

T.C.

FIRAT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**AROCLOR 1254'E MARUZ KALAN GEBE RATLAR İLE YAVRULARINDA
OKSİDATİF STRESİN VE BU STRESE KARŞI VİTAMİN E'NİN KORUYUCU
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Ayşe SEYRAN

ELAZIĞ - 2010

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Sema TEMİZER OZAN

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mine ERİŞİR

Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sema TEMİZER OZAN

Prof. Dr. Yeter DEĞER

Prof. Dr. Seval YILMAZ

Prof. Dr. İhsan HALİFEOĞLU

Doç. Dr. Mine ERİŞİR

Anneme,

Oğlum Alperen ve

Eşim Harun SEYRAN'a

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime bilgi ve tecrübeleri ile büyük katkıda bulunan, tezimin hazırlanmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mine ERİŞİR'e şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince yardımlarını gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sema TEMİZER OZAN'a ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Necmi ÖZDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Seval YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması için maddi destek aldığımız Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimine (Proje No: 1575) teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	iv
Tablo ve Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xv
1. ÖZET	xix
2. ABSTRACT	xxii
3. GİRİŞ	1
3.1. POLİ KLORLU BİFENİLLER	1
3.1.1. Kimyasal yapıları	2
3.1.2. Kontaminasyon yolları.....	3
3.1.3. PCBlerin doğada ve canlılardaki metabolizması	5
3.1.4. Sağlığa etkileri	6
3.1.4.1. PCBlerin kanserojenik etkileri	6
3.1.4.2. PCBlerin sinir sistemi ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri	7
3.1.4.3. PCBlerin immün sistem üzerine etkileri	8
3.1.4.4. PCBlerin endokrin bozucu etkileri	9
3.1.4.4.1. İnsülin hormonu üzerine etkileri	10

3.1.4.4.2. Tiroid hormonları üzerine etkileri	10
3.1.4.4.3. Östrojenik etkileri	11
3.1.4.4.4. Anti-östrojenik etkileri.....	11
3.1.4.4.5. Androjenik ve anti-androjenik etkileri	12
3.2. SERBEST RADİKALLER	12
3.2.1. Serbest oksijen radikalleri (Reaktif Oksijen Türleri)	13
3.2.1.1. Süperoksit radikali (O_2^-)	15
3.2.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)	15
3.2.1.3. Hidroksil radikali ($\cdot OH$)	17
3.2.1.4. Singlet oksijen (1O_2).....	19
3.2.2. Serbest radikallerin kaynakları.....	20
3.2.2.1. İntrasellüler kaynaklar	20
3.2.2.2. Organizmada serbest radikal reaksiyonlarını artıran faktörler	21
3.2.3. Serbest radikallerin etkileri	22
3.2.3.1. Proteinlere etkileri	23
3.2.3.2. Nükleik asitler üzerine etkileri	23
3.2.3.3. Sitolik moleküller üzerine etkileri	25
3.2.3.4. Membran lipitleri üzerine etkileri	25

3.2.3.4.1. Lipit peroksidasyonu	26
3.2.4. Antioksidan savunma sistemleri.....	28
3.2.4.1. Enzimatik antioksidanlar	32
3.2.4.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	32
3.2.4.1.2. Katalaz (CAT)	33
3.2.4.1.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	34
3.2.4.1.4. Glutasyon redüktaz (GR)	36
3.2.4.1.5. Glutasyon-S-transferaz (GST)	36
3.2.4.2. Nonenzimatik antioksidanlar	37
3.2.4.2.1. Glutasyon (GSH)	37
3.2.4.2.2. Vitamin E	38
3.3. PCBLERİN SERBEST RADİKAL OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİ	
MEKANİZMASI	40
4. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4.1. Deney hayvanlarının bakım ve beslenmeleri	46
4.2. Kimyasal maddeler	48
4.3. Deney dizaynı	48
4.3.1. Birinci deney dizaynı	48
4.3.2. İkinci deney dizaynı	49

4.4. Kan örneklerinin alınması	49
4.5. Kan örneklerinin hazırlanması	49
4.5.1. Lipit peroksidasyon tayini için hazırlanması	49
4.5.2. Kanın glutatyon peroksidaz tayini için hazırlanması	49
4.5.3. Katalaz tayini için hazırlanması	50
4.5.4. Glutatyon redüktaz tayini için hazırlanması	50
4.5.5. Glutatyon-S-transferaz tayini için hazırlanması.....	50
4.5.6. Süperoksit dismutaz tayini için hazırlanması	50
4.5.7. Glutatyon tayini için hazırlanması	51
4.6. Doku örneklerinin alınması, hazırlanması ve homojenizasyonu	51
4.6.1. MDA, CAT, SOD, GSH tayini için doku örneklerinin hazırlanması	51
4.6.2. GSH-Px, GR, GST tayini için doku örneklerinin hazırlanması	51
4.7. Kullanılan yöntemler	52
4.7.1. Kanda ve dokuda lipit peroksidasyon düzeyinin tayini	52
4.7.2. Kanda ve dokuda GSH-Px aktivitesinin tayini	54
4.7.3. Kanda ve dokuda CAT aktivitesinin tayini	58
4.7.4. Kanda ve dokuda SOD aktivitesinin tayini	59
4.7.5. Kanda ve dokuda GR aktivitesinin tayini	62
4.7.6. Kanda ve dokuda GST aktivitesinin tayini	64
4.7.7. Kanda ve dokuda glutatyon tayini	65
4.7.8. Biyolojik sıvılarda protein tayini	67
4.7.9. Hemoglobin tayini	69
4.8. İstatistiksel değerlendirme	71
5. BULGULAR	72

5.1. Kan oksidan ve antioksidan düzeyleri	72
5.1.1. Plazma MDA düzeyi	72
5.1.2. Kan GSH düzeyi	73
5.1.3. Kan GSH-Px aktivitesi	73
5.1.4. Kan GR aktivitesi.....	74
5.1.4. Kan CAT aktivitesi	75
5.1.6. Kan SOD aktivitesi	75
5.2. Karaciğer oksidan ve antioksidan düzeyleri	79
5.2.1. Karaciğer MDA düzeyi	79
5.2.2. Karaciğer GSH düzeyi	79
5.2.3. Karaciğer GST aktivitesi	80
5.2.4. Karaciğer GSH-Px aktivitesi	81
5.2.5. Karaciğer GR aktivitesi	82
5.2.6. Karaciğer CAT aktivitesi.....	82
5.2.7. Karaciğer SOD aktivitesi	83
5.3. Böbrek oksidan ve antioksidan düzeyleri	86
5.3.1. Böbrek MDA düzeyi	86
5.3.2. Böbrek GSH düzeyi	86
5.3.3. Böbrek GST aktivitesi	86
5.3.4. Böbrek GSH-Px aktivitesi	87
5.3.5. Böbrek GR aktivitesi.....	87
5.3.6. Böbrek CAT aktivitesi	88
5.3.7. Böbrek SOD aktivitesi	89
5.4. Beyin oksidan ve antioksidan düzeyleri	92

5.4.1. Beyin MDA düzeyi	92
5.4.2. Beyin GSH düzeyi	92
5.4.3. Beyin GST aktivitesi	93
5.4.4. Beyin GSH-Px aktivitesi	93
5.4.5. Beyin GR aktivitesi	94
5.4.6. Beyin CAT aktivitesi	94
5.4.7. Beyin SOD aktivitesi	95
5.5. Kalp oksidan ve antioksidan düzeyleri	98
5.5.1. Kalp MDA düzeyi	98
5.5.2. Kalp GSH düzeyi	98
5.5.3. Kalp GST aktivitesi	99
5.5.4. Kalp GSH-Px aktivitesi	99
5.5.5. Kalp GR aktivitesi.....	100
5.5.6. Kalp CAT aktivitesi	101
5.5.7. Kalp SOD aktivitesi	101
6. TARTIŞMA	105
6.1. PCBLERİN ÇEŞİTLİ DOKULARDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ	105
6.1.1. Kan dokusu üzerine etkisi	105
6.1.2. Karaciğer dokusu üzerine etkisi	107
6.1.3. Böbrek dokusu üzerine etkisi.....	113
6.1.4. Beyin dokusu üzerine etkisi	114
6.1.5. Kalp dokusu üzerine etkisi.....	118
7. KAYNAKLAR	121

8. ÖZGEÇMİŞ	138
--------------------------	------------

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Reaktif oksijen türlerinin simgeleri ve elektron yapıları	14
Tablo 2. Endojen antioksidanlar	31
Tablo 3. Rat yeminin bileşimi ve kalori değeri	48
Tablo 4. Kan ve doku lipit peroksidasyon ölçümü	53
Tablo 5. GSH-Px aktivitesinin ölçümü	56
Tablo 6. Katalaz aktivitesinin ölçümü	58
Tablo 7. Süperoksit dismutaz aktivite ölçümü	61
Tablo 8. GR aktivite ölçümü	63
Tablo 9. GST aktivite ölçümü	65
Tablo 10. GSH ölçümü	67
Tablo 11. Protein ölçümü	69
Tablo 12. Hemoglobin ölçümü	70
Tablo 13. Normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin kan oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi	77

Tablo 14. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda kan oksidan ve antioksidan parametreleri	78
Tablo 15. Normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin karaciğer oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi	84
Tablo 16. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda karaciğer oksidan ve antioksidan parametreleri	85
Tablo 17. Normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin böbrek oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi	90
Tablo 18. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda böbrek oksidan ve antioksidan parametreleri	91
Tablo 19. Normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin beyin oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi	96
Tablo 20. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda beyin oksidan ve antioksidan parametreleri	97

Tablo 21. Normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin kalp oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi 103

Tablo 22. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda kalp oksidan ve antioksidan parametreleri 104

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PCBlerin kimyasal yapısı	2
Şekil 2. Planar (A) ve non-planar (B) PCBlerin kimyasal yapıları	3
Şekil 3. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu	20
Şekil 4. Serbest radikal aracılı oksidatif DNA hasarı	24
Şekil 5. Lipit peroksidasyonunun kimyasal yolu	28
Şekil 6. Oksidatif denge ve oksidatif stresin şematik görünümü	29
Şekil 7. Antioksidan savunma sistemleri	30
Şekil 8. Oksidatif stres	40
Şekil 9. Ksenobiyotiklerin oksidasyonunda yer alan sitokrom P450 döngüsü	42
Şekil 10. PCBnin dihidroksi metabolitlerine dönüşüm metabolizması	43
Şekil 11. PCBlerin kinon metabolitlerine kadar dönüşümü ve oksidatif stresin oluşumu	44
Şekil 12. Semikinonların kinon hidrokinonlara veya otooksidasyon sonucu kinon ve süperoksit anyonuna ayrılması	44
Şekil 13. Kanda ve dokuda lipit peroksidasyonu standart eğrisi	54

KISALTMALAR LİSTESİ

·OH	: Hidroksil radikali
¹O₂	: Singlet oksijen
A1016	: Aroclor1016
A1221	: Aroclor1221
A1242	: Aroclor1242
A1248	: Aroclor1248
A1254	: Aroclor 1254
A1260	: Aroclor1260
AH	: Aryl hydrocarbon
AHR	: AH reseptörü
BSA	: Bovine serum albumine
CAT	: Katalaz
CDNB	: 1-klor-2,4-dinitrobenzen
CYP1A1	: Sitokrom p450 1A1
CYP1B1	: Sitokrom P450 1B1
DMSO	: Dimetil sülfoksit

DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTNB	:5,5'-dithiobis 2-nitrobenzoik asit
ER	: Östrojen resptörü
FAD	: Flavin adenin dinükleotit
Fp	: Flavoprotein
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutasyon
GST	: Glutasyon-S-transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
Hb	: Hemoglobin
HOCl	: Hipoklorus
IgA	: İmmünoglobilin A
IgG	: İmmünoglobilin G
IgM	: İmmünoglobilin M
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
LO[•]	: Alkoksil radikali

LOO·	:Peroksil radikali
LOOH	: Lipit hidroperoksit
LPOX	: Lipit peroksidasyonu veya lipit peroksit
MDA	: Malondialdehit
NAD	: Nikotin adenin dinükleotit
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotit fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazolium
O₂^{·-}	: Süperoksit radikali
O₂⁻²	: Peroksit radikali
PCB	: Poli klorlu bifenil
PeCDF	: Pentaklordibenzofuran
PLGSH-Px	: Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBA	: Tiobarbitürik asit
t-BOOH	: t-bütilhidroperoksit
TCDD	: Dioksin
TEP	: 1,1,3,3 tetraetoksi propan

TNB : 2-nitrobenzoik asit

UDP-GT : Üridinilfosfat glukuronozil transferaz

UV : Ultraviyole ışık

ÖZET

AROCLOR 1254'E MARUZ KALAN GEBE RATLAR İLE YAVRULARINDA OKSİDATİF STRESİN VE BU STRESE KARŞI VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Yazar: Ayşe SEYRAN

Poliklorlu bifeniller (PCB)'in, lipofilik özellikleri nedeniyle besin zincirinde birikerek çevresel kontaminasyona neden oldukları ve insan sağlığını tehdit ettikleri bilinmektedir. PCBler başta sindirim olmak üzere deri yoluyla da organizmaya girebilmektedirler. PCBlerin plasenta yoluyla fetusa ve süt yoluyla yeni doğana transfer olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada gebe ve yavru rat dokularında oksidan ve antioksidan parametreler üzerinde Aroclor 1254 ve vitamin E'nin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırmada 30 adet normal, 45 adet 150–180 gr ağırlıklarında gebe Spraq-Dawley rat kullanıldı. Ratlar 6 gruba ayrıldı. 1. grup; kontrol grubuna placebo (n=10), 2. grup; Aroclor 1254 2 mg/kg/gün, s.c (n=10), 3. grup; Aroclor 1254 2 mg/kg ve vitamin E 50 mg/kg/gün, s.c (n=10), 4. grup; gebe kontrol grubuna placebo (n=15), 5. grup; gebe Aroclor 1254 grubuna Aroclor 1254 2 mg/kg/gün, s.c (n=15), 6. grup; gebe Aroclor 1254 ve vitamin E grubuna Aroclor 1254 2 mg/kg ve vitamin E 50mg/kg/gün, s.c (n=15), verildi ve enjeksiyon 20 gün süresiyle yapıldı. Enjeksiyon sonrasında 10 normal ve 10 gebe rat dekapite edildi. Geriye kalan 5 gebe rattan doğan yavrular ise gelişimleri için 4 hafta süreyle anneleriyle bekletildi ve bu sürenin sonunda dekapite edildi. Kan, karaciğer, böbrek, beyin, kalp dokuları alındı. Bu dokularda malondialdehid (MDA), glutatyon (GSH), süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) parametreleri ölçüldü.

Normal ratlarda Aroclor 1254 uygulaması kan plazmasında MDA seviyesini değiştirmedii. Gebelerde ve yavrularda ise MDA seviyesini azalttı. Kan dokusunda normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254+Vitamin E grubunda GSH seviyesinde düşüş saptandı. Yine Aroclor 1254+Vitamin E grubunda normal

ratlarda GSH-Px aktivitesi artarken, gebelerde GR aktivitesinde düşüş belirlendi. Yavrularda Aroclor 1254 grubunda GSH-Px aktivitesi azalırken, Aroclor 1254+Vitamin E grubunda hem GSH-Px hem de CAT aktivitesinde düşüş saptandı.

Karaciğer dokusunda normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254 grubunda MDA seviyesi değişmedi. Yavrularda ise Aroclor 1254 MDA seviyesinde artışa sebep oldu. Aroclor 1254+Vitamin E uygulaması hem normal ve gebe ratlarda hem de yavrularda MDA seviyesini azalttı. Vitamin E ilavesi yavrularda karaciğerdeki MDA artışını engelledi. Karaciğer dokusunda normal ratlarda Aroclor 1254+Vitamin E grubunda GR, CAT aktiviteleri azaldı. Gebelerde ise bu grupta GSH seviyesi, GSH-Px, CAT ve SOD aktiviteleri arttı. Yavrularda Aroclor 1254 grubunda GSH seviyesi arttı, GST aktivitesi düştü, Aroclor 1254+Vitamin E grubunda GSH seviyesi, GSH-Px aktivitesi kontrole göre arttı ve GR, CAT, SOD aktiviteleri azaldı.

Böbrek dokusunda normal ratlarda Aroclor 1254 uygulaması, ayrıca normal ve gebe ratlarda Aroclor 1254+Vitamin E uygulaması MDA seviyesini azalttı. Yavrularda ise MDA seviyesinde bir fark tespit edilmedi. Böbrek dokusunda normal ratlarda Aroclor 1254 grubunda GR aktivitesi azaldı ve SOD aktivitesi arttı, yavrularda ise GST, GSH-Px ve CAT aktiviteleri arttı.

