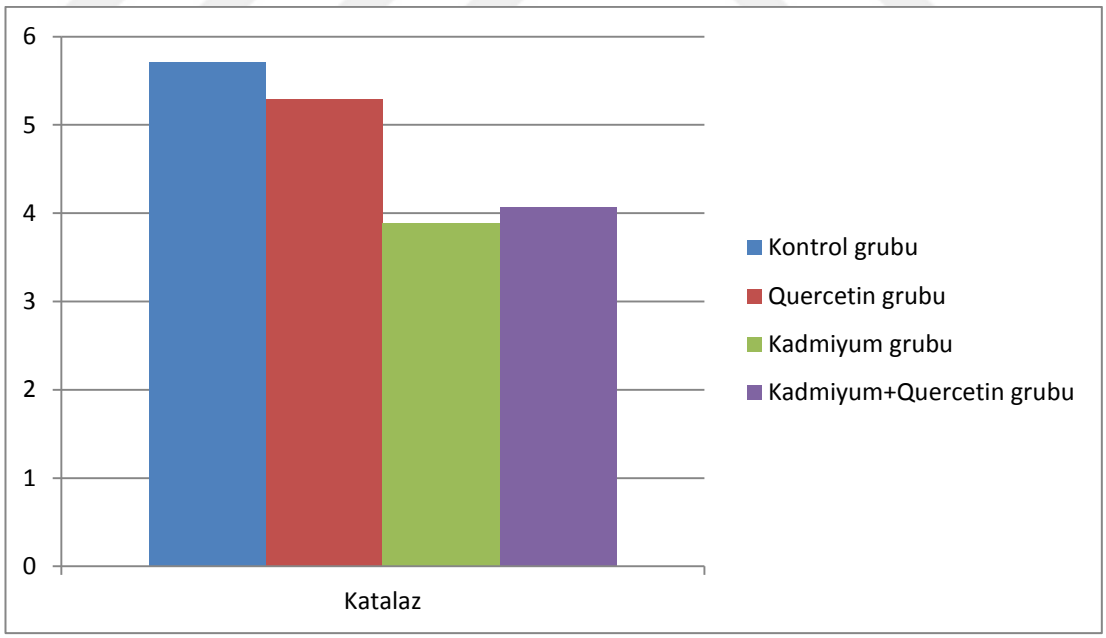
Şekil3. Araştırma gruplarında belirlenen serum MDA düzeyleri.



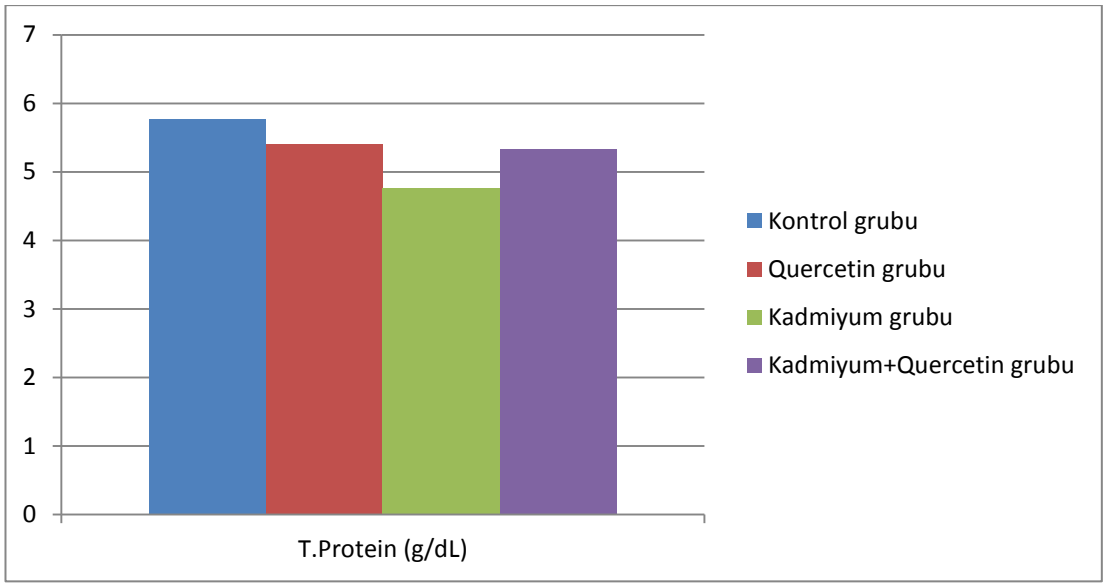
Şekil 4. Araştırma gruplarında belirlenen serum SOD düzeyleri.



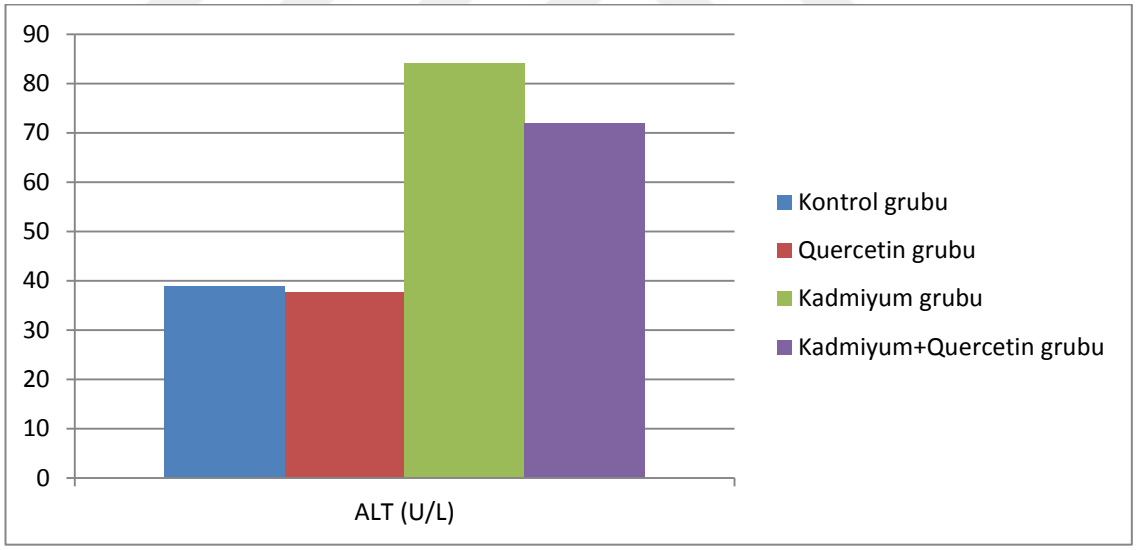
Şekil 5. Araştırma gruplarında belirlenen serum GSH düzeyleri



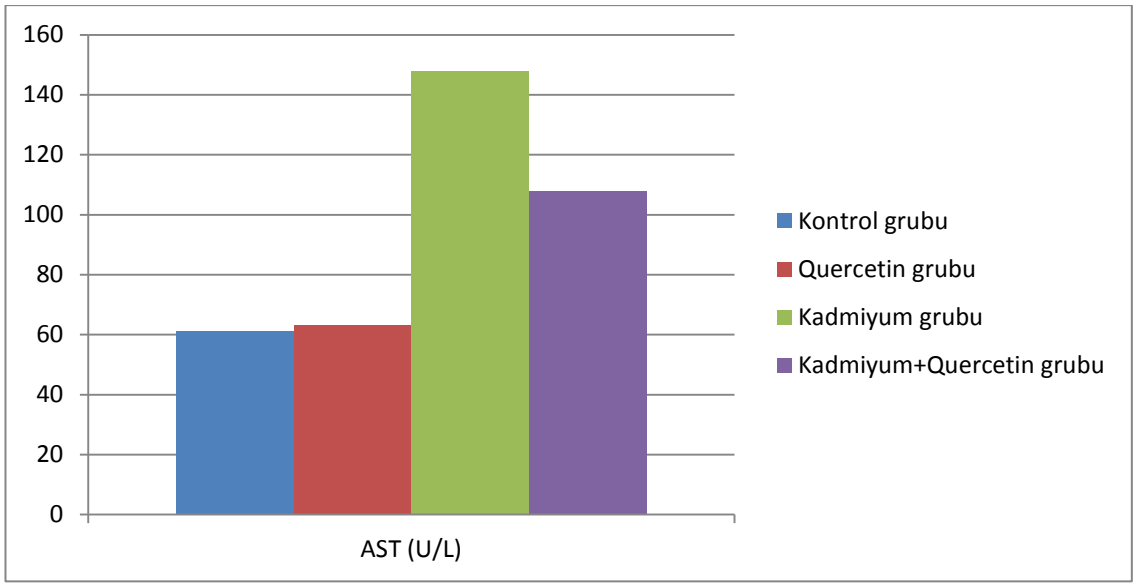
Şekil 6. Araştırma gruplarında belirlenen serum katalaz düzeyleri



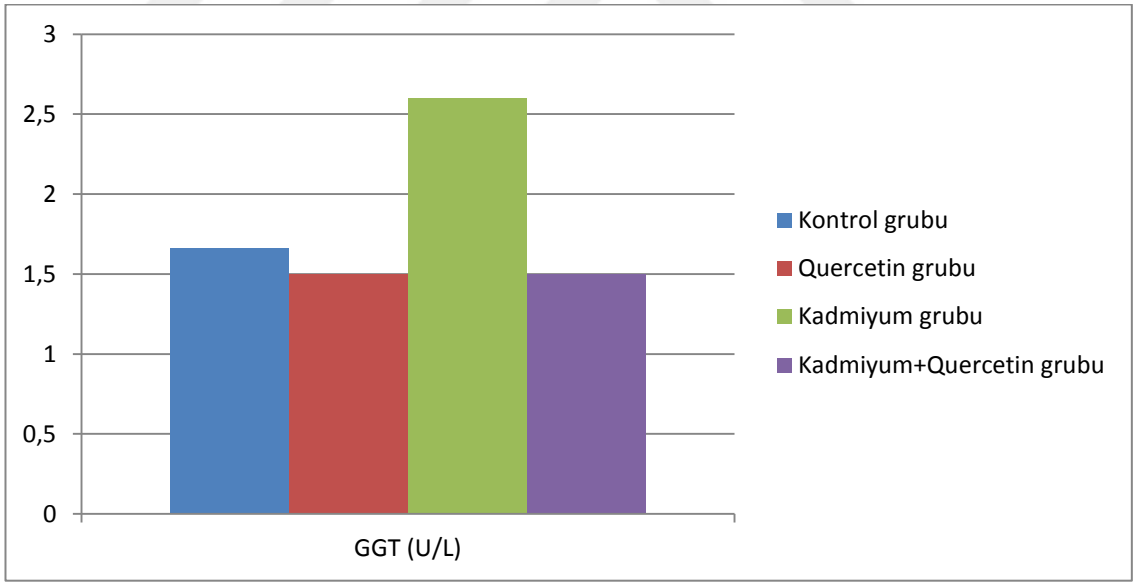
Şekil 7. Araştırma gruplarında belirlenen plazma total protein düzeyleri



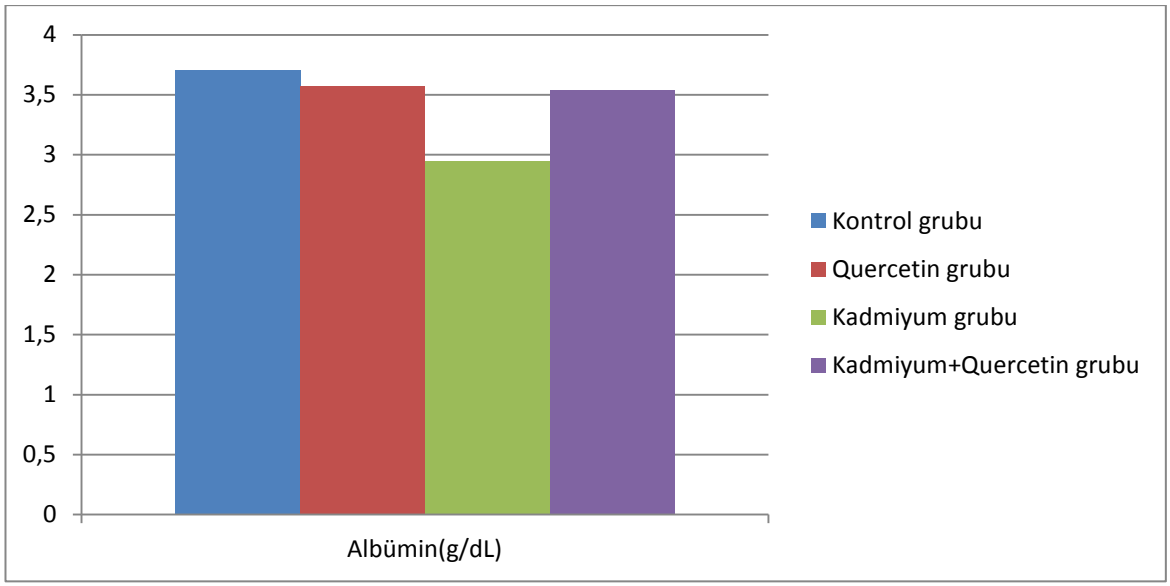
Şekil 8. Araştırma gruplarında belirlenen plazma ALT düzeyleri



Şekil 9. Araştırma gruplarında belirlenen plazma AST düzeyleri



Şekil 10. Araştırma gruplarında belirlenen plazma GGT düzeyleri



Şekil 11. Araştırma gruplarında belirlenen plazma albumin düzeyleri

4. TARTIŞMA

Kadmiyum, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden oldukça önemli bir çevre kirleticidir. Kadmiyum doku ve organlarda oksidatif stres oluşturarak, antioksidan sistemde bozulmalara neden olmaktadır. Kadmiyum toksikasyonunda karaciğerde meydana gelen bozulmalarda en önemli etken meydana gelen oksidatif strestir. Nitekim oksidatif stres, organizmadaki antioksidan sistem ile hücrelerin lipit tabakasının peroksidasyonuna yol açan serbest radikaller arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır (Gülcen ve ark 2011).

Proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanarak yapısal bozukluklara yol açan kadmiyum, ayrıca hücrelerdeki glutatyon tüketimini önemli derecede artırarak doku hasarına yol açmaktadır. Kadmiyumun başta karaciğer ve böbrek olmak üzere hemen hemen bütün doku ve organlarda önemli fonksiyonel bozukluklarına sebep olduğu bildirilmektedir (Bernhard 2006, Messner ve ark 2009).

Kadmiyum toksikasyonu üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, bunların daha çok kadmiyumun çeşitli doku ve organlardaki kronik birikimi ve bunun elimine edilmesi üzerine olduğu dikkat çekmektedir. Doğada daha çok kadmiyumun kronik toksikasyonuna maruz kalındığı bilinmekle birlikte akut toksikasyon olguları da önemsenecek düzeydedir (Andujar ve ark 2010). ATSDR (2012) raporlarına göre kadmiyum üretim merkez ve rafineri çalışanlarında yüksek konsantrasyonda akut inhalasyon yoluyla veya kadmiyumla kaplanmış konteynırlarda depolanmış asidik yiyecek ve içeceklerin fazla miktarda tüketimi sonrasında, ayrıca canlıların ya da laboratuvar çalışanlarının dikkatsizlik ya da bilmeyerek kadmiyuma maruz kalmaları sonrasında akut toksikasyonlar şekillenebilmektedir.

Son yıllarda kadmiyumun vücutta çeşitli doku ve organlardaki birikiminin azaltılması amacıyla, antioksidan özelliği taşıyan çeşitli bitki ekstratları ve vitamin uygulamaları denenmekte ve bu konuda yapılan çalışmalar artmaktadır. Bu bakımdan oldukça yaygın olarak üzerinde çalışılan bitki ekstratlarından birisi olan quercetin; antioksidan, antikarsinojenik, antihiperkolesterolemik, antibakteriyel ve antiinflamatuar etkilere sahip olmasından dolayı kullanım alanı bulan önemli bir bioflavonoiddir (Pham-Huy ve ark 2008).

Kronik kadmiyum toksikasyonu çalışmalarına oranla akut toksikasyon ve bunun bazı kan parametreleri ve antioksidan sistem üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir. Bu amaçla araştırmamızda öncelikle akut kadmiyum toksikasyonu sonucu şekillenen, oksidatif stresin önemli göstergelerinden ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA ile birlikte SOD, katalaz, GSH gibi bazı antioksidanlar, plazma ALT, AST, GGT, total protein ve albumin gibi bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerini araştırdık. Çalışmamızda ayrıca flavonoid bir bitki ekstraktı olan quercetinin, akut kadmiyum toksikasyonu ile bozulmuş antioksidan sistemler ve olumsuz etkilenmiş biyokimyasal değerler üzerine iyileştirici etkileri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada 3 gün boyunca ratlara subcutan yolla enjekte edilen kadmiyum klorür ile akut kadmiyum toksikasyonu oluşturuldu. Çalışmada akut kadmiyum toksikasyonunun yol açtığı oksidatif stres ve antioksidan sistemin inhibisyonunu engellemek amacıyla deney hayvanlarına 4mg/kg/gün (sc) dozunda kadmiyum ile birlikte eş zamanlı olarak 50 mg/kg/gün dozunda quercetin 3 gün boyunca intraperitonal yolla uygulandı. Denemede uygulanan doz, süre ve uygulama yolu daha önce bu konuda yapılan çalışmalar göz önünde bulundurularak belirlendi.

Çalışma sonunda akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan gruptaki ratlarda (Cd) belirlenen ve oksidatif hasarın en önemli göstergelerinden birisi olan MDA düzeyinin diğer üç gruba göre istatistiki olarak önemli oranda yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Quercetin uygulanan grupta (Q) elde edilen MDA düzeyinin kontrol grubu ile benzer olduğu gözlenirken, kadmiyum toksikasyonun negatif etkilerine karşı quercetin uygulanan Cd+Q grubundan elde edilen MDA düzeyinin ise K ve Q grubu ile benzer olmasına karşın Cd grubuna göre önemli düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.05$). (Çizelge 2, Şekil 3). Kanter ve ark (2013) da,2 mg/kg/gün dozunda 30 gün boyunca kadmiyum uygulamış oldukları ratlarda doku MDA seviyesini önemli derecede arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Halder ve ark (2015) laktasyondaki ratlarda oluşturdukları toksikasyonda MDA' nın yüksekliğine dikkat çekmişlerdir. Gülcen ve ark (2011) da kadmiyum ile oluşturdukları karaciğer toksikasyonu çalışmasında serum MDA düzeyinin yükseldiğini rapor etmişlerdir. Farklı deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda da kadmiyum toksikasyonunda serum MDA' nın belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir

(Hussein ve ark 2009). Sunulan literatür bilgileri doğrultusunda çalışmamızda elde edilen veriler, MDA seviyesinin yüksekliği, verilen doz ve sürede akut kadmiyum toksikasyonunun oluşturulduğunu göstermesinin yanı sıra yukarıdaki çalışmaları destekler niteliktedir.

Yine araştırmada vücutta meydana gelen oksidatif hasara kaşı koruyucu etkinliği bilinen antioksidanlardan SOD, GSH ve katalaz enzim düzeylerinde kadmiyum toksikasyonu oluşturulan grupta, diğer üç gruba göre önemli düzeyde ($p<0.05$) azalma olduğu tespit edildi. Quercetin uygulaması yapılan gruplarda ise (Q ve Cd+Q) ise bu değerler kontrol grubu ile benzer iken Cd+Q grubundaki değerler, Cd grubuna göre artma eğilimindeydi (Çizelge 2, Şekil 4 - 6).

Bu ve ark (2011)iki hafta boyunca 4 mg/kg/gün dozda oral yolla uyguladıkları kadmiyum toksikasyonunda, antioksidan enzim sistemini oluşturan GSH, SOD ve GSH-P_X enzim aktivitelerinin önemli derecede düştüğünü göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, Wistar ratlarına 5 mg/kg/gün dozunda dört hafta boyunca oral yolla verilen kadmiyum uygulanmasının karaciğer dokusunda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz ve glutatyon oranlarını önemli derecede azalttığı bildirilmiştir (Prabu 2009). Yine Kanter ve ark (2013) tarafından yapılan çalışmada, frontal kortexte süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz seviyelerinin kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak önemli derecede düştüğü belirlenmiştir. Farelere 0,64 mg/kg/gün dozda kadmiyum verilerek subakut toksikasyon oluşturulan farklı bir çalışmada da serum GSH seviyesi ve SOD enzim aktivitesinde önemli derecede düşüş gözlenmiştir (Chlebda ve ark 2010). Çalışmamızda elde edilen veriler yukarıdaki bilgileri destekler niteliktedir ve akut toksikasyon oluşturulan grupta kadmiyumun doğrudan etkili olarak oksidatif stresi artırdığı lipid peroksidasyonunu indüklediğini buna karşın antioksidan enzimleri ise inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Farelerde, suda çözünebilir flavonoidlerden olan quercetin-5-sülfonik asit sodyum tuzu ve morin-5-sülfonik asit sodyum tuzunun subakut kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak antioksidan sistemlerde meydana gelen değişimlere olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, her iki flavonoid ile kadmiyumun uygulandığı gruplarda GSH seviyesi ve SOD aktivitesinde yükselme meydana geldiği bildirilmiş, istatistiksel olarak önemi olmamakla birlikte quercetin-5-sülfonik asit sodyum

tuzunun, morin-5-sülfonik asit sodyum tuzuna oranla kadmiyum toksikasyonuna karşı daha koruyucu olduğu belirtilmektedir (Chlebda ve ark 2010).