Beyin dokusunda hem normal ve hem de gebe ratlarda Aroclor 1254 grubundaki MDA düzeyinde anlamlı bir değişime sebep olmadı fakat Aroclor 1254+Vitamin E grubunda MDA seviyesi azaldı. Yavrularda ise MDA düzeyinin artışı belirlendi. Vitamin E ilavesi yavrularda beyindeki MDA artışını engelleyemedi. Beyin dokusunda normal ratlarda Aroclor 1254 grubunda SOD aktivitesi azaldı. Normal ratlarda Aroclor 1254+Vitamin E grubunda ise GR aktivitesinde artış, CAT ve SOD aktivitelerinde düşüş belirlendi. Gebelerde Aroclor 1254+Vitamin E grubunda GST aktivitesi düştü. Yavrularda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vitamin E gruplarında GSH seviyesi ve SOD aktivitesi azaldı, GST aktivitesi arttı.

Kalp dokusunda normal ve gebe ratlarda MDA seviyesinde bir fark tespit edilmedi. Yavrularda ise Aroclor 1254 MDA seviyesi üzerine etkisiz iken, Aroclor 1254+Vitamin E grubunda MDA düzeyi azaldı. Kalp dokusunda normal ratlarda Aroclor 1254 grubunda GSH seviyesinin düştüğü, Aroclor 1254+Vitamin E grubunda GST aktivitesinin azaldığı ve her iki grupta da GR, CAT aktivitelerinin azaldığı tespit edildi. Gebelerde Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vitamin E gruplarında GST aktivitesi azaldı, Aroclor 1254+Vitamin E grubunda ise GSH-Px aktivitesi arttı. Yavrularda Aroclor 1254 grubunda GSH-Px aktivitesinin düştüğü, Aroclor 1254+Vitamin E grubunda GSH seviyesi ve SOD aktivitesinin arttığı ve her iki grupta da CAT aktivitesinin yükseldiği saptandı.

Sonuç olarak Aroclor 1254'ün hem normal ve gebe ratlarda hem de gebe ratların yavrularında oksidan ve antioksidan sistem üzerine farklı etkilerinin olduğu ve oksidan antioksidan dengesi bozduğu tespit edilmiştir. Özellikle Aroclor 1254'e gebelik döneminde maruz kalan ratlardan doğan yavruların karaciğer ve beyinlerinde MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmenin tespit edilmesi, gebelik döneminde PCB'ye maruz kalınmasının özellikle yavrularda oksidan hasar meydana getirebileceğinin açık göstergesidir.

Anahtar kelimeler: Aroclor 1254, Gebelik, Oksidatif stres, Yavru rat, Vitamin E

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PROTECTIVE EFFECT OF VITAMIN E AND OXIDATIVE STRESS IN PREGNANT RATS AND THEIR PUPS EXPOSURE TO AROCLOR 1254

Author: Ayşe SEYRAN

It is known that polychlorinated biphenyls (PCBs) may cause environmental contamination and threaten on people health because of lipophilic features. PCBs can enter the organism via especially gastrointestinal tract, and cutaneous tissue. It is determined that PCBs transferred to the foetus via placenta and to the newborn via maternal milk. The purpose of the present study was to look into the effect of Aroclor 1254 and Vitamin E on oxidant and antioxidant parameters in pregnant and pup rats.

30 adult and 45 pregnant Spraq-Dawley rats (150-180g weighing) were used in this study. Animals were divided in six groups. Vehicle to the 1st (control, n=10) group, Aroclor 1254 at a dose of 2mg/kg/day to the 2nd group, Aroclor 1254 at a dose of 2mg/kg/day plus Vitamin E at a dose of 50 mg/kg/day (n=10) to the 3rd group, vehicle to the 4th group (pregnant control, n=15), Aroclor 1254 at a dose of 2mg/kg/day to the 5th group (pregnant, n=15) and Aroclor 1254 at a dose of 2mg/kg/day plus Vitamin E at a dose of 50 mg/kg/day (n=10) to the 6th group (pregnant, n=15) were subcutaneously injected for 20 days. After injections 10 normal and 10 pregnant rats were decapitated. Pups born from the rest of five rats were allowed with their mothers to grow four weeks. At the end of this period, these pups were also decapitated. Blood, liver, kidney, brain and heart samples were obtained and malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione-S-transferase (GST), glutathione reductase (GR) parameters were analyzed.

Aroclor 1254 administration lowered the MDA levels in pregnant and pups but did not affect in normal rats in plasma. Significant falls in GSH levels were

determined in Aroclor 1254+Vitamin E group in pregnant and normal rats. Also in Aroclor 1254+Vitamin E group in normal rats, GSH-Px level increased while GR activity was decreased in pregnant rats. Both GSH-Px and CAT activities were lowered in Aroclor 1254+Vitamin E group while GSH-Px activity was decreased in pup Aroclor 1254 group.

MDA levels were no different in Aroclor 1254 group in normal and pregnant rats' liver. Aroclor 1254 caused an increase on MDA level in pups. Aroclor 1254+Vitamin E application decreased MDA level in all groups. Vitamin E supporting prevented the increase in pup liver tissue. GR and CAT activity in Aroclor 1254+Vitamin E group decreased in normal rat liver tissue. In the same group, GSH-Px, CAT and SOD activities and GSH level increased in pregnant rats. GST activity decreased while GSH level increased in Aroclor 1254 in pups. In Aroclor 1254+Vitamin E group, GSH level and GSH-Px activity increased compared to control and GR, CAT and SOD activities were decrease.

MDA levels both Aroclor 1254 administration in normal rat and Aroclor 1254+Vitamin E applications in normal and pregnant rat decreased in renal tissues. There was no difference on MDA level in pups. GR activity in Aroclor 1254 group was lower while SOD activity was high in normal rats in renal tissue. At the same group in pups, GST, GSH-Px and CAT activities elevated.

MDA levels in brain in Aroclor 1254 group in both normal and pregnant rats didn't change, but MDA level in Aroclor 1254+Vitamin E group decreased. MDA level in pups were increased. Vitamin E adding couldn't prevent the increase on MDA level in brain. SOD activity in brain tissue was lower in Aroclor 1254 group in normal rats. We determined that there was an increase in GR activity and there was a decrease in CAT and SOD activity in Aroclor 1254+Vitamin E group in normal rats. GST activity lowered in pregnant Aroclor 1254+Vitamin E group. GSH level and SOD activity decreased and GST activity increased in Aroclor 1254 and Aroclor 1254+Vitamin E groups in pups.

We didn't find any difference in MDA level in normal and pregnant rat heart tissues. As for pups, MDA level did not changed in Aroclor 1254 group but

was lower in Aroclor 1254+Vitamin E group. We observed in heart tissues that GSH level was lower in Aroclor 1254 group and GST activity decreased in Aroclor 1254+Vitamin E group in normal rat and GR and CAT activities were lower both of the groups. In pregnant rats, GST activities decreased in Aroclor 1254 and Aroclor 1254+Vitamin E groups but GSH-Px activity increased only in Aroclor 1254+Vitamin E group. It was found out in pups that GSH-Px activity decreased in Aroclor 1254 group, and GSH and SOD activity increased in Aroclor 1254+Vitamin E group and CAT activity was high in both group.

In conclusion, it was determined that Aroclor 1254 has different and harmful effect on oxidant and anti-oxidant systems in all the groups. The determining of an increase on MDA levels in liver and brain tissues of pups that mothers exposed to Aroclor 1254 in pregnancy is an obvious evidence of oxidant damage especially in these pups.

Key words: Aroclor 1254, Pregnancy, Oxidative stress, Rat pup and Vitamin E

3. GİRİŞ

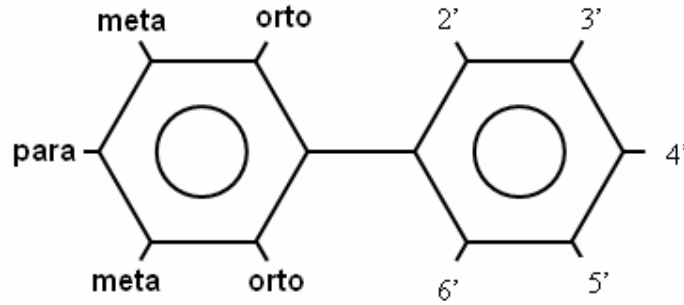
3.1. POLİKLORLU BİFENİLLER

Poliklorlu bifenil (PCB)ler, 1930'lu yıllarda endüstriyel kullanım amacıyla üretilmeye başlanan organik klorlu bileşiklerdir (202). Kimyasal ve fiziksel yapı bakımından oldukça stabil (non-flammable) maddeler olduklarından, başlıca kapasitator, trafo, hidrolik pompa, matbaa mürekkebi, boya, pestisit ve elektrik izolasyon sıvılarının yapımında (yanmayı ve enerji kaybını önlemek için) kullanılırlar (202). PCBler, bilinen tüm kimyasal maddeler arasında doğada en kalıcı olanlarıdır. Lipofilik özellikleri ve kimyasal kararlılıkları nedeniyle besin zincirinde birikerek çevresel kontaminasyona neden oldukları ve insan sağlığını tehdit etmeye başladıkları anlaşılmıştır (140). Bu nedenle, 1977 yılından itibaren başta ABD olmak üzere birçok ülkede kullanımları yasaklanmış, bazı ülkelerde de sınırlandırılmıştır (202). Ancak, birçok ülkede PCB içeren endüstriyel teçhizat ve sanayi ürünleri hala kullanılmaktadır. Rusya ve Kuzey Kore'de PCB üretimine günümüzde de devam edilmektedir (42). Türkiye'nin de aralarında bulunduğu birçok ülkede (özellikle ABD, Japonya, Çin, Tayvan ve eski Doğu Bloku ülkeleri) PCB kontaminasyon alanları bulunmaktadır. Ülkemizde PCB bileşiklerinin endüstrideki kullanım boyutu tam olarak bilinmemesine rağmen, İzmir ve İzmit körfezlerinin kirlenmiş olduğuna dair bulgular vardır (202). Ayrıca, TEDAŞ sisteminde kullanılan birçok trafoda PCB yağı ile izolasyon yapıldığı bilinmektedir. Şöyle ki, Türkiye genelinde halen 250 ton PCB bileşiğinin çeşitli termik ve hidroelektrik santrallerde 180 adet trafo ve 2202 adet kapasitatorde kullanımda olduğu ve 10 tona yakın kimyasal maddenin de stok halinde saklandığı rapor edilmiştir (202). PCBli bileşikler linol, oleokorlin ve

ormalin adı ile 1970'den 1982 yılına kadar tarımsal amaçla kullanılmış ve kirlenmeye neden olmuştur.

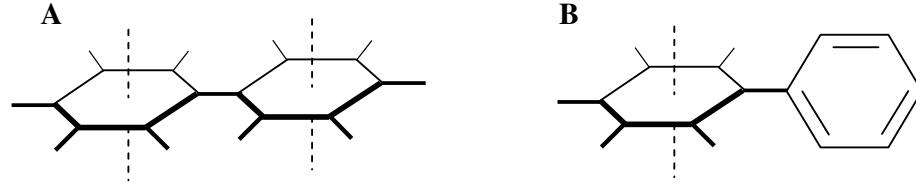
3.1.1. Kimyasal yapıları

PCBler, bir bifenil yapısı üzerine değişik sayıdaki (1 ile 10 arasında) klor iyonlarının farklı konfigürasyonlarda (orto, meta ve para; Şekil 1) bağlanmasıyla meydana gelen aromatik bileşiklerdir (202). Klor iyonlarının bağlanma yeri ve sayıları nedeniyle, teorik olarak 209 farklı PCB bileşeni üretilebilir (202). Bu bileşenler International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) tarafından numaralandırılmıştır (örn. PCB 153).



Şekil 1. PCBlerin kimyasal yapısı (202).

PCB bileşenleri, klor atomlarının bağlanma pozisyonuna göre iki farklı grupta sınıflandırılırlar: Orto- pozisyonuna bağlı klor atomu yoksa planar (Şekil 2A), var ise non-planar (Şekil 2B) olarak isimlendirilirler (213). Meta ve para pozisyonlarına klor atomlarının bağlanması PCB bileşeninin konfigürasyonunu değiştirmemektedir. Planar veya non-planar özellik, PCBlerin biyolojik etkilerinin derece ve yönünü belirlemede etkili olabildiğinden önemlidir.



Şekil 2. Planar (A) ve non-planar (B) PCBlerin kimyasal yapıları.

PCBler farklı ülkelerde farklı ticari isimler altında ve karışımlar halinde üretilmişlerdir (42). ABD’nde faaliyet gösteren Monsanto Şirketi ve diğer üreticiler farklı klorlama dereceleriyle çeşitli karışımlar elde etmişlerdir (42). Monsanto tarafından üretilen ve Aroclor adı altında piyasaya sürülen karışımlar en yaygın olarak kullanılmıştır (42). Aroclor 1016 (A1016)’nın her molekülünde 3 klor, Aroclor 1221 (A1221)’in yapısında 1 klor, Aroclor 1242 (A1242)’nin 3 klor, Aroclor 1248 (A1248)’in 4 klor, Aroclor 1254 (A1254)’ün yapısında 5 klor ve Aroclor 1260 (A1260)’ın yapısında ise yaklaşık olarak ortalama 6 klor bulunmaktadır (207). PCBlerin planar ve non-planar özelliklerinin yanı sıra, bifenil halkası üzerinde bulunan klor iyonu sayısının da bu maddelerin biyolojik etki derecelerini etkiledikleri bilinmektedir (42). Bu nedenle, yukarıda belirtilen Aroclor karışımları birbirinden farklı biyolojik aktivite gösterebilmektedir (104, 202).

3.1.2. Kontaminasyon yolları

PCBler başta sindirim olmak üzere deri yoluyla da organizmaya girebilmektedirler. PCBlerin % 90’ına oral yolla maruz kalınırken, % 10’una ise diğer yollarla maruz kalınmaktadır. Ayrıca son yıllarda solunum yoluyla da kontaminasyonun gerçekleşebildiği ileri sürülmüştür (222). Sindirim yoluyla maruziyet, kontamine olmuş olan balıkların (21) ve kümes hayvanlarının

tüketimiyle olmaktadır (42). Yüksek klorlanmış PCB bileşiklerine mesleki aktiviteler sırasında sürekli maruz kalınması dermal absorpsiyon riskini artırabilmektedir (42). Uzun süre kontamine olmuş suda yüzülmesiyle sudaki PCBlerin absorbe edilebileceği bildirilmiştir (84). PCBlerin plasenta yoluyla fetusa ve süt yoluyla yeni doğana transfer olduğu tespit edilmiştir (15, 148, 221). Anne sütündeki PCB konsantrasyonlarıyla, aynı annelerin 42 aylık çocuklarındaki plazma ve beyin omurilik sıvısı değerlerinin önemli derecede benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (138). Organizmadaki birçok sistemin fonksiyonlarının bu kritik dönemde şekillendiği veya yönlendirildiği göz önüne alınınca, PCBlere peri-natal maruziyetin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

PCBlerin buharlaşabildiği ve bu nedenle çok uzun bir süre içinde kaynaklarından uzaklaşarak farklı yerlerde tortu bırakabileceği öne sürülmektedir (141). Buharlaşmadaki derece klor içeriğiyle ters orantılıdır (42). Aroclor 1248 ile kontamine olmuş doğal sedimentle çalışanlar buharlaşmayla PCBlerin % 19'nun kaybolduğunu ve düşük klorlanmış orto- PCB bileşiklerinin buharlaşmasıyla % 55'inin kaybolduğunu bulmuşlardır (42). Busshart ve ark. (37), 600 ppm PCB içeren St. Lawrence nehrindeki kontamine olmuş sedimentin PCB kaybını incelemiş ve kuruma döngüsünde 24 saat süreyle sedimentteki total PCBlerin % 0.7-1.7 arasında havaya geçtiğini belirlemişlerdir. Bu araştırmalar, atmosferik transport özellikle de düşük klorlanmış PCB bileşiklerinin global dağılımında önemli bir girişimdir (42).