Bu ve ark (2011) farelerin testis germinatif hücrelerinde kadmiyumun sebep olduğu oksidatif toksititeye karşı quercetinin koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada, deney hayvanlarına iki hafta boyunca kadmiyum (4mg/kg/gün) ile quercetinin (75mg/kg/gün) uyguladıklarını ve çalışma sonunda antioksidan enzim aktivitelerinin (SOD, GSH, GSH-PX) önemli derecede düzelerek, lipit peroksidasyon ve hidrojen peroksit üretiminin de dikkate değer bir şekilde kontrol altına alındığını bildirmişlerdir.

Benzer şekilde yapılan farklı bir çalışmada (Prabu 2009) Wistar ratlarının karaciğerinde kadmiyuma bağlı olarak meydana gelen toksititeyi düzeltmek amacıyla 4 hafta boyunca 5 mg/kg/gün kadmiyum ile birlikte 50 mg/kg/gün dozda quercetin oral yoldan verilmiş, karaciğer dokusunda kadmiyum uygulamasına bağlı olarak azalan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyonGSH düzeylerinin quercetin uygulaması ile önemli derecede arttığı ifade edilmiştir.

Kadmiyum, süper oksit anyonu, nitrik oksit ve H_2O_2üretimine yol açarak kadmiyuma maruz kalan hayvanların plazma, beyin, akciğer, karaciğer ve böbreklerinde oksidatif hasar ve lipit peroksidasyonu meydana getirmektedir (Mercan 2004). Çalışmamızda, Cd grubunda yükselen MDA seviyesi ile doku hasarının oluştuğu ve azalan SOD, GSH, katalaz düzeyleri ile antioksidan sistem aktivitesinin baskılandığı belirlenirken, Cd+Q grubunda ise bu parametrelerde iyileşme olduğu ve kadmiyum hasarına karşı quercetinin doğrudan koruyucu etkisi gözlenmiştir. Bu etkinin bir flavonoid olan quercetinin lipit peroksidasyonunu başlatan radikal ve lipid peroksit radikallerinin oluşumunu engellediğini ve/veya doğrudan metal iyonlarını bağlayarak lipitlerin oksidasyonunu önleyebildiği ve ayrıca radikallerin oluşumunda görev yapan enzim sistemlerini inhibe ederek ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (Pourmorad ve ark 2006; Fang 2007). Quercetinin, kadmiyum toksiasyonuna maruz bırakılmadan önce verildiği başka bir çalışmada (iki saat önce 100 mg/kg dozunda), enzimatik antioksidan (SOD ve CAT) seviyelerinin önemli derecede yükseldiği gösterilmiştir (Zargar ve ark 2015). Bu sonuç quercetinin

metal bağlayıcı etkisinin olabileceği gibi etkin bir antioksidan olduğu görüşünü de destekler niteliktedir.

Ratlarda kadmiyumun metabolizma üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, deney hayvanlarına 1, 4, 7 ve 10. günlerde 0,1 mg/kg dozunda subkutan ve intravenöz olarak kadmiyum klorür uygulaması sonrası, serum albumin düzeylerinin kontrol grubuna oranla 8. gün ölçümleri hariç düştüğü bildirilmektedir (Zohouri ve Tekeli 1999). Hussein ve ark (2009) yapmış oldukları çalışmada, hem plazma total protein hem de albumin konsantrasyonları önemli derecede azaldığını gözlemlemişlerdir. Ratlarda tek doz uygulanan kadmiyum toksikasyonunun patolojisi ve eş zamanlı uygulanan klorpromazinin koruyucu etkisini konu alan diğer bir çalışmada ise; kadmiyum klorür 7 mg/kg dozunda tek doz subkutan olarak ratlara enjekte edilmiş, çalışmanın 7. ve 21. günlerinde analiz edilen serum total protein ve albumin örneklerinde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Araştırmamızda ölçülen plazma total protein ve albümin düzeyleri değerlendirildiğinde sadece kadmiyum uygulaması yapılan gruptan (Cd) elde edilen değerin diğer üç grupla (K, Q ve Cd+Q) kıyaslandığında önemli bir azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$) (Çizelge 3, Şekil 7,11). Bu parametreler açısından K, Q ve Cd+Q gruplarına ait değerlerin ise birbirine benzer olduğu gözlendi. Total protein ve albumin seviyelerindeki düşüş kadmiyuma bağlı olarak meydana gelen karaciğer hasarından kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Karaciğer dokusunun yapısal ve fonksiyonel durumunu değerlendirmede en önemli göstergelerin plazma ALT, AST ve GGT enzim düzeyleri olduğu bilinmektedir. Kadmiyum lipit peroksidasyonu artırarak hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olmaktadır. Hücrelerin membran permeabilitesini de bozarak bu enzimlerin kana geçişine sebep olarakkan enzim düzeylerinde artışa yol açmaktadır (Koizumi ve ark 1996). Çalışmada, kadmiyum toksikasyonu oluşturulan grupta ALT, AST ve GGT enzim düzeylerinin K ve Q gruplarına göre oldukça önemli düzeyde arttığı ($p<0.05$) gözlenirken Cd+Q grubundan elde edilen değerlerin ise Cd grubuna göre önemli düzeyde azaldığı belirlenirken yine de K ve Q grubuna göre oldukça yüksekti ($p<0.05$). Bununla birlikte Cd+Q grubundan elde edilen GGT düzeyi ise K ve Q grubuyla benzerdi (Çizelge 3, Şekil 8-10).

Bu sonuç kadmiyum uygulamasının akut karaciğer hasarına yol açtığını göstergesi olarak kabul edilebilir. Farelerde yapılan benzer bir çalışmada (Fahim ve ark 2012) 2.284 mg/kg dozda kadmiyum verilerek oluşturulmuş akut kadmiyum toksikasyonunda ALT ve kreatinin seviyelerinde önemli derecede artış görülürken, SOD aktivitesinin önemli derecede azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmamızda Cd grubundan elde edilen biyokimyasal verilerde ALT, AST, GGT enzim düzeylerinin yüksek olması kadmiyumun karaciğerde meydana getirdiği hasarını göstermekte, total protein ve albümin düzeyindeki düşüş ise oluşan akut karaciğer yetmezliğinden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Prabu (2009), Wistar ratlarına 5 mg/kg/gün dozunda 4 hafta boyunca kadmiyum uygulayarak hepatotoksitite oluşturmuş, meydana gelen toksititeyi düzeltmek amacıyla 50 mg/kg/gün quercetini, Cd+Q grubuna uygulamıştır. Araştırıcı çalışma sonunda, kadmiyum uygulamasına bağlı olarak serum aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH) enzim seviyelerinin ve gamma glutamil transferaz (GGT) değerlerinin bizim çalışmamızla paralel olarak yükseldiğini rapor etmiştir. Quercetinin kadmiyum ile beraber uygulandığı grupta (Cd+Q) ise plazma ALT, AST ve GGT enzim seviyelerinin normal değerlerine geri döndürdüğünü ifade etmiştir. Benzer şekilde, Asagba ve Eriyamremu (2007) oral kadmiyum uygulamasının bazı hematolojik değerler ile karaciğer enzimleri üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada, plazma ALT, AST değerlerinin önemli derecede yükseldiğini bildirmektedirler. Akut kadmiyum toksikasyonunun sebep olduğu sistemik ve trombo- embolik durumların tespiti için yapılan başka bir çalışmada (Fahim ve ark 2012) ise farelerde plazma alanin aminotransferaz (ALT) ve kreatinin seviyelerinin önemli derecede arttığı ifade edilmiştir.

Flavonoidler içerisinde önemli bir yere sahip olan quercetinin, karaciğer ve karaciğer enzim aktiviteleri üzerine olumlu etkisi farklı deney modellerinde de ortaya konmuştur. Hiperkolesterolemik ratlardaki lipemik-oksidatif hepatik hasara karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, oral yoldan uygulanan 15 mg/kg quercetin; serum alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve γ- glutamil transpeptidaz (G-GT) enzim seviyelerinde önemli derecede düşüşe sebep olduğu ifade edilmektedir (Mariee ve ark 2012). Plazma GGT düzeyinin de hücrelerde

meydana gelen oksidatif stresin belirleyici bir unsuru olarak düşünüldüğünde (Lee ve ark 2004) quercetin ilavesinin oksidatif stres üzerine olumlu etkisi ortaya konmuştur. Bu bulgular quercetinin, membran stabil edici özelliğini ve aynı zamanda hücrelerdeki lipid peroksidasyonunu azaltarak antioksidan sistemin aktivasyonunda etkili olduğu bilgisini desteklemektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, 4 mg/kg/gün dozda 3 gün subkutan yolla verilerek akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda, serum MDA düzeyinin arttığı; SOD, GSH ve katalaz enzim seviyelerinin ise önemli seviyede azaldığı tespit edilerek antioksidan sistemin olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür. Ayrıca kadmiyum uygulamasına bağlı olarak plazma albumin ve total protein seviyeleri azalırken plazma ALT, AST ve GGT enzim değerlerinin de artış olduğu gözlenmiştir Bu bulgular akut kadmiyum toksikasyonda karaciğerin önemli derecede etkilendiğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda akut kadmiyum toksikasyonuna karşıflavonoid grubunda yer alan ve etkin antioksidan özelliği bulunan quercetinin kadmiyum toksikasyonuna karşı koruyucu ve düzenleyici etkisi araştırılmıştır. Nitekim deneme sonunda quercetinin Cd toksikasyonu oluşan grupta serum MDA düzeyini düşürerek, SOD, GSH ve katalaz enzim seviyelerini ise arttırmış olması, quercetinin hücrelerdeki lipit peroksidasyonunu azaltarak antioksidan sistemin aktivasyonunda etkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Benzer şekilde plazma ALT, AST ve GGT enzim değerlerinin quercetin uygulamasına bağlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Deneme sonunda elde edilen bulgular doğrultusunda quercetinin yalnız başına uygulanmasının her hangi bir olumsuz etki oluşturmamakla beraber aynı zamanda toksikasyon oluşturulan grupta ise karaciğer dokusu üzerine koruyucu etkisini ortaya koyması bakımından bu veriler dikkate değer görünmektedir.

Aynı zamanda çalışma sonunda elde edilen bulguların, bundan sonra yapılacak çalışmalar için kaynak teşkil etmesinin yanı sıra kadmiyum ve quercetinin farklı doz, süre, hayvanın farklı yaşam dönemlerinde ve farklı uygulama yollarının uygulanmasına yönelik çalışmaların yapılmasının quercetinin olumlu ve olumsuz etkilerini ortaya konulması bakımından faydalı olacağı ve bu açıdan elde edilen sonuçların önemli olduğu kanaatine varıldı.

6. KAYNAKLAR

Abd El-Gawad, H M, and A E Khalifa. 2001. "Quercetin, Coenzyme Q10, and L-Canavanine as Protective Agents against Lipid Peroxidation and Nitric Oxide Generation in Endotoxin-Induced Shock in Rat Brain." *Pharmacological Research* 43 (3): 257–63. doi:10.1006/phrs.2000.0781.

Abu-Hayyeh, S, M Sian, K G Jones, a Manuel, and J T Powell. 2001. "Cadmium Accumulation in Aortas of Smokers." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21: 863–67. doi:10.1161/01.ATV.21.5.863.

Ackman, RG. 1988. "Nutritional Composition of Fats in Seafoods." *Progress in Food & Nutrition Science*. http://europepmc.org/abstract/med/2699043.

Adikwu, Elias, Oputiri Deo, Oru-bo Precious Geoffrey, Rivers State, and Bayelsa State. 2013. "Hepatotoxicity of Cadmium and Roles of Mitigating Agents" 4 (6): 222–31.

Ali, I, P Damdimopoulou, U Stenius, a Adamsson, S I Makela, a Akesson, M Berglund, H Hakansson, and K Halldin. 2012. "Cadmium-Induced Effects on Cellular Signaling Pathways in the Liver of Transgenic Estrogen Reporter Mice." *Toxicol Sci* 127 (1): 66–75. doi:10.1093/toxsci/kfs077.

Al-Nasser, Ibrahim A., and Ibrahim Al-Nasser. 2000. "Cadmium Hepatotoxicity and Alterations of the Mitochondrial Function." *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 38 (4): 407–13. doi:10.1081/CLT-100100950.

"American Journal of Research Communication Www.usa-Journals.com Effect of Hexane Seed Extract of." n.d. 2 (1): 158–71.

Andersen, O, JB Nielsen, and JA Sorensen. 1994. "Experimental Localization of Intestinal Uptake Sites for Metals (Cd, Hg, Zn, Se) in Vivo in Mice." *Environmental Health*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1567371/.

Andujar, P, L Bensefa-Colas, and A Descatha. 2010. "[Acute and Chronic Cadmium Poisoning]." *La Revue de Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Francaise de Médecine Interne* 31 (2): 107–15. doi:10.1016/j.revmed.2009.02.029.

Aranami, Fumito, Hiroko Segawa, Junya Furutani, Shoji Kuwahara, Rieko Tominaga, Etsuyo Hanabusa, Sawako Tatsumi, Shinsuke Kido, Mikiko Ito, and Ken-ichi Miyamoto. 2010. "Fibroblast Growth Factor 23 Mediates the Phosphaturic Actions of Cadmium." *The Journal of Medical Investigation : JMI* 57 (1-2): 95–108. doi:JST.JSTAGE/jmi/57.95 [pii].

Arbon, Kate S., Cody M. Christensen, Wendy a. Harvey, and Sara J. Heggland. 2012. "Cadmium Exposure Activates the ERK Signaling Pathway Leading to Altered Osteoblast Gene Expression and Apoptotic Death in Saos-2 Cells." *Food and Chemical Toxicology* 50 (2). Elsevier Ltd: 198–205. doi:10.1016/j.fct.2011.10.031.

Article, Original, Mariana Franco, and Andrea Bezerra Rodrigues. 2009. "Music Therapy in Relief of Pain in Oncology Patients A Música No Alívio Da Dor Em Pacientes Oncológicos" 7: 147–51.

Aruoma, Okezie I, Buxiang Sun, Hajime Fujii, Vidushi S Neergheen, Theeshan Bahorun, Kyung-Sun Kang, and Mi-Kyung Sung. 2006. "Low Molecular Proanthocyanidin Dietary Biofactor Oligonol: Its Modulation of Oxidative Stress, Bioefficacy, Neuroprotection, Food Application and Chemoprevention Potentials." *BioFactors (Oxford, England)* 27 (1-4): 245–65.

Asagba, S. O., and G. E. Eriyamremu. 2007. "Oral Cadmium Exposure Alters Haematological and Liver Function Parameters of Rats Fed a Nigerian-like Diet." *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* 16 (3-4): 267–74. doi:10.1080/13590840701775403.

Atsdr. 2012. “Public Health Statement for Cadmium.” *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, no. September. http://www.atsdr.cdc.gov/PHS/PHS.asp?id=46&tid=15.

Ayaşan, T, and E Karakozak. 2010. “Hayvan Beslemede B-Karoten Kullanılması ve Etkileri.” *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. http://vetdergi.kafkas.edu.tr/extdocs/2010_4/697_705.pdf?

Bamonti, Fabrizia, Alessandro Fulgenzi, Cristina Novembrino, and Maria Elena Ferrero. 2011. “Metal Chelation Therapy in Rheumathoid Arthritis: A Case Report. Successful Management of Rheumathoid Arthritis by Metal Chelation Therapy.” *Biometals : An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine* 24 (6): 1093–98. doi:10.1007/s10534-011-9467-9.

Bando, Noriko, Saori Wakamatsu, and Junji Terao. 2007. “Effect of an Excessive Intake of Quercetin on the Vitamin E Level and Antioxidative Enzyme Activities of Mouse Liver under Paraquat-Induced Oxidative Stress.” *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 71 (10): 2569–72. doi:10.1271/bbb.70282.

Baysal, T, and S Ersus. 1999. “Karotenoidler ve Insan Sağlığı.” *Gıda Dergisi*. http://dergipark.ulakbim.gov.tr/gidader/article/download/5000097348/5000090672.

Bernhard, D. 2006. “Increased Serum Cadmium and Strontium Levels in Young Smokers: Effects on Arterial Endothelial Cell Gene Transcription.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26 (4): 833–38. doi:10.1161/01.ATV.0000205616.70614.e5.

Bernhoft, Robin a. 2013a. “Cadmium Toxicity and Treatment.” *TheScientificWorldJournal* 2013: 394652. doi:10.1155/2013/394652.

Bernhoft, Robin a. 2013b. “Cadmium Toxicity and Treatment.” *The Scientific World Journal* 2013.

Birben, Esra, Umit Murat Sahiner, Cansin Sackesen, Serpil Erzurum, and Omer Kalayci. 2012. “Oxidative Stress and Antioxidant Defense.” *World Allergy Organization Journal* 5 (1): 9–19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613.

Bodereau-Dubois, B, O List, and D Calas-List. 2012. “Transmembrane Potential Polarization, Calcium Influx, and Receptor Conformational State Modulate the Sensitivity of the Imidacloprid-Insensitive Neuronal Insect.” *Of Pharmacology and …*. http://jpet.aspetjournals.org/content/341/2/326.short.

Boussouira, B, and QL Nguyen. 1999. “Composition Containing a Non-Photocatalytic Metal Oxide and Tocopherol, Its Use in the Treatment of Acne.” *US Patent 5,961,993*. https://www.google.com/patents/US5961993.

BRESSLER, JP, L OLIVI, and JAEH CHEONG. 2004. “Divalent Metal Transporter 1 in Lead and Cadmium Transport.” *Annals of the New*. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1306.011/full.

Bridges, CC, and RK Zalups. 2005. “Molecular and Ionic Mimicry and the Transport of Toxic Metals.” *Toxicology and Applied Pharmacology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X04004235.

Bu, Tongliang, Yuling Mi, Weidong Zeng, and Caiqiao Zhang. 2011. “Protective Effect of Quercetin on Cadmium-Induced Oxidative Toxicity on Germ Cells in Male Mice.” *Anatomical Record (Hoboken, N.J. : 2007)* 294 (3): 520–26. doi:10.1002/ar.21317.

Centre, Biology Education. 2012. “Risks of Cadmium Nanoparticles on Estuarine Organisms Pianpian Wu.”

Chen, H, and AL Tappel. 1996. “Protection of Multiple Antioxidants against Heme Protein Oxidation and Lipid Peroxidation Induced by CBrCl3 in Liver, Lung, Kidney, Heart, and Spleen.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf950562f.

Chen, Nan, Yao He, Yuanyuan Su, Xiaoming Li, Qing Huang, Haifeng Wang, Xiangzhi Zhang, Renzhong Tai, and Chunhai Fan. 2012. “The Cytotoxicity of Cadmium-Based Quantum Dots.” *Biomaterials* 33 (5). Elsevier Ltd: 1238–44. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.10.070.

Cherian, MG, and JJ Vostal. 1977. “Biliary Excretion of Cadmium in Rat. I. Dose-dependent Biliary Excretion and the Form of Cadmium in the Bile.” *And Environmental Health, Part A Current …*. http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287397709529493.

Chlebda, Ewa, Jan Magdalan, Anna Merwid-Lad, Małgorzata Trocha, Maria Kopacz, Anna Kuźniar, Dorota Nowak, and Adam Szelag. 2010. “Influence of Water-Soluble Flavonoids, Quercetin-5′-Sulfonic Acid Sodium Salt and Morin-5′-Sulfonic Acid Sodium Salt, on Antioxidant Parameters in the Subacute Cadmium Intoxication Mouse Model.” *Experimental and Toxicologic Pathology* 62 (2): 105–8. doi:10.1016/j.etp.2009.02.118.

Choi, Jeong-Hwa, Hyeun-Wook Chang, and Soon-Jae Rhee. 2002. “Effect of Green Tea Catechin on Arachidonic Acid Cascade in Chronic Cadmium-Poisoned Rats.” *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 11 (4): 292–97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495261.

Colacino, JA, AE Arthur, KK Ferguson, and LS Rozek. 2014. “Dietary Antioxidant and Anti-Inflammatory Intake Modifies the Effect of Cadmium Exposure on Markers of Systemic Inflammation and Oxidative Stress.” *Environmental Research*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935114000243.

Comelekoglu, Ulku, Serap Yalin, Selda Bagis, Oya Ogenler, N Ozlen Sahin, Altan Yildiz, Banu Coskun, Rezan Hatungil, and Aysegul Turac. 2007. “Low-Exposure Cadmium Is More Toxic on Osteoporotic Rat Femoral Bone: Mechanical, Biochemical, and Histopathological Evaluation.” *Ecotoxicology and Environmental Safety* 66 (2): 267–71. doi:10.1016/j.ecoenv.2006.01.006.