3.1.3. PCBlerin doğada ve canlılardaki metabolizması

PCBler doğada ve canlılarda en kalıcı olarak bilinen kimyasal maddeler arasında yer almaktadırlar (211). Bu bileşenlerin kimyasal yapılarındaki farklar sebebiyle daha az klorlu bileşenlerin sudaki çözünürlükleri daha fazladır ve daha kolay buharlaşabilirler. Bu faktörler hem bileşenlerin taşınmasını hem de yıkılma şeklini etkiler (42). PCBler yavaş bir şekilde hem aerobik hem de anaerobik yollarla yıkılırlar (1). Yüksek derecede klorlu, aynı zamanda da oldukça hidrofobik ve stabil olan PCB bileşenleri anaerobik olarak (muhtemelen klor çıkarılarak), daha hafif klorlu olanlar ise aerobik yolla yıkılırlar (105, 202). Anaerobik yol özellikle toprak ve sedimentlerdeki metabolizma için önemlidir (42). Çoğu tanımlanamamış bakteri türleri PCBlerin klor bileşenlerini çıkararak enerji elde edebilmektedir. Ancak bu bakteri türleri sadece meta- ve parapozyonlarından klor sökebilmekte (1, 223) bu da yalnızca bileşenlerin profillerinde değişiklik yapmakta (76, 134, 185, 186) ve böylece bileşenler daha düşük klorlu bir şekilde dönüşebilmektedirler (örneğin, A1254 doğada anaerobik metabolizma sonucu klor iyonları azaltılarak A1221'e dönüşebilmektedir). PCB bileşenlerinin konsantrasyonları bir eşik değere ulaştığı zaman anaerobik yıkım mekanizması sonuna kadar devam etmemekte ve durmaktadır (134).

Türler arasında PCBleri metabolize etme şekilleri bakımından farklılıklar olduğu bildirilmiştir (32). Bu bileşenler karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından katabolize edilirler ki bu, düşük klorlu PCBler için etkili bir yoldur (42, 88). İnsanlarda farklı PCB bileşenlerinin yarılanma ömürleri birbirlerinden çok farklı olup, düşük klorlu bileşenler için günler ya da saatler söz konusu iken (189), çok daha fazla klorlu bileşenler için bu zaman on yıl ya da daha fazla

olabilmektedir (32). Sinkkonen ve Paastavirta (209) herhangi bir ayırım yapmadan insan vücudunda bulunan PCBlerin yarı ömürlerinin 7-10 yıl arasında olabildiğini bildirmiştir. Shain ve ark. (203) düşük klorlanmış PCB bileşiklerinin büyük derecede biriktirilmediğini fakat yüksek klorlanmış PCB bileşiklerinin esas biyolojik birikime uğradığını kanıtlamışlardır. İkisinin arasında bulunan PCBlerin (5 veya 6 klorlu) farklı derecelerde biyolojik birikime uğradığını göstermişlerdir (42). En uzun yarılanma ömürlü PCB bileşikleri vücut yağ dokusunda depolandığı için, fizyolojik işlemlerde önemli değişimlere neden olmayabilirler (42).

3.1.4. Sağlığa etkileri

Besin zincirine girerek, insanlar da dahil olmak üzere yeryüzündeki her canlıya taşındığı bildirilen (40) bu çevre kirletici ajanların, kanserojenik (165), immün sistemi baskılayıcı (165), endokrin bozucu (disrupter) (17), nörotoksik (187), davranışla ilgili (47) ve teratojenik etkilerinin (3) olduğu bildirilmiştir. PCBlerin bu fonksiyonlar ile ilgili sağlığa zararlı etkileri aşağıda kısaca özetlenmiştir.

3.1.4.1. PCBlerin kanserojenik etkileri

PCBlere maruziyetin kansere sebep olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (67). Bütün Aroclor karışımlarının rat karaciğerinde kansere yol açtığı (33, 149) ve kondansatör üretiminde çalışan insanlarda da karaciğer, safra kesesi ve safra kanalında kanser insidansını artırdığı bildirilmiştir (31). Yine bu çevre kirleticilere maruz kalan insanlarda gastrointestinal kanal, *malign melanoma*, akciğer, beyin ve *non-Hodking* lenfomayı da kapsayan spesifik kanser türlerinde bir artışın olduğu rapor edilmiştir (50). Ratlarda yapılan çalışmalarda karaciğer

kanseri insidansının, dişi ratlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bunun da muhtemelen planar PCB bileşiklerinin anti-östrojenik etkilerinden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür (149).

Genel olarak karsinogeneze planar PCB bileşenlerinin sebep olduğu ve bunu da *aryl hydrocarbon* (AH) reseptörünün aktivasyonuyla gerçekleştirdikleri kabul edilmektedir (42). Safe (189), Aroclor 1260'ın daha fazla kanserojenik olduğunu belirterek, non-planar fakat yüksek düzeyde klorlu olan fenobarbital tip PCBlerin kanserojenik sürece katkıda bulunabileceklerini öne sürmüştür. Kesin olmamakla birlikte, nispeten yüksek klor içeriğine sahip olan dioksin benzeri planar PCBlerin daha kanserojenik olduğu bildirilmektedir (42).

3.1.4.2. PCBlerin sinir sistemi ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri

İnsanlarda epidemiolojik olarak, hayvanlarda da laboratuvar ortamında yapılan araştırmalar PCBler ile kognitif fonksiyonların gelişimi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (217). Japonya ve Tayvan'da meydana gelen iki kitlesel zehirlenme kazasında (47, 89, 137) ve Michigan'da annelerin PCBlerle kontamine olmuş balık yemesiyle (121, 122, 123, 124) prenatal olarak PCBlere maruz kalan çocuklarda, görsel hafızada eksiklik, daha zayıf kısa süreli hafıza, davranış anomalileri ve kognitif fonksiyonlarda kayıp gibi sinir sistemiyle ilgili fonksiyonlarda defektler olduğu saptanmıştır. Bu çocuklara 11 yaşına geldiklerinde uygulanan zeka testlerinde, PCBlere en çok maruz kalanlarda 6.2 puanlık bir kayıp olduğu tespit edilmiştir (42). Doğumdan sonra anne sütüyle beslenen çocuklarda da PCBlere maruz kalınması sonucu (42) sinir sistemi ve davranış üzerine benzer olumsuz etkiler gözlenmiştir (47). İnsanlarda görülen bu

kognitif defektlerin bir kısmı maymunlarda (194) ve diğerk hayvan türlerinde de (135, 225) belirlenmiştir. Bu nörotoksik etkilerin beyinde dopamin (201) ve glutamat (83) serbestlemedinde, sinaptik plastisitede (162) ve kalsiyum homeostazisinde (140) meydana gelen değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

PCBlerin sinir sistemi ve davranış üzerine olan etkilerinin çoğu non-planar bileşenler tarafından meydana getirilir (41). Ancak planar PCBlerin toksik etkilerine işaret eden çalışmalar da mevcuttur (38, 68, 103). Bu sonuçların çoğu *in vivo* çalışmalardan elde edildiği için sinir sistemi üzerine olan etkilerin bazıları endokrin sistemin bozulmasının (tiroid ve cinsiyet hormonları) bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir (182, 244).

3.1.4.3. PCBlerin immün sistem üzerine etkileri

Bu çevresel kirleticilerin immün sistemi nasıl etkiledikleri sorusu birçok araştırmaya konu olmuştur. PCBlerin genel olarak immün sistemin baskılanmasına neden olduğu bildirilmiştir (42). Bu maddelerin humoral (81) ve hücre sel immünite (210) üzerine etkilerinin olduğu hem insanlarda hem de rat, fare ve maymun gibi hayvan türlerinde gösterilmiştir (45, 232). Planar PCBlere maruz kalınmasının, *in vivo* T lenfosit aktivitesi ve antikor üretimini azaltarak immün fonksiyonları zayıflattığı öne sürülmüştür (132, 208). Yine insanlarda (45) ve hayvanlarda (78), PCBlerin (227, 243) immün sistemde baskılanma ve timik atrofiye sebep olduğu gösterilmiştir. Yoo ve ark. (241), PCBlerin dalakta doz ve zaman bağımlı olarak apoptozisi hızlandırdığı ve hücre canlılığında kayba sebep olduğunu bildirmişlerdir. Literatürdeki bilgilere göre, planar PCBlerin immün baskılayıcı etkilerini, timus hücrelerini apoptozis yoluyla öldürmek suretiyle sergiledikleri

sanılmaktadır (57). Yapılan bir çalışmada, iki farklı PCB bileşiminin (PCB 52 ve 77) fare timus kültürlerinde sitokin salınım profilini Th1 yönünde değiştirdikleri, ancak bu etkinin test edilen PCBlerin planar veya non-planar konfigürasyonu ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (191).

Chang ve ark. (45), PCBlerin insanlarda immünoglobulin A (IgA) ve immünoglobulin M (IgM)'nin konsantrasyonunu azalttığını, T hücrelerine etki ettiğini fakat immünoglobulin G (IgG)'ye etki etmediğini belirtmişlerdir. Benzer değişiklikleri A1254'e maruz bırakılan maymunlarda da gözlemlemişlerdir (147). PCBlerin immünotoksik etkilerinin AH reseptörleri yolu üzerinden meydana geldiği bildirilmesine rağmen (142) az da olsa bazı immünotoksik bileşikler etkilerini AH reseptör aktivasyonundan bağımsız olarak gösterebilirler (117).

3.1.4.4. PCBlerin endokrin bozucu etkileri

Ksenohormonlar, vücudun doğal hormonlarının etkilerini taklit ederek veya antagonize ederek endokrin sistem homeostazını bozan maddelerdir (52). Bazı PCB bileşiklerinin de ksenohormon özelliği taşıdığı da gösterilmiştir (54, 152). PCBlerin endokrin bozucu etkileri esas olarak östrojenik, anti-östrojenik ve anti-androjenik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (147, 240). Bu etkilerini östrojen ve androjen reseptörlerini uyararak veya bloke ederek gösterdiklerine inanılmaktadır (147). Ayrıca PCBler, insülin (75) ve tiroid hormonlarının (152) serbestlenmesini değiştirmek suretiyle de endokrin bozucu etkiler gösterirler.

3.1.4.4.1. İnsülin hormonu üzerine etkileri

PCBlerin *in vivo* olarak pankreas beta hücrelerinde morfolojik değişikliklere sebep olduğu (235), *in vitro* olarak ise beta hücrelerinden insülin serbestlenmesini arttırdığı bildirilmiştir (74, 75).

3.1.4.4.2. Tiroid hormonları üzerine etkileri

PCBlerin tiroid bezinin yapısında ve serum tiroid hormonu seviyelerinde bir azalmaya sebep olduğu Collins ve Capen tarafından bildirilmiş (51) ve bu sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (86, 181). Bazı araştırmacılar ise, PCBlere ani bir cevap olarak tiroid hormonlarının yükseldiğini ve daha sonra da bunu bir düşünün izlediğini bildirmişlerdir (102). PCB bileşenlerinin tamamı tiroid fonksiyonlarını değiştirmez. Yapısal özellik (planar, non-planar) ve etki mekanizması arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır (42). PCBlerin tiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerinin, tiroid hormonlarına yapısal olarak benzer olmalarından dolayı olabileceği öne sürülmüştür (178). PCBlerin yapısında klor, tiroksinin yapısında da iyot bulunmasına rağmen benzer birçok özelliğe sahiplerdir (42). PCBlerin etki mekanizmaları için ileri sürülen bir diğer önemli hipotez de, tiroid hormonlarıyla aynı taşıyıcı globulinlere bağlanmak için yarıştıkları ve proteine bağlanamayan tiroid hormonlarının yıkıma uğradığıdır (128, 200). Ayrıca bazı PCBler mikrozomal üridinilfosfat glukuronozil transferaz (UDP-GT) enzimini indüklemekte ve bu enzimde T₄'ün glukuronik asitle reaksiyona girmesini katalizlemektedir (119).

3.1.4.4.3. Östrojenik etkileri

Östrojen reseptörü (ER) nükleer reseptör süperfamilyasına aittir. Doğal ligandı olan 17- β -östradiol reseptöre bağlanınca, ER'nün Hsp 70, p 60 gibi proteinlerden ayrılması ile sonuçlanan bir seri konformasyonel değişiklikler başlar. DNA'daki spesifik ilerleticiye (estrogen responsive element) bağlanan hormon+reseptör kompleksi, transkripsiyonel aktivasyonu başlatır (147). Bazı PCBler ER ile direk olarak etkileşime girip endojen ligandı (17- β -östradiol) uzaklaştırma ve sonunda illegal olarak uyarma potansiyeline sahiptirler (42).

PCBlerden kimyasal yapı bakımından östradiol-17- β 'ya benzeyen bileşiklerin ER'ne bağlanma potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir (42). PCBlerde bifenil halkası üzerinde 2 ve 6 pozisyonlarına klor atomlarının bağlanmasıyla uzaysal konfigürasyon değişmekte ve bileşiğin aldığı şekil “non-planar” olarak adlandırılmaktadır (42). Bu non-planar yapıdaki bileşenlerin östradiol-17- β 'ya benzediği ve bu nedenle östrojenik aktivite gösterdikleri ileri sürülmüştür (73). Ayrıca, klor atomu sayısının da molekülün özelliğini etkileyebileceği ve düşük klora sahip PCBlerin östrojenik aktivite göstermeye meyilli oldukları bildirilmiştir (18). Kadınlarda çeşitli fertilitate problemlerinin yanı sıra özellikle meme ve endometriyum kanseri için önemli bir çevresel faktörlerden birisi de bu östrojenik kirleticilere maruz kalınmasıdır (190, 28).

3.1.4.4.4. Anti-östrojenik etkileri

Dioksin (TCDD) ve yapısal olarak buna benzeyen PCBler düzeysel (planar) bir yapıya sahiptirler ve etkilerini sitoplazmik AH reseptör (AHR)'üne bağlanarak gösterirler (188, 145). AHR agonisti bileşiklerin meme kanseri

hücrelerinde sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) ve 1B1 (CYP1B1) ekspresyonunu indükledikleri ve bu yolla östrojen metabolizmasını (yıkımını) artırarak hücre içi hormon seviyesini azalttığı gösterilmiştir (215). Dioksin ve benzeri PCB bileşiklerinin anti-östrojenik etki mekanizmasının bu şekilde oluştuğuna inanılmaktadır. Yüksek sayıda klor atomuna sahip PCBlerin de anti-östrojenik etki göstermeye eğilimli oldukları bildirilmiştir (190). AHR antagonistleri ile yapılan *in vitro* deneyler (230) ve AHR *knock-out* farelerde yapılan testlerde de benzer bulgular gözlenmiştir (35).

3.1.4.4.5. Androjenik ve anti-androjenik etkileri

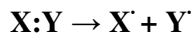
Gelişme dönemindeki erkeklerde PCBlere maruz kalınması kriptorşizm testis kanseri, prostat yangısı ve kısırlık gibi patolojik durumlara neden olmaktadır (198).

3.2. SERBEST RADİKALLER

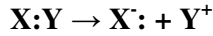
Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; serbest radikaller, atomik veya moleküler yapılarında bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren ve bu nedenle reaktif özellik taşıyan moleküllerdir (5). Çiftleşmemiş elektron taşıyan bu yapılar kısa sürede daha stabil bir forma dönüşme eğilimi gösterirler.

Serbest radikaller üç yolla meydana gelir:

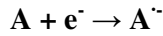
1-Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak kullanılan elektronlardan biri kalacak şekilde homolitik bölünmesi ile;



2- Normal bir molekülden tek bir elektron kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi; Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelir. Askorbik asit, redükte glutatyon (GSH) ve tokoferoller gibi hücrel antioksidanlar radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.



3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile; radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna sebep olabilir. Moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksidin oluşumuna neden olur (10).



Serbest radikaller; pozitif yüklü, negatif yüklü ve elektriksel olarak nötral olabilirler. Organik ve inorganik moleküller şeklinde de olabilirler (46). Biyolojik sistemlerde serbest radikaller çoğunlukla elektron transferi sonucu meydana gelmektedir (5).

3.2.1. Serbest oksijen radikalleri (Reaktif Oksijen Türleri)

Oksidanlar (reaktif oksijen partiküller) tek elektron eksiklikleri nedeni ile başka moleküller ile kolayca elektron alış verişi yapabilenler (radikaller) ve elektron eksiklikleri olmadığı halde, başka moleküller ile radikallerden daha zayıf bir şekilde bileşenler (non-radikaller) olmak üzere iki grupta toplanırlar.

Radikaller

- Süperoksit Radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$)
- Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)
- Alkoksil Radikali ($\text{LO}\cdot$)
- Peroksil Radikali ($\text{LOO}\cdot$)

Non-Radikaller

- Hidrojen Peroksit
- Lipit Hidroperoksit (**LOOH**)
- Hipoklorus (**HOCl**)
- Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

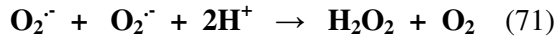
Tablo 1. Reaktif oksijen türlerinin simgeleri ve elektron yapıları (10).