Crimi, E, V Sica, S Williams-Ignarro, and H Zhang. 2006. “The Role of Oxidative Stress in Adult Critical Care.” *Free Radical Biology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584905006660.

Dahan, K, M Fennal, and NB Kumar. 2008. “Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer.” *Journal of the Society for*. http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=1715894X&AN=31504285&h=Z1Q%2FRocgSmaN5MMbS0CgDXSGOqRQIp0QlCjhgiYE6AmpfQrqHUU%2FGEPVyWnGUJYhb1O9wqjuSN6gu3rVJCy1cw%3D%3D&crl=c.

Daly, JM, MD Lieberman, J Goldfine, and J Shou. 1992. “Enteral Nutrition with Supplemental Arginine, RNA, and Omega-3 Fatty Acids in Patients after Operation: Immunologic, Metabolic, and Clinical Outcome.” *Surgery*. http://europepmc.org/abstract/med/1377838.

Derviş, E. 2011. “Oral Antioksidanlar.” *Dermatoz*. http://www.dermatoz.org/makaleler/05/06.pdf.

Devasagayam, T P a, J C Tilak, K K Boloor, Ketaki S Sane, Saroj S Ghaskadbi, and R D Lele. 2004. “Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects.” *The Journal of the Association of Physicians of India* 52 (October): 794–804. doi:10.1016/S0300-483X(03)00149-5.

Donaldson, Michael S. 2004. “Nutrition and Cancer: A Review of the Evidence for an Anti-Cancer Diet.” *Nutrition Journal* 3 (1): 19. doi:10.1186/1475-2891-3-19.

Dröge, Wulf. 2002. “Aging-Related Changes in the Thiol/disulfide Redox State: Implications for the Use of Thiol Antioxidants.” *Experimental Gerontology* 37 (12): 1333–45. doi:10.1016/S0531-5565(02)00175-4.

Dudley, RE, LM Gammal, and CD Klaassen. 1985. “Cadmium-Induced Hepatic and Renal Injury in Chronically Exposed Rats: Likely Role of Hepatic Cadmium-Metallothionein in Nephrotoxicity.” *Toxicology and Applied*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X85901814.

Dufour, D R, J a Lott, F S Nolte, D R Gretch, R S Koff, and L B Seeff. 2000. “Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring.” *Clinical Chemistry* 46 (12): 2050–68. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106350.

El-Boshy, Mohamed E., Engy F. Risha, Fatma M. Abdelhamid, Mohammad S. Mubarak, and Taibi Ben Hadda. 2014. “Protective Effects of Selenium against Cadmium Induced Hematological Disturbances, Immunosuppressive, Oxidative Stress and Hepatorenal Damage in Rats.” *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, June. Elsevier GmbH. doi:10.1016/j.jtemb.2014.05.009.

Elisma, F, and C Jumarie. 2001. “Evidence for Cadmium Uptake through Nramp2: Metal Speciation Studies with Caco-2 Cells.” *Biochemical and Biophysical Research*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X01952453.

El-Shahat, Abd El-Rahman, Attia Gabr, Abdel-Raheim Meki, and El-Saed Mehana. 2009. “Altered Testicular Morphology and Oxidative Stress Induced by Cadmium in Experimental Rats and Protective Effect of Simultaneous Green Tea Extract.” *International Journal of Morphology* 27 (3): 757–64. doi:10.4067/S0717-95022009000300020.

Epstein, FH, and JM McCord. 1985. “Oxygen-Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury.” *New England Journal of Medicine*. http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM198501173120305.

Ergüzel, E. 2006. “Quercetin (3, 3’, 4’, 5, 7-Pentahidroksiflavon)’in Bakır (II) ve Çinko (II) Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Tayini.” Marmara Üniversitesi.

ev, IB Afanas’, AI Dcrozhko, and AV Brodskii. 1989. “Chelating and Free Radical Scavenging Mechanisms of Inhibitory Action of Rutin and Quercetin in Lipid Peroxidation.” *Biochemical*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006295289904103.

Everett, Charles J, and Ivar L Frithsen. 2008. “Association of Urinary Cadmium and Myocardial Infarction.” *Environmental Research* 106 (2): 284–86. doi:10.1016/j.envres.2007.10.009.

Fahim, M. a., a. Nemmar, S. Dhanasekaran, S. Singh, M. Shafiullah, J. Yasin, S. Zia, and M. Y. Hasan. 2012. “Acute Cadmium Exposure Causes Systemic and Thromboembolic Events in Mice.” *Physiological Research* 61 (1): 73–80.

Fang, Caodi. 2007. “Characterization of Polyphenol Oxidase and Antioxidants From Pawpaw (Asimina Tribola) Fruit.”

Ferramola, Mariana L, Matías F F Pérez Díaz, Stella M Honoré, Sara S Sánchez, Rosa I Antón, Ana C Anzulovich, and María S Giménez. 2012. “Cadmium-Induced Oxidative Stress and Histological Damage in the Myocardium. Effects of a Soy-Based Diet.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 265 (3). Elsevier Inc.: 380–89. doi:10.1016/j.taap.2012.09.009.

Ferrandiz, ML, and MJ Alcaraz. 1991. “Anti-Inflammatory Activity and Inhibition of Arachidonic Acid Metabolism by Flavonoids.” *Agents and Actions*. http://link.springer.com/article/10.1007/BF01980887.

Flora, S. J S, Megha Mittal, and Ashish Mehta. 2008. “Heavy Metal Induced Oxidative Stress & Its Possible Reversal by Chelation Therapy.” *Indian Journal of Medical Research* 128 (4): 501–23.

Formica, JV, and W Regelson. 1995. “Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids.” *Food and Chemical Toxicology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0278691595000771.

Fortier, M, F Omara, J Bernier, P Brousseau, and M Fournier. 2008. “Effects of Physiological Concentrations of Heavy Metals Both Individually and in Mixtures on the Viability and Function of Peripheral Blood Human Leukocytes in Vitro.” *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 71 (19): 1327–37. doi:10.1080/15287390802240918.

Frazier, JM, and BS Kingsley. 1976. “Kinetics of Cadmium Transport in the Isolated Perfused Rat Liver.” *Toxicology and Applied Pharmacology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X76901897.

Friberg, L, M Piscator, GF Nordberg, and T Kjellström. 1974. “Cadmium in the Environment.” http://www.cabdirect.org/abstracts/19762700375.html.

Galán, a, L García-Bermejo, a Troyano, N E Vilaboa, C Fernández, E de Blas, and P Aller. 2001. “The Role of Intracellular Oxidation in Death Induction (apoptosis and Necrosis) in Human Promonocytic Cells Treated with Stress Inducers (cadmium, Heat, X-Rays).” *European Journal of Cell Biology* 80 (4): 312–20. doi:10.1078/0171-9335-00159.

Galicka, Anna, Małgorzata M Brzóska, Krystyna Sredzińska, and Andrzej Gindzienski. 2004. “Effect of Cadmium on Collagen Content and Solubility in Rat Bone.” *Acta Biochimica Polonica* 51 (3): 825–29. doi:045103825.

Gallagher, Carolyn M., and Jaymie R. Meliker. 2010. “Blood and Urine Cadmium, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Environmental Health Perspectives* 118 (12): 1676–84. doi:10.1289/ehp.1002077.

Gencer, M, T Karaca, and ANC Güngör. 2014. “The Protective Effect of Quercetin on IMA Levels and Apoptosis in Experimental Ovarian Ischemia-Reperfusion Injury.” *European Journal of*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211514001894.

George, M, and RA Goyer. 1976. “Cadmium-Metallothionein-Induced Nephropathy.” *Toxicology and Applied*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X76901460.

Gerhardsson, L, V Englyst, and NG Lundström. 2002. “Cadmium, Copper and Zinc in Tissues of Deceased Copper Smelter Workers.” *Journal of Trace*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X02800554.

Giannini, Edoardo G, Roberto Testa, and Vincenzo Savarino. 2005. “Liver Enzyme Alteration: A Guide for Clinicians.” *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l’Association Medicale Canadienne* 172 (3): 367–79. doi:10.1503/cmaj.1040752.

Götz, ME, G Künig, P Riederer, and MBH Youdim. 1994. “Oxidative Stress: Free Radical Production in Neural Degeneration.” *Pharmacology & Therapeutics*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0163725894900558.

Gowda, Shivaraj, Prakash B Desai, Vinayak V Hull, Avinash A K Math, Sonal N Vernekar, and Shruthi S Kulkarni. 2009. “A Review on Laboratory Liver Function Tests.” *The Pan African Medical Journal* 3: 17. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21532726.

Grace, S. C., and B. a. Logan. 1996. “Acclimation of Foliar Antioxidant Systems to Growth Irradiance in Three Broad-Leaved Evergreen Species.” *Plant Physiology* 112 (4): 1631–40.

Guner, A., Turkez, H., & Aslan, A. 2012. “The in Vitro Effects of Dermotocarpon Intestiniforme (a Lichen) Extracts against Cadmium Induced Genetic and Oxidative Damage.” *Ekoloji* 21 (84): 38–46.

Gunnarsson, David, Mona Svensson, Gunnar Selstam, and Gunnar Nordberg. 2004. “Pronounced Induction of Testicular PGF(2 Alpha) and Suppression of Testosterone by Cadmium-Prevention by Zinc.” *Toxicology* 200 (1): 49–58. doi:10.1016/j.tox.2004.03.003.

Gutteridge, JMC, and B Halliwell. 1990. “The Measurement and Mechanism of Lipid Peroxidation in Biological Systems.” *Trends in Biochemical Sciences*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/096800049090206Q.

Haidry, Muhammad Tahir. 2014. “Hepatoprotective and Antioxidative Effects of Terminalia Arjuna against Cadmium Provoked Toxicity in Albino Rats (Ratus Norvigicus).” *Biochemistry & Pharmacology: Open Access* 03 (01): 10–13. doi:10.4172/2167-0501.1000130.

Halder, Sumita, Rajarshi Kar, Vikas Galav, Ashish K Mehta, Swapan K Bhattacharya, Pramod K Mediratta, and Basu D Banerjee. 2015. “Cadmium Exposure during Lactation Causes Learning and Memory-Impairment in F1 Generation Mice: Amelioration by Quercetin.” *Drug and Chemical Toxicology* 0545 (October): 1–7. doi:10.3109/01480545.2015.1092042.

Hanneken, Anne, Fen-Fen Lin, Jennifer Johnson, and Pamela Maher. 2006. “Flavonoids Protect Human Retinal Pigment Epithelial Cells from Oxidative-Stress-Induced Death.” *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47 (7): 3164–77. doi:10.1167/iovs.04-1369.

Hanson, Miranda L., Ida Holásková, Meenal Elliott, Kathleen M. Brundage, Rosana Schafer, and John B. Barnett. 2012. “Prenatal Cadmium Exposure Alters Postnatal Immune Cell Development and Function.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 261 (2): 196–203. doi:10.1016/j.taap.2012.04.002.

Hertog, M G, E J Feskens, P C Hollman, M B Katan, and D Kromhout. 1993. “Dietary Antioxidant Flavonoids and Risk of Coronary Heart Disease: The Zutphen Elderly Study.” *Lancet (London, England)* 342 (8878): 1007–11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8105262.

Higdon, Jane V, Barbara Delage, David E Williams, and Roderick H Dashwood. 2009. “NIH Public Access” 55 (3): 224–36. doi:10.1016/j.phrs.2007.01.009.Cruciferous.

Hogervorst, J, M Plusquin, and J Vangronsveld. 2007. “House Dust as Possible Route of Environmental Exposure to Cadmium and Lead in the Adult General Population.” *Environmental*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935106001289.

Holásková, Ida, Meenal Elliott, Miranda L Hanson, Rosana Schafer, and John B Barnett. 2012. “Prenatal Cadmium Exposure Produces Persistent Changes to Thymus and Spleen Cell Phenotypic Repertoire as Well as the Acquired Immune Response.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 265 (2): 181–89. doi:10.1016/j.taap.2012.10.009.

Horiguchi, Hyogo, Etsuko Oguma, and Fujio Kayama. 2011. “Cadmium Induces Anemia through Interdependent Progress of Hemolysis, Body Iron Accumulation, and Insufficient Erythropoietin Production in Rats.” *Toxicological Sciences : An Official Journal of the Society of Toxicology* 122 (1): 198–210. doi:10.1093/toxsci/kfr100.

Hu, QH, C Wang, JM Li, and DM Zhang. 2009. “Allopurinol, Rutin, and Quercetin Attenuate Hyperuricemia and Renal Dysfunction in Rats Induced by Fructose Intake: Renal Organic Ion Transporter Involvement.” *American Journal of*. http://ajprenal.physiology.org/content/297/4/F1080.short.

Hussein, S.a, H.a Abd-El-Maksoud, Agag B.I, and M.B El-Nile. 2009. "Effect of Cadmium Toxicity on Some Biochemical Blood Parameters and Their Modulation with Certain Natural Antioxidants in Rabbits," no. February: 338–62.

Ige, S. F., and R. E. Akhigbe. 2013. "Common Onion (Allium Cepa) Extract Reverses Cadmium-Induced Organ Toxicity and Dyslipidaemia via Redox Alteration in Rats." *Pathophysiology* 20 (4). Elsevier Ireland Ltd: 269–74. doi:10.1016/j.pathophys.2013.04.002.

Ishar, M P, K Kumar, S Kaur, S Kumar, N K Girdhar, S Sachar, a Marwaha, and a Kapoor. 2001. "Facile, Regioselective [4 + 2] Cycloaddition Involving 1-Aryl-4-Phenyl-1-Azadienes and Allenic Esters: An Efficient Route to Novel Substituted 1-Aryl-4-Phenyl-1,4-Dihydropyridines." *Org Lett* 3 (14): 2133–36. doi:10.1021/ol010026a.

Jiménez-Ortega, Vanesa, Pilar Cano Barquilla, Pilar Fernández-Mateos, Daniel P. Cardinali, and Ana I. Esquifino. 2012. "Cadmium as an Endocrine Disruptor: Correlation with Anterior Pituitary Redox and Circadian Clock Mechanisms and Prevention by Melatonin." *Free Radical Biology and Medicine* 53 (12): 2287–97. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.533.

Kandasamy, Neelamegam, and Natarajan Ashokkumar. 2012. "Myricetin, a Natural Flavonoid, Normalizes Hyperglycemia in Streptozotocin-Cadmium-Induced Experimental Diabetic Nephrotoxic Rats." *Biomedicine & Preventive Nutrition* 2 (4): 246–51. doi:10.1016/j.bionut.2012.04.003.

Kanter, Mehmet, Cuneyt Unsal, Cevat Aktas, and Mustafa Erboga. 2013. "Neuroprotective Effect of Quercetin against Oxidative Damage and Neuronal Apoptosis Caused by Cadmium in Hippocampus." *Toxicology and Industrial Health*, November. doi:10.1177/0748233713504810.

———. 2016. "Neuroprotective Effect of Quercetin against Oxidative Damage and Neuronal Apoptosis Caused by Cadmium in Hippocampus." *Toxicology and Industrial Health* 32 (3): 541–50. doi:10.1177/0748233713504810.

Karabulut-Bulan, O, S Bolkent, and R Yanardag. 2008. "The Role of Vitamin C, Vitamin E, and Selenium on Cadmium-Induced Renal Toxicity of Rats." *Drug and Chemical*. http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01480540802383200.

Karabulut-Bulan, Ö, M koyutürk, and ş bolkent. 2004. "sıçan tiroid bezinde kadmiyum hasarına karşı c vitamini, e vitamini ve selenyumun kombine kullanımının etkileri." http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2004v35/s4/a3.pdf.

Karbownik, M, E Gitto, A Lewinski, and R J Reiter. 2001. "Induction of Lipid Peroxidation in Hamster Organs by the Carcinogen Cadmium: Melioration by Melatonin." *Cell Biology and Toxicology* 17 (1): 33–40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504448.

Kerry, Nicole L, and Mavis Abbey. 1997. "Red Wine and Fractionated Phenolic Compounds Prepared from Red Wine Inhibit Low Density Lipoprotein Oxidation in vitro1Supported by the National Heart Foundation of Australia and the Australian Atherosclerosis Society.1." *Atherosclerosis* 135 (1): 93–102. doi:10.1016/S0021-9150(97)00156-1.

Kim, Kisok. 2012. "Blood Cadmium Concentration and Lipid Profile in Korean Adults." *Environmental Research* 112 (January). Elsevier: 225–29. doi:10.1016/j.envres.2011.12.008.

Kocak, M, and E Akçıl. 2006. "The Effects of Chronic Cadmium Toxicity on the Hemostatic System." *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. http://www.karger.com/Article/Abstract/102047.

Koizumi, T, H Shirakura, H Kumagai, and H Tatsumoto. 1996. "Mechanism of Cadmium-Induced Cytotoxicity in Rat Hepatocytes: Cadmium-Induced Active Oxygen-Related Permeability

Changes of the Plasma Membrane." *Toxicology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X96034774.

Krajcovicova-Kudlackova, Marica, Monika Ursínyová, Vlasta Mašánová, Alžbeta Béderová, and Martina Valachovičová. 2006. "Cadmium Blood Concentrations in Relation to Nutrition." *Central European Journal of Public Health* 14 (3): 126–29.

Krishnakumar, N., S. Milton Prabu, and N.K. Sulfikkarali. 2012. "Quercetin Protects against Cadmium-Induced Biochemical and Structural Changes in Rat Liver Revealed by FT-IR Spectroscopy." *Biomedicine & Preventive Nutrition* 2 (3). Elsevier Masson SAS: 179–85. doi:10.1016/j.bionut.2012.03.010.

Kundu, Subhadip, Suman Sengupta, Soumya Chatterjee, Soham Mitra, and Arindam Bhattacharyya. 2009. "Cadmium Induces Lung Inflammation Independent of Lung Cell Proliferation: A Molecular Approach." *Journal of Inflammation* 6 (1): 19. doi:10.1186/1476-9255-6-19.

Lee, Duk-Hee, Rune Blomhoff, and David R Jacobs. 2004. "Is Serum Gamma Glutamyltransferase a Marker of Oxidative Stress?" *Free Radical Research* 38 (6): 535–39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15346644.

Leslie, EM, J Liu, CD Klaassen, and MP Waalkes. 2006. "Acquired Cadmium Resistance in Metallothionein-I/II (–/–) Knockout Cells: Role of the T-Type Calcium Channel Cacnα1G in Cadmium Uptake." *Molecular Pharmacology*. http://molpharm.aspetjournals.org/content/69/2/629.short.

Li, Ruijin, Chao Yuan, Chuan Dong, Shaomin Shuang, and Martin M. F. Choi. 2011. "In Vivo Antioxidative Effect of Isoquercitrin on Cadmium-Induced Oxidative Damage to Mouse Liver and Kidney." *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 383 (5). Springer-Verlag: 437–45. doi:10.1007/s00210-011-0613-2.

Li, Y, and He Schellhorn. 2007. "New Developments and Novel Therapeutic Perspectives for Vitamin C." *The Journal of Nutrition* 137 (10): 2171–84.

Lim, T. K. 2015. "Allium Cepa." In *Edible Medicinal and Non Medicinal Plants*, 124–203. Dordrecht: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-94-017-9511-1_4.

Lizotte, J, E Abed, C Signor, D T Malu, J Cuevas, O Kevorkova, J Sanchez-Dardon, et al. 2012. "Expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor by Osteoblastic Cells: Protection against Cadmium Toxicity." *Toxicol Lett* 215 (3). Elsevier Ireland Ltd: 167–73. doi:10.1016/j.toxlet.2012.10.006.

Logan, Alan C. 2004. "Omega-3 Fatty Acids and Major Depression: A Primer for the Mental Health Professional." *Lipids in Health and Disease* 3: 25. doi:10.1186/1476-511X-3-25.

Lonn, EM, S Yusuf, V Dzavik, CI Doris, Q Yi, and S Smith. 2001. "Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE)." *Circulation*. http://circ.ahajournals.org/content/103/7/919.short.

Lou, M, R Garay, and JO Alda. 1991. "Cadmium Uptake through the Anion Exchanger in Human Red Blood Cells." *The Journal of Physiology*. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.1991.sp018826/full.

Mariee, A.D., Abd-Allah, G.M., El-Beshbishy, H.a. 2012. "Protective Effect of Dietary Flavonoid Quercetin against Lipemic-Oxidative Hepatic Injury in Hypercholesterolemic Rats." *Pharmaceutical Biology* 50 (8): 1019–25. doi:10.3109/13880209.2012.655424.

Mauro, Michael J, and Michael W N Deininger. 2006. “Chronic Myeloid Leukemia in 2006 : A Perspective Fe Rra Ta St Ti Fo U Fo U St or Fe Rra Ta.” *Bone*, no. Cml.

McCarty, Mark F. 2012. “Zinc and Multi-Mineral Supplementation Should Mitigate the Pathogenic Impact of Cadmium Exposure.” *Medical Hypotheses* 79 (5). Elsevier Ltd: 642–48. doi:10.1016/j.mehy.2012.07.043.