Reaktif Oksijen Türleri	Simgesi	Elektron Yapısı
Süperoksit radikali	$\text{O}_2^{\cdot-}$	$[\cdot\ddot{\text{O}}::\ddot{\text{O}}]^-$
Hidroksil radikali	$\cdot\text{OH}$	$\cdot\ddot{\text{O}}::\ddot{\text{O}}:\text{H}$
Peroksit radikali	$\text{O}_2^{\cdot-2}$	$[\cdot\ddot{\text{O}}::\ddot{\text{O}}\cdot]^{-2}$
Hidrojen peroksit	H_2O_2	$\text{H}:\ddot{\text{O}}::\ddot{\text{O}}:\text{H}$
Singlet Oksijen	$^1\text{O}_2$	$\cdot\ddot{\text{O}}::\ddot{\text{O}}\cdot$

Biyolojik sistemlerde bulunan en önemli oksijen radikalleri $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\cdot OH$, 1O_2 'dir.

3.2.1.1. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)

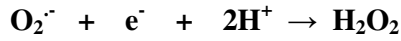
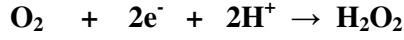
Moleküler oksijenin oksidatif fosforilasyon esnasında NADPH-oksidadaz veya ksantin-oksidadaz gibi enzimlerin katalizörlüğünde bir elektron indirgenmesi sonucunda süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oluşur (10). İki elektron alması ile de peroksit anyonu (O_2^{2-}) oluşur (58). Süperoksit, organik çözücülerde kuvvetli bir baz ve nükleofildir. Sulu solüsyonlarda ise aşırı hidratedir. Sulu solüsyonlardaki süperoksitin orta derecede kimyasal aktivitesine rağmen, kimyasal yada enzimatik yolla süperoksit üretiminin biyolojik sistemlerde önemli derecede hasar yaptığı gözlenmiştir. Süperoksit radikali bir oksitleyici gibi davranarak bir elektron daha alabilir, böylece oluşan peroksit anyonu ortamdaki iki proton alarak hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturabilir veya süperoksit radikali aldığı elektronu başka bir elektron alıcıya vererek tekrar oksijene oksitlenebilir. Böylece indirgeyici olarak davranabilirler. İki süperoksit radikali birbiri ile etkileşerek biri oksitlenirken diğeri ise indirgenir. Sonuçta hidrojen peroksit ve oksijen meydana gelir (144).



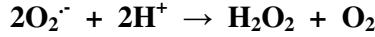
3.2.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

H_2O_2 , kaynama noktası $150\text{ }^\circ\text{C}$ olan donuk mavi renkli, kovalent, visköz likittir. Su ile kolayca karışabilen ve antibakteriyel özellikleri bulunan H_2O_2 , aerobik hücrelerin çoğunda oluşmaktadır (95, 94).

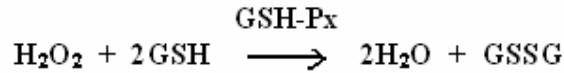
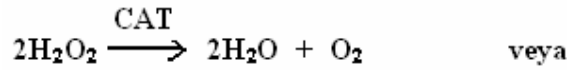
Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden 2 elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit molekülünün, 2 hidrojen atomu ile birleşmesiyle H₂O₂ meydana gelir. H₂O₂ membranlardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır (5).



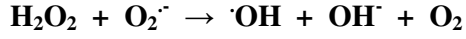
Ancak, biyolojik sistemlerde H₂O₂'in asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olur. İki süperoksid molekülü iki proton alarak H₂O₂ ve moleküler oksijeni oluştururlar. Reaksiyon sonucu radikal olmayan ürünler olduğundan bu bir dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir (5).



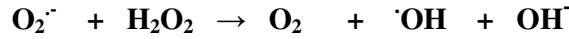
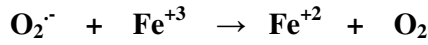
Bu dismutasyon ya spontandır veya süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlenir (5). SOD aktivitesi sonucu ortaya çıkan H₂O₂, katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleriyle su ve oksijene çevrilir (115, 129).



Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksid ile reaksiyona girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir (5).



Bu reaksiyona ‘**Haber-Weiss**’ reaksiyonu adı verilir. Haber-Weiss reaksiyonu ya katalizör varlığında ya da katalizörsüz cereyan edebilir. Fakat, katalizörsüz reaksiyon oldukça yavaş ilerler. Demirle katalizlenen ikinci şekli ise çok hızlıdır. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe^{+3}) indirgenir. Sonra bu ferro demir kullanılarak ‘**Fenton reaksiyonu**’ ile hidrojen peroksitten $\cdot\text{OH}$ ve OH^- üretilir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekildedir (5).



Görüldüğü gibi süperoksit, hem hidrojen peroksit kaynağı hem de geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisidir. İndirgenmiş geçiş metalleri (demir, Fe^{+2} ve bakır, Cu^{+1} gibi) okside şekillerine göre hidrojen peroksitle daha reaktiftir (5).

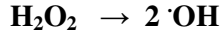
3.2.1.3. Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$)

1934 yılında Haber ve Weiss, H_2O_2 'in O_2^- ile indirgenmesiyle $\cdot\text{OH}$ oluşabileceğini göstermişlerdir (133).



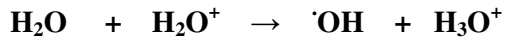
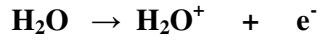
İn vivo olarak hidroksil radikali yapımına neden olabilen önemli tepkimeler şunlardır (95, 133);

- 1- H_2O_2 'in fotolizisi ile;

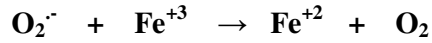


- 2- Ozona elektron transferi ile $\cdot\text{OH}$ oluşabilir. Bu nedenle ozon toksisitesinde $\cdot\text{OH}$ 'nin rolü vardır.

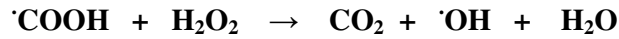
- 3- X-ışınları veya γ -ışınları gibi iyonlaştırıcı radyasyonun suya etkisi ile;



- 4- İn vivo olarak $\cdot\text{OH}$ üretimi bakımından en önemli tepkime Fenton tepkimesidir.

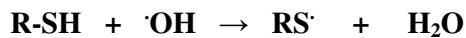


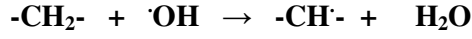
- 5- Radikal tepkimeleri ile oluşabilen bir organik radikal, H_2O_2 ile tepkimeye girerek $\cdot\text{OH}$ radikali üretebilir.



Son derece reaktif bir oksidant radikaldir. Yarılanma ömrü çok kısadır, oluştuğu yerde büyük hasara sebep olur (26).

Aşağıda gösterildiği gibi hidroksil radikali tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına sebep olur (5).





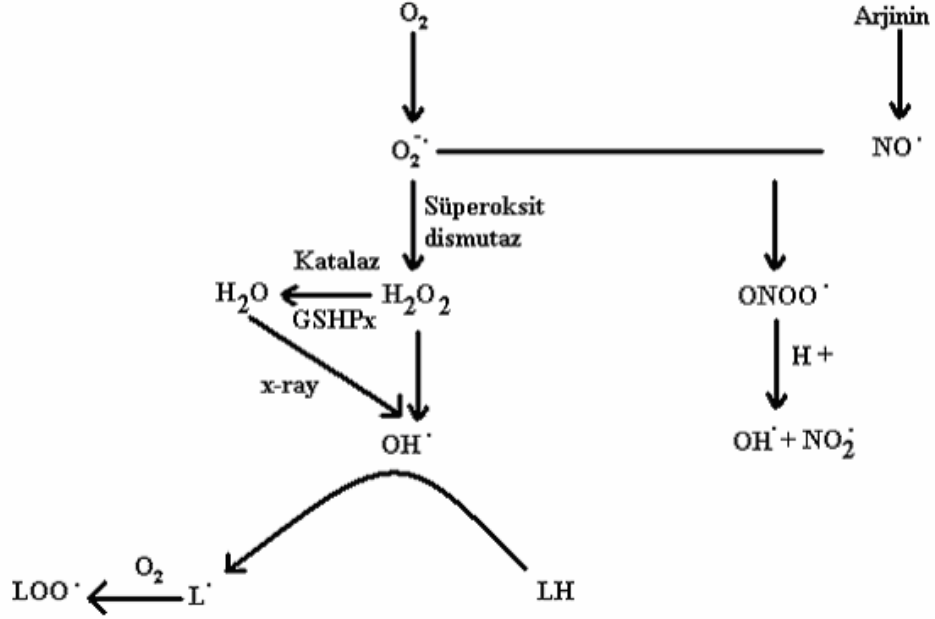
Hidroksil radikalının sebep olduğu en önemli hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (10). Hücre zarı su içermediğinden $\cdot\text{OH}$ radikalının başlıca hedefi yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini arttırıp hücre ölümüne sebep olabilir (163). İşte hidroksil radikallerinin yüksek aktivitesi nedeniyle istenmeyen bu toksik etkilerinin yanı sıra, üretimleri normal biyolojik fonksiyonlar içinde gereklidir. Fagositoz ve pek çok enzimatik katalizin zorunlu bir parçası olarak $\cdot\text{OH}$ radikali üretilir ve kataliz olayına doğrudan katılır (71).

Hidroksil radikali, hücrel DNA hasarının oluşumundan ve iyonize radyasyonun membranlara etkisinden sorumludur. DNA'da tek yada çift iplik kırılmaları gibi çok önemli hasar yapıcı olaylara, özellikle çift iplik kırılmalarının hücre tarafından onarılamayan hasarlara sebep olduğu düşünülmektedir. $\text{O}_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 'in hücrel hedeflere bağlı metal iyonları ile etkileşmesiyle oluşan $\cdot\text{OH}$ 'nin, hızla dokulara etki ettiği söylenmektedir (59, 96, 234).

3.2.1.4. Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Serbest radikal reaksiyonları sonucu meydana geldiği gibi serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur. Oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle oluşur. Delta ve sigma olmak üzere 2 şekli vardır (30, 39, 150). Singlet oksijenin deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı

oluşturduğu ve mutajenik olduğu gösterilmiştir. Proteinler üzerine olan singlet oksijenin hasarı, sıklıkla esansiyel metiyonin, triptofan, histidin yada sistein rezidülerinin oksidasyonuna bağlıdır (95, 129).



Şekil 3. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu (10).

3.2.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

3.2.2.1. İntrasellüler kaynaklar

- 1- Mitokondrial elektron transport sistemi (4, 13)
- 2- Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom p-450, sitokrom b_5)
- 3- Peroksizomlar; oksidazlar, flavoproteinler

4- Plazma membranı: Lipoksijenaz, prostoglandin sentetaz, fagositlerde nikotin adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, lipit peroksidasyonu

5- Enzimler ve proteinler: Ksantin oksidaz, triptofan dioksigenaz, hemoglobin

6- Oksidatif stres yapıcı durumlar: İskemi, travma, intoksikasyonlar (13)

3.2.2.2. Organizmada serbest radikal reaksiyonlarını artıran faktörler

Eksojen Faktörler	Endojen Faktörler
1- DiyetSEL <ul style="list-style-type: none">• Çok doymamış yağ asitlerince zengin beslenme• Alkol• Fazla kalorili beslenme (obesite)• Aşırı demir ve bakır alınması• Az sebze ve meyve yenmesi• Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması• Yemek pişirme yöntemlerindeki hatalar	<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel egzersiz / sedanter yaşam• Stres• Yaşlılık• Doku hasarı ve kronik hastalıklar (Ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi)• DiyetSEL antioksidanların sağlanması etkileyen koşullar (İştahsızlık, kolestatik malabsorbsiyon gibi)
2- Çevresel <ul style="list-style-type: none">• Sigara dumanı• Hava kirliliği (O₃, NO₂, SO₂ hidrokarbonlar)• Diğer kirlenmeler (Asbest, pestisitler, v.s.)• Radyasyon (İyonize, ultraviyole)	
3- İlaçlar <ul style="list-style-type: none">• Antikanser ilaçlar (Adriamisin, vs.)• Glutasyon tüketen ilaçlar (Asetaminofen, kokain gibi)	

Normalde hücrelerde en büyük serbest radikal kaynağı elektron transport zincirinden elektron sızıntısıdır. Mitokondri iç membranında yerleşmiş oksidatif

fosforilasyon zinciri bileşenleri büyük oranda indirgendiği zaman mitokondrial süperoksit radikal üretimi artar. Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda ise serbest radikal üretimi membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanır.

Çoğu enzimin katalitik aktivitesi sırasında da serbest radikaller açığa çıkar. Bu enzimlerden biri ksantin oksidaz olup normalde nikotin adenin dinükleotit (NAD)-bağımlı dehidrogenaz olarak görev yapar ve serbest radikal üretimine sebep olmaz. Fakat, *in vivo* olarak oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve süperoksit radikalinin üretimine neden olur (159, 236).

Aldehit oksidaz yapı itibariyle ksantin oksidaza benzer ve substratlarının çoğu aynı olup, süperoksit radikali üretir. Benzer şekilde dihidroorotat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz, amino asit oksidaz ve triptofan dioksijenaz gibi enzimler de radikal oluşumuna sebep olur.

Aktive olmuş fagositler, bakterisidal rollerinin sonucu olarak süperoksit üretirler (12).

3.2.3. Serbest radikallerin etkileri

Serbest oldukça reaktif özellikte olduklarından hücre organellerine zarar verebilirler ve birçok hastalıkta rol oynayabilirler (192). Dejeneratif hastalıkların çoğunun serbest radikal reaksiyonları kaynaklı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu hastalıklar arasında ateroskleroz, kanser, enflamatuar eklem hastalığı, astım, diyabet ve dejeneratif göz hastalığı (77), nörolojik hastalıklar,

romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar ve yaşlanma (65, 66, 107, 169) sayılabilir.

Serbest radikal patolojisi, hücre membranlarındaki makromoleküllerin ve diğer makromoleküllerin yüksek oranda radikal reaksiyonlarına maruz kalmasını içerir (43, 62). Serbest radikaller reaktif yapıları nedeniyle, başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere yükseltgenebilen tüm hücre elemanları ile etkileşirler (91, 146).

Reaktivitelerine bağlı olarak, serbest radikaller tüm hücresel komponentlerle defalarca reaksiyona girer ve hücre için çok toksiktir. Tüm hücresel komponentler doymamış bağlar ve tiyol grupları seviyesinde serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girebilir (157).

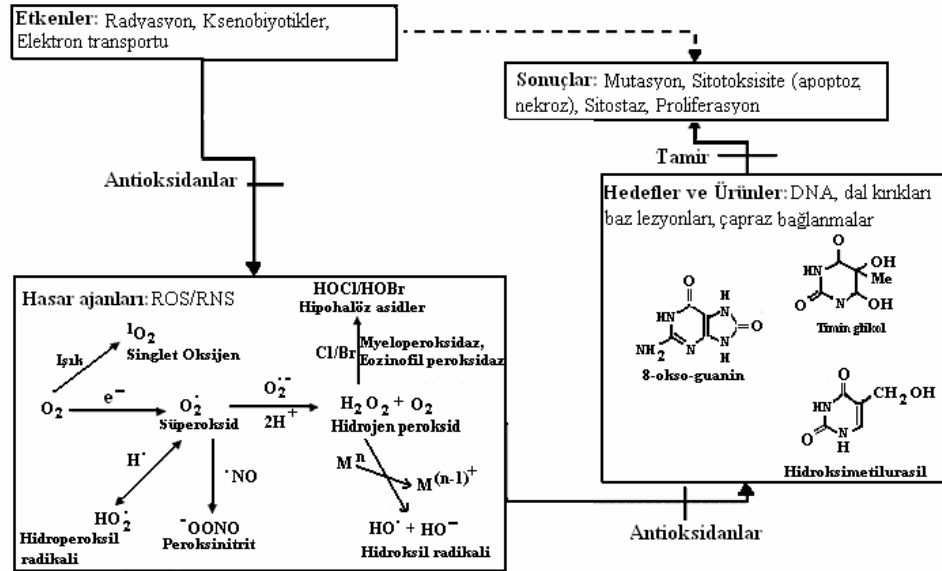
3.2.3.1. Proteinlere etkileri

Amino asit kompozisyonları, proteinlerin serbest radikal harabiyetinden ne derece etkileneceğini belirler. Triptofan, fenilalanin, tirozin, histidin, metionin, sistein gibi amino asitleri içeren proteinlerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için, serbest radikal reaksiyonlarından kolaylıkla etkilenmektedir (129, 161).

3.2.3.2. Nükleik asitler üzerine etkileri

Stabil bir molekül olan DNA'da lipidler, karbonhidratlar ve proteinler gibi spontan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir (Şekil 4) (36). İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (100). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok

düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır (36). DNA'da oksidatif hasara neden olan iyonize edici radyasyon, yüksek oksijen konsantrasyonu, otooksidasyona uğrayan kimyasallar (dopamin, adrenalin... gibi), ksantin oksidaz ve substratları ve TNF- α (36), DNA'yı etkilemekte ve hücrede mutasyon ve ölüme yol açmaktadır (129). DNA hasarının önemli olabilmesi için yere spesifik, yüksek duyarlılık, zincir kırıklarına yol açacak şekilde olması veya replikasyon oluşmadan önce tamir sistemlerinin uzaklaşması ve mutasyonlara yol açması gerekir (46).



Şekil 4. Serbest radikal aracılı oksidatif DNA hasarı (36).

Yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi reaktif oksijen türlerindeki artma, antioksidan enzim düzeylerindeki azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır (Şekil 4) (53, 70). Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı

meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir (53, 70).

Serbest radikallerden OH[•] radikali DNA'ya saldırarak hasar oluştururken; O₂^{•-} gibi H₂O₂'de doğrudan DNA'da hasar yapamaz (36). OH[•] Radikali DNA'daki dört baz çiftine etki ederken singlet oksijen (¹O₂) çok daha seçicidir (36). DNA'ya negatif yük kazandıran fosfat gruplarına metal iyonlarının bağlanması DNA'yı H₂O₂'in hedefi haline getirmektedir (100). DNA'ya bağlı metal iyonlarıyla H₂O₂'in reaksiyona girmesi sonucu oluşan OH[•] radikalleri, OH[•] radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir (59).

3.2.3.3. Sitozolik moleküller üzerine etkileri

Sitoplazmik serbest radikallerin etkisi ile sitozoldeki proteinler değişime uğramaktadır. Hemoproteinlerden olan oksihemoglobin'in süperoksit radikallerin ya da hidrojen peroksitin demirle reaksiyonu sonucu methemoglobin'e dönüşmesi de serbest radikallerin toksik etkisinin bir başka örneğidir (129, 242).

3.2.3.4. Membran lipitleri üzerine etkileri

Biyomoleküllerin hemen tümü serbest radikaller tarafından tutulabilir. Ama en çok maruz kalan lipitlerdir. Hücre membranları doymamış yağ asitlerinden zengindir ki bunlar okside edici radikaller tarafından kolayca tutulurlar. Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı olan lipid peroksidasyonu hasar vericidir. Çünkü kendiliğinden ilerleyen zincir reaksiyonları devam eder (46). Lipid peroksidasyon ürünlerinden Malondialdehit (MDA), membran

komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açmakta ve DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girerek karsinojenik özellik taşımaktadır (129, 242).

3.2.3.4.1. Lipit peroksidasyonu

Çeşitli patolojik durumlar sırasında birçok hücre tipinde, oksijenin redüksiyonundan oluşan türlerin olağan dışı ve şiddetli üretimi ile karakterize oksidatif stresin meydana geldiği günümüzde iyi bilinmektedir. Bu oksidatif stresin genel bir sonucu, hücre organizasyonunun az yada çok yıkımıyla sonuçlanan hücre lipitlerinin peroksidasyonudur.

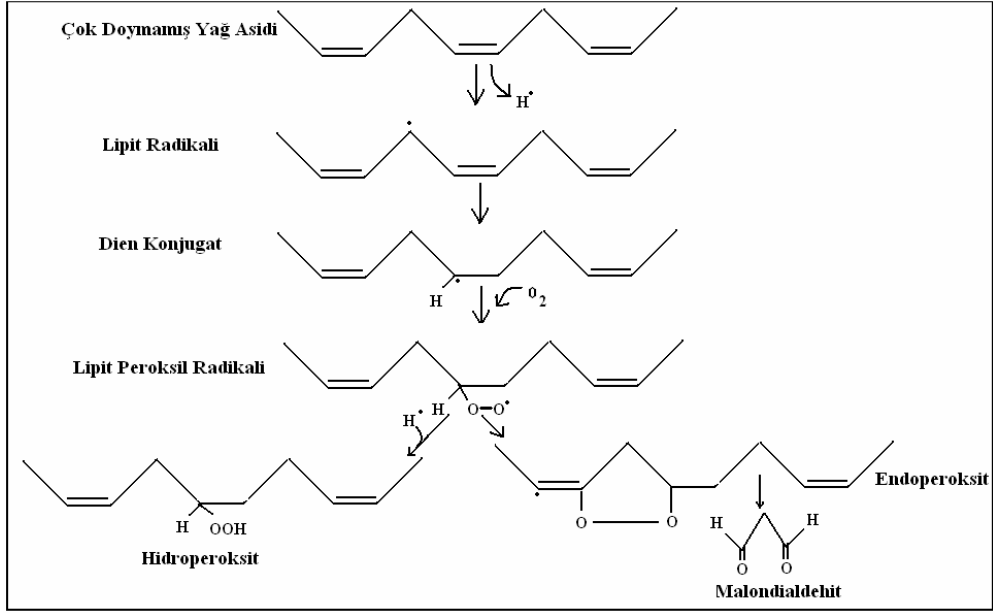
Lipit peroksidasyonu membranda bulunan fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısında yer alan doymamış yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehydler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur.

Hücreleri saran membranlar ve hücre organelleri, çok miktarda doymamış yağ asiti ihtiva ederler. Serbest radikaller hücre membranındaki bu doymamış yağ asitlerine saldırır ve lipit peroksitlerin teşekkülüne yol açan lipit radikallerin oluşumuna sebep olurlar. Lipit peroksidasyonundaki artış serbest radikal aktivasyonunun indirekt bir işaretidir (Şekil 5) (99, 159).

Oksijen molekülünün lipitlere karşı yüksek affinitesi vardır. Bu molekül hemoglobinden ayrıldıktan sonra plazmadaki lipoproteinler ile eritrosit membranındaki lipitlerde çözünmekte ve daha sonra dokularda kullanılmaktadır. Bu sırada dokularda bulunan doymamış yağ asitlerindeki çift bağlara oksijenin bağlanması sonucu lipit peroksidasyon kimyasal reaksiyonu meydana

gelmektedir. Lipit peroksidasyonu ile membran yapı ve bütünlüğünün bozulması, oluşan serbest radikallerin çeşitli hücre bileşenleri üzerine zararlı etkileri ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden oldukları düşünülmektedir (61, 99).

Lipit peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak reaktif aldehydler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler ya da başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer kısımlarına hasar yayarlar. Böylece, birçok hastalığa ve doku hasarına sebep olurlar. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinstik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklayabilir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hem insanlardaki hem de tabiattaki lipit peroksidasyonunu kontrol etmek ve azaltmak için antioksidanların kullanılmasından yarar beklenilmiştir (91, 156).



Şekil 5. Lipit peroksidasyonunun kimyasal yolu (158).

3.2.4. Antioksidan savunma sistemleri

Serbest oksijen radikalleri dokularda oluşturduktan sonra DNA, proteinler, karbonhidratlar ve lipitlere hasar verebilir. Bu potansiyel tehlike oluşturan reaksiyonlar, prooksidanları uzaklaştıran ve serbest radikalleri tutan enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemler tarafından kontrol edilir. Oksidatif stres prooksidan-antioksidan dengesinde prooksidanlar yönünde bir kaymayı yansıtır (23, 180, 184).

Prooksidan Ajanlar

(UV, iyonize radyasyon, sigara, çeşitli kimyasallar vs.)

Oksidatif denge= -----

Koruyucu Antioksidanlar + Zincir Kıran Antioksidanlar

(desferrioksamin, katalaz, vs.)

(Vitamin A, C, E, vs.)

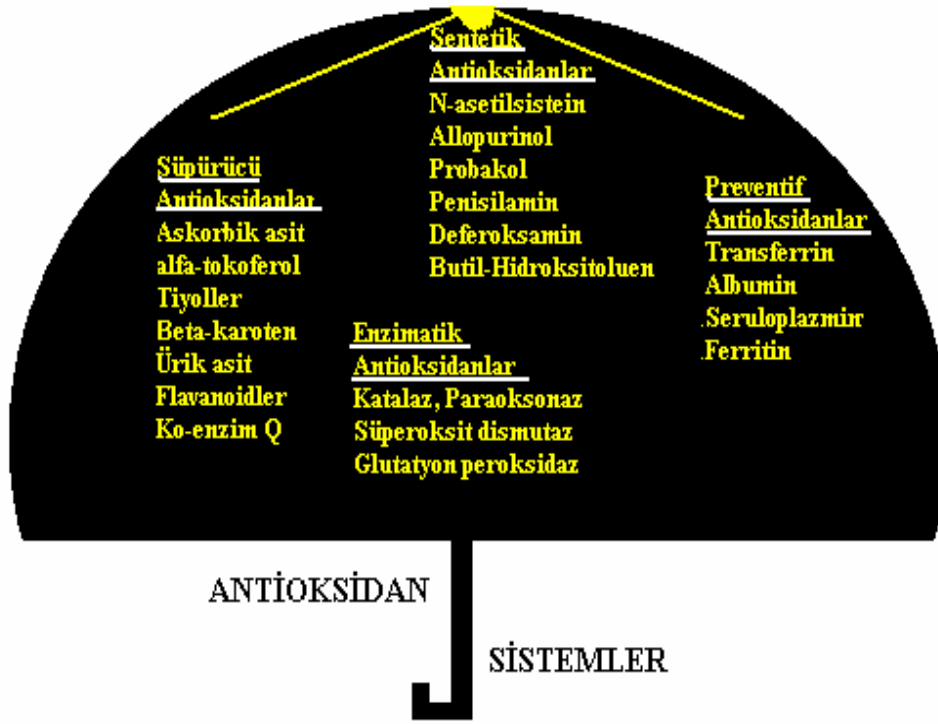
Artmış Prooksidan ajanlar

Oksidatif stres = ve/veya

Azalmış antioksidan ajanlar

Şekil 6. Oksidatif denge ve oksidatif stresin şematik görünümü (71).

Antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu önleyerek veya zincir kırarak görev yaparlar. Birinci kategoride metal şelatörler, SOD, CAT ve GSH-Px vardır. İkinci kategoride lipit solubl, zincir kıran ajanlar; alfa tokoferol, ubikinon, retinoik asit, beta karoten ile glutatyon, urat gibi suda eriyen maddeler vardır (23, 99, 157).



Şekil 7. Antioksidan savunma sistemleri (8).

Ökaryotik hücreler yüksek reaktif serbest oksijen radikalleri ile mücadele durumundadırlar (156). Fizyolojik koşullarda, bu savunma mekanizmaları ile hücrede serbest radikal konsantrasyonunda sabit durum sağlanır ve aktiviteleri çok ince şekilde kontrol edilmiştir. Optimal koruma bu enzimler arasındaki uygun denge varlığında sağlanır (156, 238).

Tablo 2. Endojen antioksidanlar (79).

Ajan	Etkileri
Enzimatik Antioksidanlar	
Sitokrom oksidaz sistemi	Hücredeki oksijenin %95-96'sını detoksifiye eder
SOD	Süperoksit anyonunu detoksifiye eder
Katalaz	Hidrojen peroksiti detoksifiye eder
GSH-Px	Hidrojen peroksiti detoksifiye eder
Peroksidaz	Hidrojen peroksiti detoksifiye eder
Nonenzimatik Antioksidanlar	
Lipit Fazı	
Alfa-tokoferol	Süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni detoksifiye eder
Beta-karoten	Singlet oksijeni, süperoksit radikalini temizler
Su fazı	
Askorbik asit	Süperoksit ve hidroksil radikalini detoksifiye eder
Ürat	$O_2^{\cdot -}$, OH^{\cdot} tutar
Sistein	$O_2^{\cdot -}$, OH^{\cdot} tutar
Albumin	LOOH, HOCl'i tutar
Bilirubin	$O_2^{\cdot -}$, OH^{\cdot} tutar
Seruloplazmin	SOD'a benzer mekanizma
Transferin	Dolaşan demiri bağlar
Laktoferrin	Dolaşan demiri bağlar
Ferritin	Doku demirini bağlar

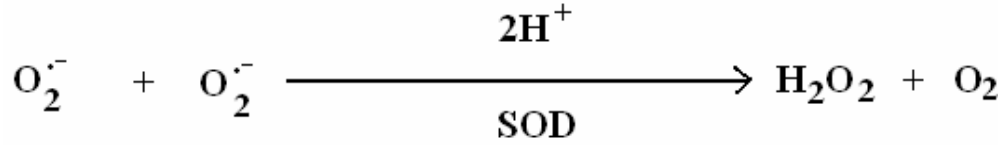
Enzimatik antioksidan korumanın rölatif eksikliği nedeni ile, ekstrasellüler sıvılar özellikle aktive fagositik hücreler nedeniyle $O_2^{\cdot -}$ ve H_2O_2 'e maruz kalırlar.

Ekstrasellüler sıvılarda transferrin, albumin, seruloplazmin, haptoglobin gibi diğer antioksidanlar görev yapar (97) (Tablo 2).

3.2.4.1. Enzimatik antioksidanlar

3.2.4.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD enzimi, iki molekül süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyona uğratarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşturur (72, 139).



Süperoksit dismutaz enziminin aerobik şartlarda yaşamı sağlamak için gerekli olduğu gösterilmiştir (157).

Aynı kinetik özelliğe sahip üç farklı SOD enzimi tarif edilmiştir. Biri prokaryotlarda bulunan aktif bölgesinde demir içeren, diğeri prokaryot ve ökaryot hücrelerin mitokondrisinde manganez içeren, üçüncüsü ise ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında Cu ve Zn içerendir (106, 157).

Bir de klasik sitozolik Cu/Zn SOD'dan immunolojik olarak farklı olan ekstrasellüler Cu/Zn SOD tarif edilmiştir. Bu enzim serbest oksijen radikallerine karşı savunmada ilk basamak olabilir ve hücreler veya organizmalar oksidatif strese maruz kaldıklarında hızla indüklenebilir (157).

SOD tam anlamıyla detoksifiye edici bir enzim değildir. Çünkü ürünü olan H_2O_2 toksik bir ajandır. Ama $O_2^{\cdot-}$ 'in dismutasyonuna giden enzimatik yolun ilk

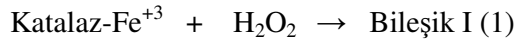
basamağıdır. İkinci basamak katalaza dayanır ve bu enzim de H₂O₂'in suya dönüşmesini sağlar (20).

3.2.4.1.2. Katalaz (CAT)

Birçok memeli hücre tipinde bulunan katalaz çok farklı konsantrasyonlarda bulunur. Enzim böbrek ve karaciğerin peroksizomları (mikrocisimleri) gibi subsellüler organellerde veya diğer hücre çeşitlerinde bulunan mikroperoksizomlar gibi daha küçük organellerde yerleşirler. Karaciğer, böbrek gibi yüksek katalaz içeriği olan organlarda düşük H₂O₂ konsantrasyonu, düşük katalaz içeriği olan kalp, beyin gibi dokularda daha fazla H₂O₂ konsantrasyonu vardır. Enzim aktif bölgesinde katalitik aktivitesinden sorumlu bir hem grubu içerir (9).

Katalaz yaklaşık 240,000 dalton molekül ağırlığına sahiptir. Belirlenen 4 subünite ve her birinde protoporfirin halkası ve merkezde Fe atomu bulunur. H₂O₂ iki adet H₂O ve O₂'e dönüştürülür. SOD da olduğu gibi CAT'da hücre veya organizmaların oksidatif strese maruz kaldığı bazı durumlarda indüklenebilir (156).

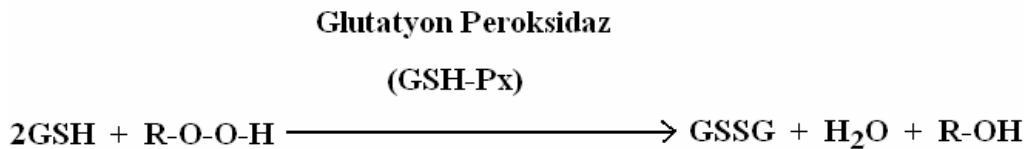
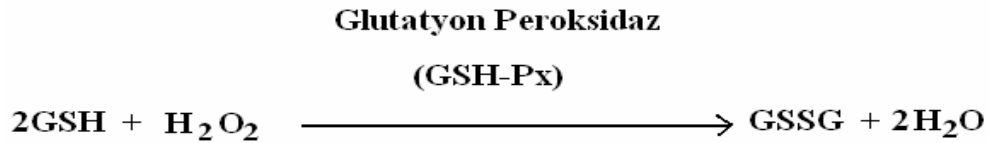
Aşağıdaki üç anahtar basamak katalitik ve peroksidatif fonksiyondaki katalaz kinetiğinin tam tarifini sağlar (46).