McIntyre, Neil. 2004. “11.CLINICAL BIOCHEMISTRY OF THE LIVER.” *Principles of Medical Biology* 15: 291–316. doi:10.1016/S1569-2582(04)15011-3.

Mechanisms, Production, O F Free, Defence Systems, and I N The. n.d. “SERBEST RADİKAL OLUŞUM MEKANİZMALARI ve VÜCUTTAKİ ANTİOKSİDAN SAVUNMA,” no. Diplock 1998: 32–37.

MEMİŞOĞULLARI, R. 2005. “Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi.” http://www.tipdergi.duzce.edu.tr/Dokumanlar/cb5e3aba-f37a-445d-addd-79800c90c141.pdf.

Menke, A, P Muntner, and EK Silbergeld. 2009. “Cadmium Levels in Urine and Mortality among US Adults.” *Environmental*. http://search.proquest.com/openview/4249e085b3304d6647a3f93aaa2a9b1b/1?pq-origsite=gscholar.

Mercan, Ufuk. 2004. “Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi” 15: 91–96.

Messner, B., M. Knoflach, a. Seubert, a. Ritsch, K. Pfaller, B. Henderson, Y. H. Shen, et al. 2009. “Cadmium Is a Novel and Independent Risk Factor for Early Atherosclerosis Mechanisms and In Vivo Relevance.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29 (9): 1392–98. doi:10.1161/ATVBAHA.109.190082.

Meydani, M. 2001. “Vitamin E and Atherosclerosis: Beyond Prevention of LDL Oxidation.” *The Journal of Nutrition*. https://jn.nutrition.org/content/131/2/366S.full.

Middleton, E, C Kandaswami, and TC Theoharides. 2000. “The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer.” *Pharmacological Reviews*. https://pharmrev.aspetjournals.org/content/52/4/673.full.

Milton Prabu, S, K Shagirtha, and J Renugadevi. 2010. “Quercetin in Combination with Vitamins (C and E) Improves Oxidative Stress and Renal Injury in Cadmium Intoxicated Rats.” *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 14 (11): 903–14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284339.

Misra, HP. 1974. “Generation of Superoxide Free Radical during the Autoxidation of Thiols.” *Journal of Biological Chemistry*. http://www.jbc.org/content/249/7/2151.short.

Morales, A I, C Vicente-Sánchez, J M Santiago Sandoval, J Egido, P Mayoral, M A Arévalo, M Fernández-Tagarro, J M López-Novoa, and F Pérez-Barriocanal. 2006. “Protective Effect of Quercetin on Experimental Chronic Cadmium Nephrotoxicity in Rats Is Based on Its Antioxidant Properties.” *Food and Chemical Toxicology : An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 44 (12): 2092–2100. doi:10.1016/j.fct.2006.07.012.

Moskaug, J. Ø, Harald Carlsen, Mari Myhrstad, and Rune Blomhoff. 2004. “Molecular Imaging of the Biological Effects of Quercetin and Quercetin-Rich Foods.” *Mechanisms of Ageing and Development* 125 (4): 315–24. doi:10.1016/j.mad.2004.01.007.

Mozaffarian, D, and JHY Wu. 2011. “Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events.” *Journal of the American College of*. http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1146941.

Naidu, K Akhilender. 2003. “Vitamin C in Human Health and Disease Is Still a Mystery? An Overview.” *Nutrition Journal* 2: 7. doi:10.1186/1475-2891-2-7.

Nakano, M, A Onodera, E Saito, and M Tanabe. 2008. “Effect of Astaxanthin in Combination With. ALPHA.-Tocopherol or Ascorbic Acid against Oxidative Damage in Diabetic ODS Rats.” *Journal of Nutritional*. http://jlc.jst.go.jp/DN/JALC/00318046844?from=Google.

Nordberg, G F, and T Kjellström. 1979. “Metabolic Model for Cadmium in Man.” *Environmental Health Perspectives* 28 (February): 211–17. doi:10.1289/ehp.7928211.

Nordberg, GF. 2009. “Historical Perspectives on Cadmium Toxicology.” *Toxicology and Applied Pharmacology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X09001331.

Nordberg, M. 1984. “General Aspects of Cadmium: Transport, Uptake and Metabolism by the Kidney.” *Environmental Health Perspectives*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568154/.

Nriagu, JO. 1979. “Global Inventory of Natural and Anthropogenic Emissions of Trace Metals to the Atmosphere.” http://www.nature.com/nature/journal/v279/n5712/abs/279409a0.html.

Ogawa, Takeshi, Etsuko Kobayashi, Yasushi Okubo, Yasushi Suwazono, Teruhiko Kido, and Koji Nogawa. 2004. “Relationship among Prevalence of Patients with Itai-Itai Disease, Prevalence of Abnormal Urinary Findings, and Cadmium Concentrations in Rice of Individual Hamlets in the Jinzu River Basin, Toyama Prefecture of Japan.” *International Journal of Environmental Health Research* 14 (4): 243–52. doi:10.1080/09603120410001725586.

Omenn, GS, GE Goodman, and MD Thornquist. 1996. “Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease.” *New England Journal*. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199605023341802.

Pacini, Stefania, Maria G Fiore, Stefano Magherini, Gabriele Morucci, Jacopo J V Branca, Massimo Gulisano, and Marco Ruggiero. 2012. “Could Cadmium Be Responsible for Some of the Neurological Signs and Symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.” *Medical Hypotheses* 79 (3). Elsevier Ltd: 403–7. doi:10.1016/j.mehy.2012.06.007.

Panemangalore, M, and MG Cherian. 1983. “Metabolism of Parenterally Administered Zinc and Cadmium in Livers of Newborn Rats.” *Chemico-Biological Interactions*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009279783900790.

Pham-Huy, Lien Ai, Hua He, and Chuong Pham-Huy. 2008. “Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health.” *International Journal of Biomedical Science* 4 (2): 89–96.

Popovic-Bubujuk, Slavica, Nenad Bojat, Ninoslav Djelic, Sladjana Dronjak, Ljiljana Kostadinovic, Tamara Coghill-Galonja, and Marko Andjelkovic. 2013. “The Effect of Different Acute Concentrations of Cadmium Chloride on the Frequency of Micronuclei in AO Rats.” *Genetika* 45 (3): 727–36. doi:10.2298/GENSR1303727B.

Pourmorad, F, S J Hosseinimehr, and N Shahabimajd. 2006. “Antioxidant Activity , Phenol and Flavonoid Contents of Some Selected Iranian Medicinal Plants.” *African Journal of Biotechnology* 5 (June): 1142–45. doi:10.1055/s-2007-987042.

Prabu, Milton. 2009. “Ameliorative Effect of Quercetin Against Cadmium Induced Toxicity in Liver of Wistar Rats” 9 (1): 1665–72.

Prozialeck, Walter C, Joshua R Edwards, and James M Woods. 2006. “The Vascular Endothelium as a Target of Cadmium Toxicity.” *Life Sciences* 79: 1493–1506. doi:10.1016/j.lfs.2006.05.007.

Rice-Evans, C a, and N J Miller. 1996. “Antioxidant Activities of Flavonoids as Bioactive Components of Food.” *Biochemical Society Transactions* 24 (3): 790–95.

Saez, G, PJ Thornalley, HAO Hill, and R Hems. 1982. “The Production of Free Radicals during the Autoxidation of Cysteine and Their Effect on Isolated Rat Hepatocytes.” *Et Biophysica Acta (BBA …*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304416582903026.

Sakr, S.A., M.F. Bayomy, and A.M. El-Morsy. 2015. “Rosemary Extract Ameliorates Cadmium-Induced Histological Changes and Oxidative Damage in the Liver of Albino Rat.” *The Journal of Basic & Applied Zoology* 71: 1–9. doi:10.1016/j.jobaz.2015.01.002.

Sarwar, Nadeem, Saifullah, Sukhdev S Malhi, Munir Hussain Zia, Asif Naeem, Sadia Bibi, and Ghulam Farid. 2010. “Role of Mineral Nutrition in Minimizing Cadmium Accumulation by Plants.” *Journal of the Science of Food and Agriculture*, no. March: n/a – n/a. doi:10.1002/jsfa.3916.

Satarug, S, M R Haswell-Elkins, and M R Moore. 2000. “Safe Levels of Cadmium Intake to Prevent Renal Toxicity in Human Subjects.” *The British Journal of Nutrition* 84 (6): 791–802. doi:10.1017/S0007114500002403.

Satarug, Soisungwan, Jason R. Baker, Supanee Urbenjapol, Melissa Haswell-Elkins, Paul E B Reilly, David J. Williams, and Michael R. Moore. 2003. “A Global Perspective on Cadmium Pollution and Toxicity in Non-Occupationally Exposed Population.” *Toxicology Letters* 137: 65–83. doi:10.1016/S0378-4274(02)00381-8.

Satarug, Soisungwan, and Michael R Moore. 2012. “Emerging Roles of Cadmium and Heme Oxygenase in Type-2 Diabetes and Cancer Susceptibility.” *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 228 (4): 267–88. doi:10.1620/tjem.228.267.Correspondence.

Satarug, Soisungwan, and Michael R. Moore. 2004. “Adverse Health Effects of Chronic Exposure to Low-Level Cadmium in Foodstuffs and Cigarette Smoke.” *Environmental Health Perspectives* 112 (10): 1099–1103. doi:10.1289/ehp.6751.

Satarug, Soisungwan, Muneko Nishijo, Jerome M Lasker, Robert J Edwards, and Michael R Moore. 2006. “Kidney Dysfunction and Hypertension: Role for Cadmium, p450 and Heme Oxygenases?” *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 208 (3): 179–202. doi:10.1620/tjem.208.179.

Sawchenko, P E, and M I Friedman. 1979. “Sensory Functions of the Liver--a Review.” *The American Journal of Physiology* 236: R5–20.

Scheuhammer, a M, and M G Cherian. 1986. “Quantification of Metallothioneins by a Silver-Saturation Method.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 82 (3): 417–25. doi:10.1016/0041-008X(86)90277-2.

Schwartz, G G, and I M Reis. 2000. “Is Cadmium a Cause of Human Pancreatic Cancer?” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 9 (2): 139–45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10698473.

Seren, S, R Lieberman, and UD Bayraktar. 2008. “Lycopene in Cancer Prevention and Treatment.” *American Journal of*. http://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/2008/01000/Lycopene_in_Cancer_Prevention_and_Treatment.12.aspx.