1. ve 2. reaksiyonlar H_2O_2 'in H_2O ve O_2 'ne dekompoze olması (katalitik aktive), 3. reaksiyon H donörlerinin oksidasyonunu [(örn: metanol, etanol, formik asit, fenoller, 1 mol peroksit tüketimiyle (peroksidatif aktivite)] göstermektedir (34). H_2O_2 konsantrasyonu düşük olduğunda peroksidatif yol, yüksek olduğundan katalitik yol baskın olacaktır. Karaciğerde endojen olarak üretilen H_2O_2 'in dekompozisyonunu sağlayan iki sistem katalaz ve glutatyon peroksidazdır (125). Katalaz ve GSH-Px arasındaki karakteristik H_2O_2 metabolizmasını paylaşma, iki enzim dağılımına da yansımıştır (106). Endoplazmik retikulumdan salgılanan H_2O_2 'in dekompozisyonundan primer olarak GSH-Px sorumludur (125). H_2O_2 konsantrasyonu arttığında H_2O_2 'in yıkımı için CAT'ın katılım oranı artar (156). Eritrositlerle yapılan H_2O_2 metabolizması çalışmalarında düşük H_2O_2 salınımlarında, GSH-Px'in başlıca rolü oynadığını, yüksek hızlı H_2O_2 salınımlarında CAT'ın rolünün daha önemli olduğunu saptamışlardır (125).

3.2.4.1.3. Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px hidroksi peroksitlerin indirgenmesinden sorumlu, molekül ağırlığı yaklaşık 85,000 dalton olan, tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. GSH-Px aşağıdaki reaksiyonları katalizler.



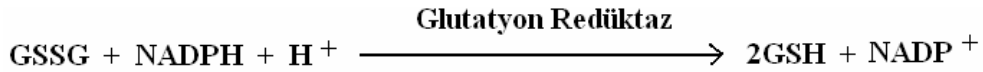
Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) molekül ağırlığı 20,000 dalton olan monomerik, selenyum ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Bu enzim membrandaki fosfolipit hidroperoksitleri alkollere indirger (180).



Hücre membranının vitamin E konsantrasyonunun düştüğü durumlarda PLGSH-Px, membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar (44).

GSH-Px'in selenolat formu (E-Se) peroksit substratını alkole indirgerken, kendisi okside selenik aside dönüşür (E-Se-OH). Glutatyon (GSH), bu evrede reaksiyona katılarak selenosülfite bağlanması ile enzim, enzim aktif formu olan selenolat formuna dönerken, glutatyon okside (GSSG) hale dönüşür.

Hidroperoksitlerin redükte edilmesi sonucu meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.

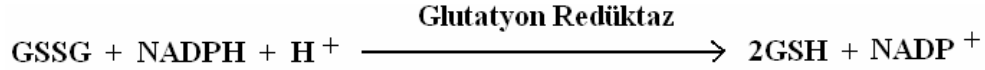


GSH-Px'in fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında oluşan serbest radikal peroksidasyonundan fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda zimosanla başlatılan solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksit salınımının arttığı gösterilmiştir. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesinde azalma, hidrojen peroksitin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (80, 175).

GSH-Px, karaciğerde yüksek aktivitede, kalp, akciğer ve beyinde orta aktivitede, kaslarda düşük aktivitede bulunmuştur (94, 99).

3.2.4.1.4. Glutatyon redüktaz (GR)

GR(E.C.1.6.4.2);



tepkimesini katalizler. Moleküler ağırlığı 120000 dalton'dur (170). Yükseltgenmiş glutatyonu indirgenmiş hale çeviren 2 subüniteden oluşmuş bir dimerdir. Her bir subünit 3 tane yapısal alan içerir: NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere. Glutatyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD (flavin adenin dinükleotit)'ye transfer edilir. Daha sonra bu elektronlar, subünitlerdeki iki sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyona aktarılmış olur (48)

3.2.4.1.5. Glutatyon-S-transferaz (GST)

GST (EC.2.5.1.18), detoksifikasyon metabolik yolunda son ürün olan merkaptürik asit oluşumundaki ilk basamağı katalizleyerek homeostasisi sağlayan çok işlevli bir enzimdir. Bu basamakta, GSH ile endojen ve ekzojen hidrofobik elektrofilik bileşiklerin bağlanması gerçekleşmektedir (14). GST, memelilerde, böceklerde, balıklarda, kuşlarda, annelida, molluska ve birçok mikroorganizmada bulunmaktadır. En sık rastlandığı dokular, başta karaciğer olmak üzere, ince bağırsak, kalın bağırsak, böbrek, akciğer, meme, kas, dalak, testis ve plasenta gibi birçok organın sitozolü ve membranındadır (93).

GST, çok substratlı bir enzimdir. GSH kosubstratına özgül olan bir G bölgesi ve hidrofobik elektrofilik substratların bağlandığı H bölgesi vardır. GSH'ın tiyol grubu, cebin açık olan kısmına dönüktür. Diğer substratlara bağlanan grup, bu tiyol grubudur (16). GST, besinlerle birlikte alınan toksik maddelerin eliminasyonunu sağladığı gibi, prostoglandinlerin izomerizasyonu, hem, bilirubin, safra tuzları ve yağ asitleri gibi nonsubstrat ligandları GSH ile bağlayarak taşınmasını da sağlamaktadır (29). Ayrıca reaktif elektrofilik bileşiklerin vücuda zarar vermesini, aynı tür bileşikleri birbirine kovalent bağlayarak ta önleyebilmektedir (183). GST'nin etkilediği bu ksenobiyotik akseptörler içinde nitrojenli, halojenli bileşikler, organofosfatlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar yer almaktadır. Bu moleküller için ilk biyolojik reseptör, endoplazmik retikulum ve elektron taşıma sisteminin bir kısmını oluşturan mikrozomal oksijenazlardır. Ksenobiyotikler, bu enzim sistemi ile oksijenlenir, oksijenatlı ürünlerin sonraki mekanizması daha fazla oksijenasyon ve bu ürünlerin suda daha kolay çözünür hale gelmesidir (85).

3.2.4.2. Nonenzimatik antioksidanlar

3.2.4.2.1. Glutasyon (GSH)

Glutasyon, biyolojik olarak iki önemli yapıyı (tiyol grubu ve γ -glutamin bağı) yapısında bulundurur. İndirgenmiş formda tutulabilmesi pentoz fosfat metabolik yoluna bağlıdır. Bu yolda üretilen NADPH, glutasyon redüktazın katalize ettiği reaksiyonda koenzim olarak görev alır. GSH, hücre içi proteinlerin, sistein, dihidrolipoat ve koenzim A gibi moleküllerin tiyol gruplarının, askorbat, alfa-tokoferol gibi antioksidan moleküllerin korunmasında, ayrıca DNA'nın

deoksiribonükleozid öncüllerinin oluşması için ribonükleotidlerin indirgenmesinde kullanılır. GSH ayrıca hücrelerin oksidatif hasara, toksik bileşiklere, radyasyona karşı korunmasında, bazı ilaçların inaktivasyonunda, östrojen, prostoglandin ve lökotrienler gibi bazı endojen bileşiklerin metabolik işlemlerinde yer alır (6). Hücrel glutatyon taşınımı, tiyol gruplarını ve alfa-tokoferol gibi diğer membran bileşiklerini koruyarak hücre membranının oksidan hasara karşı korunmasını sağlamakta, bunun yanı sıra, serbest radikallerle direkt reaksiyonu ile, glutatyon peroksidazlara ve glutatyon-S-transferazlara substrat olmasıyla bir antioksidan olarak davranmaktadır (6).

3.2.4.2.2. Vitamin E

Tokoferoller açık sarı renkte ve yapışkan kıvamda maddelerdir. Bunlar lipitlerde ve birçok organik eriticide erir, suda erimezler; bununla beraber alfa tokoferolün sodyum fosfat esteri suda erir. Vitamin E ısıya, alkalilere, asitlere ve ışığa karşı dayanıklıdır, ultraviyole ışınlar karşısında kolayca bozular. Oksitlenince biyolojik etkisini kaybeder, oksijensiz ısıya 200 °C'ye kadar dayanıklıdır (64).

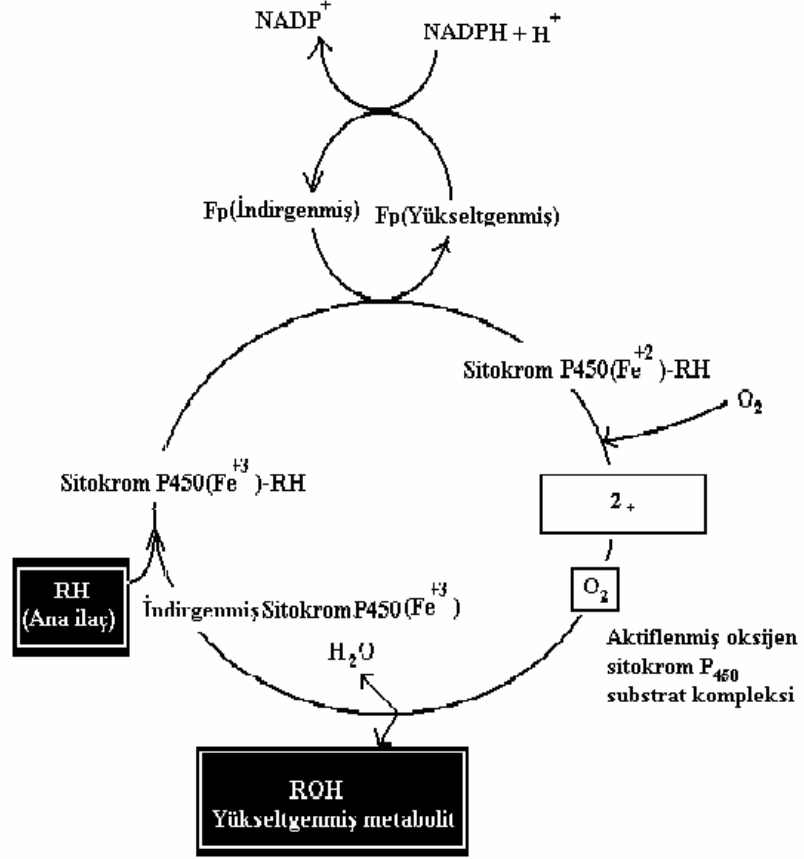
Vitamin E karaciğer ve yağ dokularında depo edilir. Depolanma miktarı yaşa ve cinsiyete göre değişir. Yaş ile depolanma kapasitesi artar, ayrıca dişi hayvanların birçok organının erkekler göre daha yüksek miktarda vitamin içerdiği bulunmuştur. Bütün hayvanlarda vitamin E miktarının hipofizde, adrenal bezlerde ve uterusu daha yüksek olduğu görülmüştür. Vitamin E, vitamin A'nın aksine plasentada depo edilir, ancak fötusa transferi sınırlı olup, yeterli değildir (64).

Özellikle alfa-tokoferol çok kolay oksitlenebilme yeteneğine sahiptir. Vitamin E'nin biyolojik ortamlarda gerçekleştirdiği işlev büyük oranda bu özelliğine dayanmaktadır. Antioksidan karakteri nedeniyle vitamin E aktif radikallerle reaksiyona girerek oksidasyona duyarlı moleküler yapıların istenmeyen oksidasyonlarının önlenmesinde ya da azaltılmasında etkili olur. Antioksidanlardan oluşan direncin kırılması oksidatif strese yol açar (64).

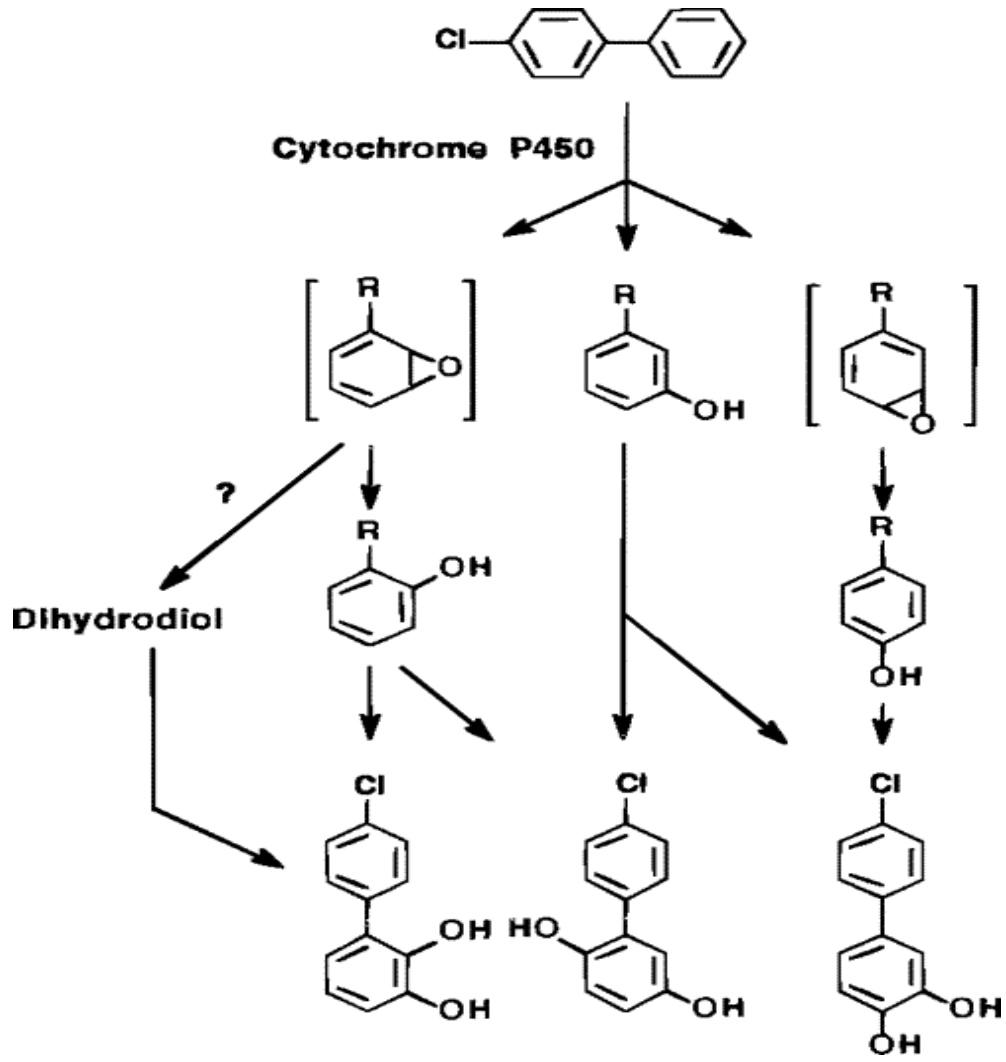
Vitamin E bulunduğu biyolojik ortamlardaki serbest radikal türlerini toplayarak peroksidasyonun erken döneminde zar fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerini korumada oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bir diğer yol ile de singlet oksijen, süperoksit ve daha çok hidroksil radikallerini indirger. Bu işlevini peroksidasyon reaksiyon zincirini sonlandırarak gerçekleştirir. Bugün vitamin E'nin radikal giderme, baskılama, onarma ve endojen savunmayı artırma mekanizmalarının tümünü kullanabildiği; bu nedenle çok hızlı ve geniş bir antioksidan etki kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (64).

İndüklenmiş sitokrom P450'ler elektron sızdırabilir ve böylece indirgenmiş oksijen molekülleri oluşturarak oksidatif strese sebep olabilirler (24, 197, 237).

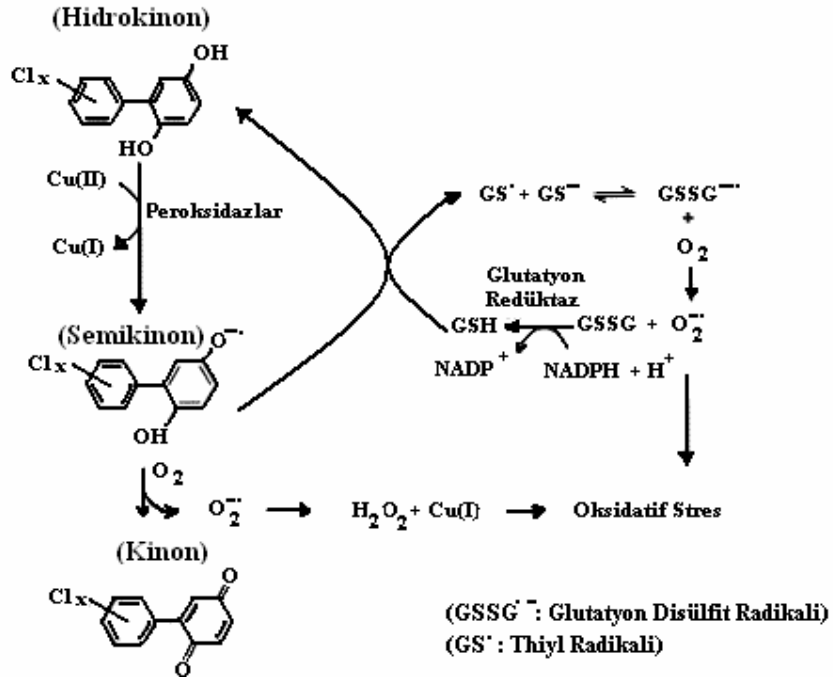
Düşük klorlu PCBlerin hidroksillenme reaksiyonları sitokrom P450 1A ve 2B'ler tarafından katalizlenmektedir (130, 131, 126). Aromatik hidrokarbonların sitokrom P450 metabolizması hidroksilasyon reaksiyonlarını içerir (11). Özellikle mono-, di-, tri- klorlu bifenillerin sitokrom P450'ler tarafından katalizlenmiş oksidasyonu sonucu mono-, di- hidroksi metabolitler oluşturmaktadır (Şekil 10) (228). Bu hidroksil (-OH) grupları orto ve para pozisyonunda olup, oluşan hidroksi metabolitler sonradan peroksidazla oksidasyon sonucunda kinon metabolitlerine dönüşmektedir (11). Sonradan oluşan katekoller ve hidrokinonlar ya kendiliğinden veya enzimatik olarak semikinonlarla ve/veya kinonlara okside edilebilmektedir (153). Peroksidazlar bir elektron transfer enzimidir ve okside katekoller ve hidrokinonlardan bir elektronu semikinonlara vermektedir (118). Semikinonlar oransız bir şekilde kinon ve hidrokinonlara veya semikinonlar doğrudan oksijenle reaksiyona girerek (otooksidasyon) kinon ve süperoksit anyonuna ayrılır (Şekil 11, 12) (11).



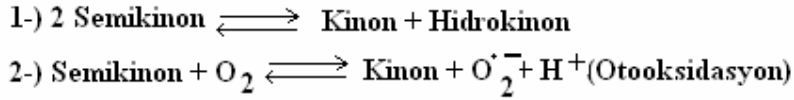
Şekil 9. Ksenobiyotiklerin oksidasyonunda yer alan sitokrom P450 döngüsü. (Fp: Flavoprotein). (168).



Şekil 10. PCBnin dihidroksi metabolitlerine dönüşüm metabolizması (153).



Şekil 11. PCBlerin kinon metabolitlerine kadar dönüşümü ve oksidatif stresin oluşumu (165).



Şekil 12. Semikininlerin kinon ve hidrokinonlara veya otooksidasyon sonucu kinon ve süperoksit anyonuna ayrılması (11).

Oluşan süperoksit anyonu ve diğer reaktif oksijen türleri oksidatif strese neden olabilir ve lipitlere, proteinlere veya DNA'ya zarar verebilir (49, 63, 127, 176, 206, 154, 166). Ayrıca bazı PCB-kinonlar redox halkasına geçebilir ve böylece oksidatif stresin diğer kaynaklarını oluşturabilir (155) ve PCB metabolitleri (kinonlar), amino asitlerin, proteinlerin ve GSH gibi peptidlerin

yapısında bulunan N- ve S- nükleofilleri ile reaksiyona girebilir ve bu şekilde kinonların sitotoksik etkisi oluşur (11, 164).

PCB'ye maruz kalanlarda sonradan antioksidan savunma mekanizmasının yavaşladığı bildirilmiştir (120, 199). TCDD ve PCBler memelilerde ve balıklarda antioksidan seviyelerini azaltarak ve süperoksit anyon üretimini, lipit peroksidasyonunu, GSSG:GSH oranını, DNA zararını artırarak oksidatif strese neden olurlar (7, 108, 109, 110, 112, 120, 172, 179, 204, 218, 219, 233).

Literatürlerden elde edilen bilgilere göre farklı PCB türlerinin ve bunların kombinasyonlarının uygulanması çeşitli hayvan türlerinde oksidatif hasara sebep olmaktadır, fakat şimdiye kadar PCB ile ilgili yapılan çalışmalarda sadece PCB126'nın tavuk embriyolarında oluşturduğu oksidatif etki incelenmiştir (116). PCBlerin plasenta yoluyla fetusa ve süt yoluyla yeni doğana transfer olduğu tespit edilmiştir (15, 221, 148). Bu nedenle çalışmada Aroclor 1254'e maruz kalan gebe ratlar ile yavrularının kan, karaciğer, böbrek, beyin ve kalp dokularında oksidan ve antioksidan parametrelerin araştırılması ayrıca bu parametreler üzerine Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen ve plasentadan geçişi sınırlı olan vitamin E'nin koruyucu etkisinin olup olmadığının da araştırılması amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Deney hayvanlarının bakım ve beslenmeleri

Çalışmada F.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden sağlanan, 30 adet normal, 45 adet gebe, 150-180g ağırlıklarında Sprague-Dawley rat kullanılmıştır. Araştırmaya başlamadan önce F.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurulundan araştırma için etik kurul izni alınmıştır.

Gebe ratların oluşturulması:

Bu çalışmada laboratuvar koşullarında yetiştirilen ratlarda, vaginal smear yöntemiyle, seksüel siklus dönemlerinin ve gebeliğin oluşup oluşmadığı saptanmıştır. Dişi ratlar tek başlarına kafeslere konularak siklik takibe alınmışlardır. Takip edilen ratlardan belirli aralıklarla vaginal smear alınmış, sitolojik olarak östrusta olduğu saptanan dişi ratların kafeslerine 12 saat süreyle erkek rat bırakılmıştır. Smear alınırken rat, kuyruk kökünden tespit edilip kaldırılarak kafası aşağıya gelecek şekilde tutulmuş, vagina %0.2'lik serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra cam bagetle smear alınmıştır. Alınan smear örnekleri lam üzerine yayılarak mikroskopta incelenmiştir. Vaginal smear'lerde siklik değişiklik kriterleri, proöstrus evresinde; başlangıçta intermedier hücreler ve evrenin sonuna doğru kornifiye hücrelerin varlığı şeklinde, östrus evresinde; kornifikasyonun ve eozinofilik sitoplazmanın varlığı şeklinde, metaöstrus evresinde; lökositlerin, parabazal hücrelerin varlığı şeklinde belirlenmiş ve buna göre değerlendirme yapılmıştır. Preparatlar mikroskop altında önce küçük (10x20) daha sonra büyük büyütmede (10x40) incelenerek, siklus dönemine bağlı olarak

hücre tiplerindeki değişiklikler ile gebelik dönemine özgü plakların varlığı tespit edilmiştir (167).

Ratlar aşağıda belirtildiği gibi 6 alt gruba ayrılmıştır.

1.Grup: Kontrol grubu olarak ayrılmıştır (10 rat). (Grup Kontrol)

2.Grup: Aroclor 1254 uygulanan grup olarak ayrılmıştır (10 rat). (Grup Aroclor 1254): Aroclor 1254 2 mg/kg/gün (20 gün süresince) subkutan olarak uygulanmıştır.

3.Grup: Aroclor 1254 ve Vitamin E uygulanan grup olarak ayrılmıştır (10 rat). (Grup Aroclor 1254+Vitamin E): Aroclor 1254 2 mg/kg/gün ve Vitamin E 50 mg/kg/gün subkutan (20 gün süresince) olarak uygulanmıştır.

4.Grup: Gebe kontrol grubu olarak ayrılmıştır (15 rat). (Grup Gebe Kontrol)

5.Grup: Gebe + Aroclor 1254 uygulanan grup olarak ayrılmıştır (15 rat). (Grup Gebe Aroclor 1254): Gebeliğin birinci gününden itibaren Aroclor 1254 2 mg/kg/gün (20 gün süresince) subkutan olarak uygulanmıştır.

6.Grup: Gebe + Aroclor 1254 + Vitamin E uygulanan grup olarak ayrılmıştır (15 rat). (Grup Gebe Aroclor 1254+Vitamin E): Gebeliğin birinci gününden itibaren Aroclor 1254 2 mg/kg/gün ve Vitamin E 50 mg/kg/gün subkutan (20 gün süresince) olarak uygulanmıştır.

Tüm hayvanlar 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ve standart oda sıcaklığı (21±1°C) sağlanan ortamda, her gün temizlenen pleksiglas kafeslerde, dörderli gruplar halinde tutulmuştur. Hayvanlar çeşme suyuyla ve Elazığ Yem Fabrikası'nda hazırlanan pelet halindeki özel rat yemiyle beslenmiştir. (Tablo 3).

Tablo 3. Rat yeminin bileşimi ve kalori değeri

Maddenin adı	Birim	Değer
Kuru madde	%	93,69
Ham protein	%	34,15
Ham yağ	%	3,00
Metabolik enerji	Kcal/kg	2095
Kalsiyum	%	3,36
Sodyum	%	1,09
Magnezyum	%	0,50
Çinko	mg/kg	286,80
Demir	mg/kg	920,00
Bakır	mg/kg	29,33
Ham maddeler	Balık unu, mısır, buğday, ayçiçeği küspesi, çavdar ve mineral maddeler	

4.2. Kimyasal maddeler

Araştırmamızda kullanılan bütün kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Merck, Sigma, Supelco, Carlo Erba firmalarından satın alınmıştır. A1254 % 4'lük Dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde, vitamin E ise mısır yağında çözülmüştür. Taşıt solüsyonun hazırlanması için, DMSO (0.5 ml) serum fizyolojik (11.5 ml) ile seyreltilmiştir.

4.3. Deney dizaynı

4.3.1. Birinci deney düzeni

Tüm gruplarda bulunan hayvanlardan 10'u 20. günde dekapite edilmiştir. İki adet antikoagulanlı (heparinli) tüpe yeterli miktarda kan örneği alınmıştır. Kan

örnekleri aşağıda belirtilen şekillerde deneyler için hazırlanmıştır. Daha sonra bu hazırlanmış kan ve plazmalar dokularla beraber -80°C’de muhafaza edilmiştir.

4.3.2. İkinci deney düzeni

Gebe hayvanlardan geriye kalan 5’i ise yavrularının gelişimi için 4 hafta süreyle yavrularıyla bekletilmiştir ve bu sürenin sonunda yavrular dekapite edilmiştir. İki adet antikoagulanlı tüpe yeterli miktarda kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri aşağıda belirtilen şekillerde deneyler için hazırlanmıştır. Daha sonra bu hazırlanmış kan ve plazmalar dokularla beraber -80°C’de muhafaza edilmiştir.

4.4. Kan örneklerinin alınması

Kan örnekleri iki adet heparinli deney tüpüne alınarak, en kısa zamanda laboratuara getirilmiştir. Heparinli kanlardan biri tam kan olarak kullanılmış, diğeri 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılmış ve geride kalan kanlar daha sonra serum fizyolojik ile 3 defa yıkanmış çalışılmak üzere derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilmişlerdir.

4.5. Kan örneklerinin hazırlanması

4.5.1. Lipid peroksidasyon tayini için hazırlanması

Lipid peroksidasyonu (LPOX) tayini için alınan heparinli kan örnekleri santrifüj edilerek plazmaları alınmış ve plazma MDA düzeylerine bakılmıştır.

4.5.2. Glutasyon peroksidaz tayini için hazırlanması

Tam kanın saf su ile 1:20 oranında sulandırılması ile elde edilen hemolizatlarda GSH-Px tayini, 1:5 oranında sulandırılması ile elde edilmiş hemolizatlarda ise hemoglobin tayini yapılmıştır.

4.5.3. Katalaz tayini için hazırlanması

Plazması ayrılan heparinli kan örnekleri, serum fizyolojik ile 3 kez yıkandıktan sonra eritrositler 1:5 oranında distile su ile sulandırılarak hemoglobin tayini yapılmıştır. Daha sonra dilüe edilmiş bu kan örnekleri 1:100 oranında fosfat tamponuyla (50 mM, pH:7.0) tekrar sulandırılmış ve hazırlanmış bu hemolizatlarda katalaz aktivite düzeyleri ölçülmüştür.

4.5.4. Glutasyon redüktaz tayini için hazırlanması

Alınan tam kanların saf su ile 1:100 oranında sulandırılması ile elde edilen hemolizatlarda glutasyon redüktaz (GR) aktivite tayini yapılmıştır. Tam kanların 1:5 oranında sulandırılması ile elde edilmiş hemolizatlarda ise hemoglobin tayini yapılmıştır.

4.5.5. Glutasyon-S-transferaz tayini için hazırlanması

Alınan tam kanın fosfat tamponu (0.1M, pH:6.5) ile 1:100 oranında sulandırılması ile elde edilen hemolizatlarda glutasyon-S-transferaz (GST) aktivite düzeyleri ölçülmüştür. Tam kanın distile su ile 1:5 oranında sulandırılması ile elde edilmiş hemolizatlarda ise hemoglobin tayini yapılmıştır.

4.5.6. Süperoksit dismutaz tayini için hazırlanması

Plazması ayrılan heparinli kan örnekleri, serum fizyolojik ile 3 kez yıkandıktan sonra, eritrositler 1:5 oranında deiyonize su ile sulandırılarak hemoglobun tayini yapılmıştır. Daha sonra dilüe edilmiş bu kan örnekleri 1:2 oranında kloroform/etanol solüsyonu (3/5 V/V) ile tekrar dilüe edilerek SOD aktivite tayini yapılmıştır.

4.5.7. Glutasyon tayini için hazırlanması

Tam kanın saf su ile 1:10 oranında sulandırılması ile elde edilen hemolizatlarda hemoglobun tayini yapılmıştır, dilüe edilen kanın 1:2.5 oranında çöktürücü solüsyonuyla sulandırılması ile elde edilmiş hemolizatlarda ise glutasyon tayini yapılmıştır.

4.6. Doku örneklerinin alınması, hazırlanması ve homojenizasyonu

Kesimden hemen sonra alınan karaciğer, böbrek, kalp ve beyin doku örnekleri MDA, CAT, SOD, GSH, GR, GST, GSH-Px tayinleri için -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

4.6.1. MDA, CAT, SOD, GSH tayini için doku örneklerinin hazırlanması

Doku örnekleri iki süzgeç kağıdı arasında suyu alındıktan sonra tartılarak % 1.15'lik KCl içinde 1:10 oranında (ağırlık/hacim) sulandırılıp, kırılmış buz içerisinde Potter-Elvehjem cam-cam homojenizatörle homojenize edilmiş, 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatantlarda MDA, CAT, SOD, GSH ve protein tayini yapılmıştır.

4.6.2. GSH-Px, GR, GST tayini için doku örneklerinin hazırlanması

Doku örnekleri iki süzgeç kağıdı arasında kurutulduktan sonra tartılarak %1.15'lik KCl içinde 1:10 oranında (ağırlık/hacim) sulandırılıp, kırılmış buz içerisinde Potter-Elvehjem cam-cam homojenizatörle homojenize edilmiş ve oluşan homojenatlar 1.5 ml'lik ependorflara konularak soğutmalı santrifüjde (Nüve NF800R) 11.000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifügasyon işlemi sonucunda süpernatantlar alınmış ve alınan bu süpernatantlarda GSH-Px, GR, GST aktiviteleri ve protein tayini yapılmıştır.

4.7. Kullanılan yöntemler

4.7.1. Kanda ve dokuda lipid peroksidasyon düzeyinin tayini

Prensip: MDA tayini Placer ve ark. (177) tarafından modifiye edilen yöntemle göre yapılmıştır. Bu yöntem lipid peroksidasyonunun aldehit ürünlerinden biri olan MDA ile tiobarbitürik asit (TBA)'in reaksiyonu temeline dayanmaktadır. Oluşan MDA, TBA ile pembe renkli bir kompleks oluşturmakta ve bu çözeltinin absorbansı 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek lipid peroksidasyonun derecesi saptanmaktadır (Tablo 4).

Metodun ayraçları

- 1- 2-Tiobarbitürik Asit (TBA):** 0.67 g TBA 80 ml %10'luk perklorik asitte çözülür ve 100 ml'ye distile su ile dilüe edilir.
- 2- %10 Triklorasetik Asit:** Distile su ile hazırlanır, koyu renkli şişede oda sıcaklığında saklanır.
- 3- Standart:** 1,1,3,3 Tetraetoksiopropan (TEP) (Şekil 1)
- 4- Renk Ayırıcı:** 3 kısım triklorasetik asit solüsyonu ve 1 kısım TBA solüsyonu

reaktif şişeye konularak 1 dakika magnetik karıştırıcıda karıştırılır. Ayıraç günlük hazırlanır.