Shagirtha, K, and M Muthumani. 2011. “Melatonin Abrogates Cadmium Induced Oxidative Stress Related Neurotoxicity in Rats.” *Eur Rev Med Pharmacol*. https://www.researchgate.net/profile/DrSMilton_Prabu/publication/51733670_Melatonin_abrogates_cadmium_induced_oxidative_stress_related_neurotoxicity_in_rats/links/0912f5133741e5d3fa000000.pdf.

Shaikh, ZA, ME Blazka, and T Endo. 1995. “Metal Transport in Cells: Cadmium Uptake by Rat Hepatocytes and Renal Cortical Epithelial Cells.” *Environmental Health Perspectives*. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1519319/.

Shargorodsky, J, and SG Curhan. 2011. “Heavy Metals Exposure and Hearing Loss in US Adolescents.” *–Head & Neck …*. http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1106935.

Sheu, C, and CS Foote. 1995. “Reactivity toward Singlet Oxygen of a 7, 8-Dihydro-8-Oxoguanosine (" 8-Hydroxyguanosine") Formed by Photooxidation of a Guanosine Derivative.” *Journal of the American Chemical Society*. http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00129a004.

Shoskes, D a. 1998. “Effect of Bioflavonoids Quercetin and Curcumin on Ischemic Renal Injury: A New Class of Renoprotective Agents.” *Transplantation* 66 (2): 147–52. doi:10.1097/00007890-199807270-00001.

Siesjö, BK, CD Agardh, and F Bengtsson. 1988. “Free Radicals and Brain Damage.” *Cerebrovascular and Brain*. http://europepmc.org/abstract/med/2701375.

Silva, Nalinda, Roshini Peiris-John, Rajitha Wickremasinghe, Hemantha Senanayake, and Nalini Sathiakumar. 2012. “Cadmium a Metalloestrogen: Are We Convinced?” *Journal of Applied Toxicology* 32 (5): 318–32. doi:10.1002/jat.1771.

Sindhu, Kothandaraman, Rajendran Revathy, Mathi Selvam, and Subbaiyan Sathish. 2015. “Journal of Chemical and Pharmaceutical Research , 2015 , 7 (4): 1512-1518 Research Article Anti-Nephrotoxic Perception of Diosmin , a Citrus Flavonoid Inhibiting Cadmium Chloride Induced Oxidative Stress in Experimental Rats” 7 (4): 1512–18.

Singh, P, and V Sankhla. 2010. “In Situ Protective Effect of Curcumin on Cadmium Chloride Induced Genotoxicity in Bone Marrow Chromosomes of Swiss Albino Mice.” *J Cell Mol Biol*. http://jcmb.halic.edu.tr/pdf/8-2/7.pdf.

Sorahan, T, A Lister, and MS Gilthorpe. 1995. “Mortality of Copper Cadmium Alloy Workers with Special Reference to Lung Cancer and Non-Malignant Diseases of the Respiratory System, 1946-92.” *Occupational and*. http://oem.bmj.com/content/52/12/804.short.

Stacey, NH, and CD Klaassen. 1980. “Cadmium Uptake by Isolated Rat Hepatocytes.” *Toxicology and Applied Pharmacology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X80900460.

Su, Linlin, Dolores D Mruk, and C Yan Cheng. 2012. “Regulation of Drug Transporters in the Testis by Environmental Toxicant Cadmium, Steroids and Cytokines.” *Spermatogenesis* 2 (4): 285–93. doi:10.4161/spmg.22536.

Sughis, Muhammad, Joris Penders, Vincent Haufroid, Benoit Nemery, and Tim S Nawrot. 2011. “Bone Resorption and Environmental Exposure to Cadmium in Children: A Cross--Sectional Study.” *Environmental Health : A Global Access Science Source* 10 (1). BioMed Central Ltd: 104. doi:10.1186/1476-069X-10-104.

Tallkvist, J, CL Bowlus, and B Lönnerdal. 2001. “DMT1 Gene Expression and Cadmium Absorption in Human Absorptive Enterocytes.” *Toxicology Letters*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427401003630.

Taysi, S, M Gul, RA Sari, and F Akcay. 2002. “Serum Oxidant/antioxidant Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.” *Clinical Chemistry and*. http://www.degruyter.com/dg/viewarticle/j$002fcclm.2002.40.issue-7$002fcclm.2002.117$002fcclm.2002.117.xml.

Taysi, S, F Polat, M Gul, RA Sari, and E Bakan. 2002. “Lipid Peroxidation, Some Extracellular Antioxidants, and Antioxidant Enzymes in Serum of Patients with Rheumatoid Arthritis.” *Rheumatology International*. http://link.springer.com/article/10.1007/s00296-001-0163-x.

Tel, G, M Apaydın, ME Duru, and M Öztürk. 2012. “Antioxidant and Cholinesterase Inhibition Activities of Three Tricholoma Species with Total Phenolic and Flavonoid Contents: The Edible Mushrooms from Anatolia.” *Food Analytical Methods*. http://link.springer.com/article/10.1007/s12161-011-9275-4.

Terlouw, SA, R Masereeuw, and FGM Russel. 2003. “Modulatory Effects of Hormones, Drugs, and Toxic Events on Renal Organic Anion Transport.” *Biochemical Pharmacology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295203000364.

Thévenod, F. 2010. “Catch Me If You Can! Novel Aspects of Cadmium Transport in Mammalian Cells.” *Biometals*. http://link.springer.com/article/10.1007/s10534-010-9309-1.

TYGSTRUP, NIELS. 1990. “Assessment of Liver Function: Principles and Practice.” *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 5 (4): 468–82. doi:10.1111/j.1440-1746.1990.tb01426.x.

Üniversitesi, Düzce, Burak Gülcen, Ömür Karaca, Murat Abdülgani Kuş, Nusret Akpolat, and İlter Kuş. 2011. “Deneysel Kadmiyum Toksisitesinde Melatonin Hormonunun Karaciğer Üzerindeki Koruyucu Etkisi : İmmunohistokimyasal Bir Çalışma The Protective Effects Of Melatonin Hormone Against Experimental Cadmium Toxicity In The Liver : An Immunohistochemical Study” 1 (2): 13–17.

Uraguchi, Shimpei, and Toru Fujiwara. 2012. “Cadmium Transport and Tolerance in Rice: Perspectives for Reducing Grain Cadmium Accumulation.” *Rice* 5 (1). Springer Open Ltd: 5. doi:10.1186/1939-8433-5-5.

Valko, M., C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, and M. Mazur. 2006. “Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer.” *Chemico-Biological Interactions* 160 (1): 1–40. doi:10.1016/j.cbi.2005.12.009.

Valko, Marian, Dieter Leibfritz, Jan Moncol, Mark T D Cronin, Milan Mazur, and Joshua Telser. 2007. “Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease.” *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39 (1): 44–84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001.

Varoni, M V, D Palomba, S Gianorso, and V Anania. 2003. “Cadmium as an Environmental Factor of Hypertension in Animals : New Perspectives on Mechanisms” 1: 807–10.

Wang, Lu, and Evan P. Gallagher. 2013. “Role of Nrf2 Antioxidant Defense in Mitigating Cadmium-Induced Oxidative Stress in the Olfactory System of Zebrafish.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 266 (2). Elsevier Inc.: 177–86. doi:10.1016/j.taap.2012.11.010.

Who, and World Health Organization. 2010. “Exposure to Cadmium: A Major Public Health Concern.” *World Health Organization*, 3–6. http://www.who.int/ipcs/features/cadmium.pdf.

Willcox, Joye K., Sarah L. Ash, and George L. Catignani. 2004. “Antioxidants and Prevention of Chronic Disease.” *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 44 (4): 275–95. doi:10.1080/10408690490468489.

World Health Organisation. 2007. “Health Risks of Heavy Metals from Long-Range Transboundary Air Poluution.” *Joint WHO L Convention Task Force on Health Aspects of Air Pollution*, 2–144. www.euro.who.Int.

Wu, Xunwei, Suhua Su, Rihong Zhai, Kekuan Chen, Taiyi Jin, Bo Huang, Yuanfen Zhou, Xianmin Ge, Guoming Wei, and Ruiqing Liao. 2004. “Lack of Reversal Effect of EDTA Treatment on Cadmium Induced Renal Dysfunction: A Fourteen-Year Follow-Up.” *Biometals : An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine* 17 (4): 435–41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15259364.

Yilmaz, Dilek, Nilufer Cinkilic Aydemir, Ozgur Vatan, Ece Tuzun, and Rahmi Bilaloglu. 2012. “Influence of Naringin on Cadmium-Induced Genomic Damage in Human Lymphocytes in Vitro.” *Toxicology and Industrial Health* 28 (2): 114–21. doi:10.1177/0748233711407241.

YONGMANITCHAI, W, and OP Ward. 1989. “Omega-3 Fatty Acids: Alternative Sources of Production.” *Process Biochemistry*. http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=7346426.

Youness, Eman R, Nadia a Mohammed, and Fatma a Morsy. 2012. “Cadmium Impact and Osteoporosis: Mechanism of Action.” *Toxicology Mechanisms and Methods* 22 (7): 560–67. doi:10.3109/15376516.2012.702796.

Young, IS, and JV Woodside. 2001. “Antioxidants in Health and Disease.” *Journal of Clinical Pathology*. http://jcp.bmj.com/content/54/3/176.short.

Yurtcu, E, E Kasapoğlu, and Fİ Şahin. 2012. “Protective Effects Of\ Beta-Carotene and Silymarin on Human Lymphocytes.” *Turkish Journal of Biology*. http://journals.tubitak.gov.tr/biology/abstract.htm?id=12326.

Zalups, RK, and S Ahmad. 2003. “Molecular Handling of Cadmium in Transporting Epithelia.” *Toxicology and Applied Pharmacology*. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X02000212.

Zargar, Seema, Nikhat Jamal Siddiqi, Sooad Khalaf, Al Daihan, and Tanveer A Wani. 2015. “Protective Effects of Quercetin on Cadmium Fluoride Induced Oxidative Stress at Different Intervals of Time in Mouse Liver” 62 (2): 207–13.

Zohouri Ayşen, Tekeli Süleyman K. 1999. “No Title.” *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.* 25 (2): 261–71.

.

7. EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı

8. ÖZGEÇMİŞ

Isparta'da 1 Ocak 1982 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini aynı ilde tamamladıktan sonra 2001 yılında başladığı Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2006 yılında lisans eğitimini tamamladı. Askerlik görevini 2007 yılında Girne'de tamamlayan İhsan KISADERE, 2009 yılına kadar özel sektörde çalıştıktan sonra Manas Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde uzman olarak görev yapmaya başladı. Daha sonra Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda 2012 yılında doktora eğitimine başladı. Halen görevine devam etmekle beraber, evli ve bir çocuk babasıdır.