Deneyin yapılışı

Tablo 4. Kan ve doku lipid peroksidasyon ölçümü

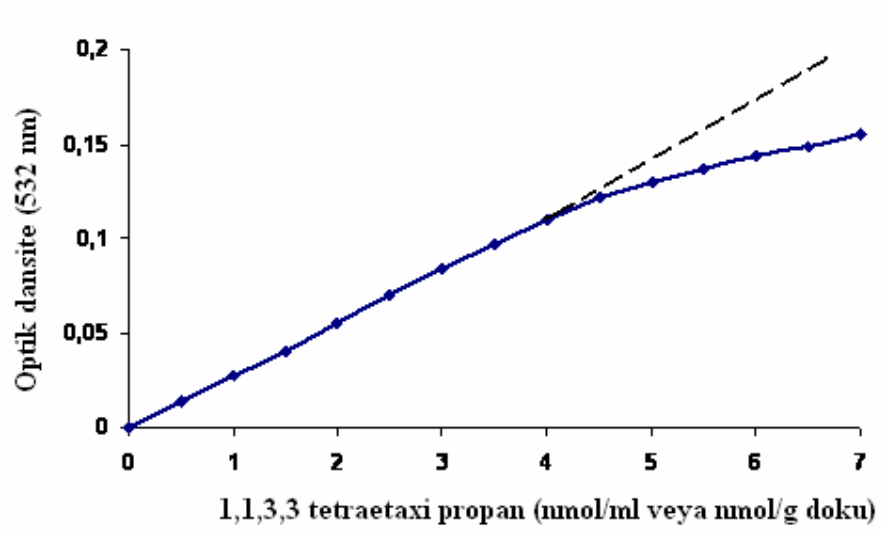
	Kör (ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Örnek	-	-	0.25
Standart	-	0.25	-
Serum fizyolojik	0.25	-	-
Renk ayıracı	2.25	2.25	2.25

Tüpler karıştırıldıktan sonra 100 °C 20 dakika bekletilir. Musluk suyu altında soğutma işleminden sonra tüpler 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek üst faz absorbansı 532 nm’de okunur.

Kanda ve dokuda lipid peroksidasyon düzeyinin hesaplanması

$$\text{MDA} = \frac{\text{Örneğin Absorbansı}}{\text{Standartın Absorbansı}} \times \text{Standartın Konsantrasyonu}$$

Plazmadaki MDA düzeyi nmol/ml, dokudaki MDA düzeyi nmol/g doku olarak hesaplanır.

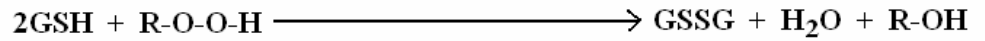


Şekil 13. Kanda ve dokuda lipid peroksidasyonu standart eğrisi

4.7.2. Kanda ve dokuda GSH-Px aktivitesinin tayini

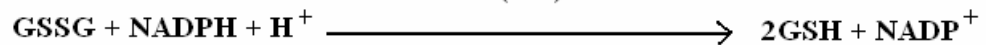
Prensip: Eritrosit ve doku GSH-Px aktivitesi ölçümü için Beutler (27) metodu kullanılmıştır (Tablo 5). GSH-Px, redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) oksidasyonunu hidrojen peroksid kullanarak katalizler.

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)



GSSG'nin oluşum hızı GR reaksiyonu vasıtasıyla ölçülür.

Glutatyon redüktaz (GR)



Reaksiyon ortamındaki t-butilhidroperoksidin (bu enzim ölçümlerinde en uygun peroksid substratıdır) her bir molekülünün redüksiyonu için 1 mol GSSG oluşur. GSSG'nın GSH'a redüksiyonu ise GR enziminin katalizlediği reaksiyonla oluşur. Bu reaksiyonda GSSG'nin her bir molünün redüksiyonu için 1 mol NADPH okside olur.

GSH-Px aktivitesi de NADPH oksidasyonunu takiben spektrofotometrik olarak 340 nm'deki sistemin optik dansitesindeki düşüşten hesaplanır.

Metodun ayıraçları

- 1- Tris Tamponu (pH:8):** 5mM EDTA içeren 1 M Tris-HCl tamponu.
- 2- 0.1 M Glutasyon (GSH):** 0.3 g GSH 10 ml distile suda çözülür. GSH solüsyonları taze hazırlanmış olmalıdır.
- 3- 10 Ü/ml Glutasyon Redüktaz:** Mililitrede 10 ünite olacak şekilde distile suyla hazırlanır.
- 4- NADPH (2mM):** 0.05 g 30 ml distile suda çözülür.
- 5- 7 mM t-bütilhidroperoksit (t-BOOH):** (% 70'lik t-BOOH'in yaklaşık 1:1000 sulandırılmasından elde edilmiştir). Reaksiyon oranı, güçlü bir şekilde t-BOOH konsantrasyonuna bağlıdır. 7 mM t-BOOH günlük olarak hazırlanmalıdır.

Deneyin yapılışı

Tablo 5. GSH-Px aktivitesinin ölçümü

	Kör (µl)	Örnek (µl)
Tris Tampon (pH:8.0)	100	100
0.1 M GSH	20	20
10 Ü/ml Glutatyon Redüktaz	100	100
2 mM NADPH	100	100
Hemolizat (yada homojenat)	10	10
Distile	670	660
37 °C'de 10 dakika preinkübe edilir.		
7 mM t-BOOH	-	10

Karışımın optik dansitesindeki azalma 340 nm'de belirlenir. 0'ıncı ve 2.5'inci dakikadaki absorbanlar kaydedilir.

Kanda GSH-Px enzim aktivitesinin hesaplanması

$$\frac{OD_2 - OD_1}{t} \quad \times \quad \frac{1}{6.22 \times 0.01}$$

$$U/g \text{ Hb} = \frac{\text{Hesaplanan Değer}}{\text{Hb (g/ml)}}$$

Dokuda GSH-Px enzim aktivitesinin hesaplanması

$$\frac{OD_2 - OD_1}{t} \quad \times \quad \frac{1}{6.22 \times 0.01}$$

$$U / g \text{ protein} = \frac{\text{Hesaplanan Değer}}{\text{protein (g/ml)}}$$

OD₂: 2.5 dakika sonundaki absorbanans

OD₁: 0. dakikadaki absorbanans

t: 2.5 dakika

1: Küvetin toplam hacmi (ml)

0.01: Hemolizatın hacmi (ml)

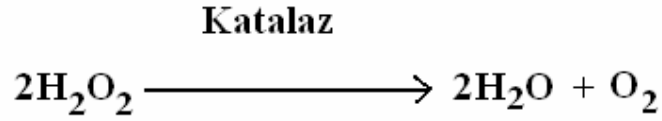
6.22: 1µmol NADPH'in verdiği absorbanans

Hb: Hemoglobin

4.7.3. Kanda ve dokuda CAT aktivitesinin tayini

Eritrosit ve doku katalaz aktivitesini ölçmek için Aebi (2) metodu kullanılmıştır (Tablo 6).

Prensip: Katalaz aşağıdaki tepkimeye göre H₂O₂'in yıkımını katalize eder.



H₂O₂'in Katalaz tarafından yıkım hızı, H₂O₂'in 240 nm dalga boyunda ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülür.

Metodun ayıraçları

- 1- 50 mM Fosfat Tamponu (pH: 7.0)
- 2- 30 mM Hidrojen Peroksit: 0.34 ml %30'luk H₂O₂ fosfat tamponu ile 100 ml'ye tamamlanır.

Deneyin yapılışı

Tablo 6. Katalaz aktivitesinin ölçümü

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Fosfat Tamponu	1	-
Hidrojen Peroksit	-	1
Hemolizat	2	2

240 nm'de kör ile sıfır ayarı yapıldıktan sonra örneğin 0. (A₁) ve 30. (A₂) saniye içindeki absorban farkı ölçülmek suretiyle katalaz aktivitesi hesaplanır.

Kan ve doku CAT aktivitesinin hesaplanması

$$k = (2.3 / 30) \times (\log A_1 / A_2) \times \text{dilüsyon}$$

Eritrosit için spesifik aktivite: k / g Hb

Doku için spesifik aktivite: k / g protein

4.7.4. Kanda ve dokuda süperoksit dismutaz aktivitesinin tayini

Prensip: Bu metotta SOD aktivite ölçümü ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit radikalinin nitroblue tetrazolium'u (NBT) indirgeyerek renk oluşması esasına dayanır. Bu şekilde üretilen süperoksit radikalinin NBT'ü indirgemesi 560 nm'de maksimum absorban veren mavi renkli formazon oluşumu ile sonlanır. (220)

Ortamda enzim olmadığı durumda bu indirgenme maksimal olup, koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Ortamda SOD varlığında ise enzim süperoksit anyonunu hidrojen peroksite çevirmekte böylece NBT indirgenmesi azalmakta ve renk değişikliği meydana gelmemektedir. Renkli formazon oluşumu ortamın enzim konsantrasyonu ile ters orantılı olarak gerçekleşmektedir. Böylece oluşan formazonun 560 nm'de verdiği absorbanstan SOD aktivitesi hesap edilmektedir (Tablo 7).

Metodun ayrıraçları

1- Assay Reaktifi

- a) **0.3 mmol/L xanthine:** 9.13 mg alınıp 200 ml distile suda çözülür.
- b) **0.6 mmol/L Na₂EDTA:** 23 mg alınıp 100 ml distile suda çözülür.
- c) **150 µmol/L NBT:** 12.3 mg alınıp 100 ml distile suda çözülür.
- d) **400 mmol/L Na₂CO₃:** 2.54 g alınıp 60 ml distile suda çözülür.
- e) **1 g/L bovine serum albumine (BSA):** 30 mg alınıp 30 ml distile suda çözülür.

Hepsi karıştırılır (toplam 490 ml) koyu renkli şişede +4°C'de saklanır.

2- Ksantin Oksidaz (167U/L): Mililitresinde 0.167U olacak şekilde 2M (NH₄)₂SO₄ içinde çözülür.

3- 2M (NH₄)₂SO₄: 2.64 g amonyum sülfat tartılır bir miktar distile suda çözülür ve total hacim 10 ml'ye tamamlanır.

4- 0.8 mmol/L CuCl₂: 13.6 mg CuCl₂ alınıp bir miktar distile suda çözülerek total hacim 100 ml'ye tamamlanır.

Deneyin yapılışı

1/5 oranında dilüe edilmiş eritrosit hemolizati eşit hacimde kloroform/etanol (3/5 V/V) ile karıştırıldı ve 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. En üstteki berrak kısım SOD aktivite tayininde kullanılmak üzere ayrıldı.

Tablo 7. Süperoksit dismutaz aktivite ölçümü

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Reaksiyon çözeltisi	2.85	2.85
Süpernatant	-	0.10
Distile su	0.10	-
Ksantin oksidaz	0.05	0.05

25°C’de 20 dakika süreyle inkübe edildi. Sürenin sonunda her iki tüpe de 1.0 ml CuCl₂ ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Distile suya karşı kör ve numunenin absorbanlarının ölçümü spektrofotometrede 560 nm’de yapılmıştır.

Kanda ve dokuda süperoksit dismutaz aktivitesinin hesabı

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(\text{Absorbans (Kör)} - \text{Absorbans (Örnek)})}{\text{Absorbans (Kör)}} \times 100$$

1 Ünite SOD: %50’lik NBT inhibisyonu meydana getiren enzim miktarıdır.

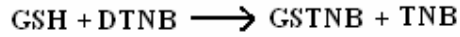
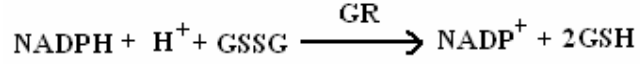
$$\text{Ü/ml SOD} = \frac{\% \text{ İnhibisyon}}{\%50 \text{ İnhibisyon}}$$

Gram hemoglobin veya protein başına SOD aktivitesi, spesifik aktiviteyi verir ve

Kanda SOD Ü/g Hb, dokuda Ü/g protein olarak hesaplanır.

4.7.5. Kanda ve dokuda glutatyon redüktaz aktivitesinin tayini

Prensip: GR, NADPH yardımıyla GSSG'in GSH'a redüksiyonunu katalizler.



Her bir mol GSSG redüksiyonu için bir mol NADPH harcanır ve 2 mol GSH oluşur. Bir mol GSH'ın DTNB (5,5'-dithiobis 2-nitrobenzoic acid) ile reaksiyonu sonucu bir mol TNB (2-nitrobenzoik asit) oluşur. Glutatyon redüktaz aktivitesi; oluşan TNB'nin spektrofotometrik olarak 412 nm'deki artışının ölçülmesi esasına dayanır (212).

Metodun ayrıraçları

- 1- **1 mM EDTA içeren 0.2 M Fosfat Tamponu (pH 7.5)**
- 2- **3 mM DTNB:** 0.120 g DTNB, 100 ml 0.01 M fosfat tamponunda (pH 7.5) çözüldü.
- 3- **2 mM NADPH:** 0.005 g NADPH 3 ml distile suda çözülür.
- 4- **20 mM GSSG:** 0.025 g GSSG 2 ml distile suda çözülür.

Deneyin yapılışı

Tablo 8. GR aktivite ölçümü

	Kör (ml)	Örnek (ml)
Fosfat tamponu	1.0	1.0
DTNB	0.5	0.5
H ₂ O	0.3	0.25
NADPH	0.1	0.1
Örnek	-	0.05
GSSG	0.1	0.1

412 nm'de 2 dakikadaki absorbans artışı kaydedilir.

Kanda ve dokuda glutatyon redüktaz aktivitesinin hesabı

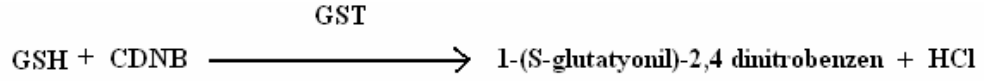
$$\text{Ü/g Hb veya g protein} = \frac{\frac{OD_2 - OD_1}{\text{Standartın Optik Dan.}} \times \text{Sulandırma Katsayısı}}{\text{g Hb veya g protein}}$$

OD₂: 2. dakika sonundaki absorbans

OD₁: 0. dakikadaki absorbans

4.7.6. Kanda ve dokuda glutatyon-S-transferaz aktivitesinin tayini

Prensip: Glutatyon-S-transferazlar indirgenmiş glutatyon ile elektrofilik maddelerin konjugasyonunu katalizleyen bir grup enzimdir. GSH ile 1-klor-2,4-dinitrobenzen (CDNB) bileşiminin konjugasyonu sonucu oluşan ürün 1-(S-glutatyonil)-2,4 dinitrobenzen spektrofotometrik olarak 340 nm’de ölçülür (Tablo 9.) (92).



Bir ünite enzim, 25°C’de bir dakikada 1µmol substratı (CDNB), 1-(S-glutatyonil)-2,4 dinitrobenzen’e çeviren enzim aktivitesidir.

Metodun ayrıçları

- 1- **CDNB:** 1 mM olarak absolute etanolde hazırlanır.
- 2- **GSH:** 1 mM olarak fosfat tamponunda hazırlanır.
- 3- **0.1 M Fosfat Tamponu (pH 6.5)**

Deneyin yapılışı

Tablo 9. GST aktivite ölçümü

	Kör (µl)	Örnek (µl)
CDNB	100	100
GSH	100	100
Fosfat tamponu	800	700
Örnek	-	100

340 nm'de 0. dakikadaki ve 1. dakikadaki optik dansiteler okunur.

Kanda ve dokuda glutatyon-S-transferaz aktivitesinin hesabı

$$\ddot{U} = \frac{OD_2 - OD_1}{\epsilon} \times \text{Sulandırma Katsayısı}$$

$\epsilon=1\mu\text{mol } 1\text{-(S-glutatyoni)-2,4 dinitrobenzen'in } 1 \text{ dakikadaki ekstinksiyon}$

katsayısı. Kanda GST $\ddot{U}/\text{g Hb}$, dokuda GST $\ddot{U}/\text{g protein}$ olarak hesaplanır.

4.7.7. Kanda ve dokuda glutatyon tayini

Prensip: Glutatyon düzey tayini için Chavan ve ark.'nın (193) yöntemine göre tayin edildi. Bu metod 5,5' dithiobis-2-nitrobenzoik asit eklendiğinde sülfidril gruplarının oldukça stabil sarı renk oluşturması temeline dayanan spektrofotometrik bir yöntemdir (Tablo 10).

Metodun ayrıaaları

- 1- Çöktürücü Solüsyon:** 1.67 g glasiyel metafosforik asit, 0.2 g disodyum EDTA, 30 g NaCl tartılır 100 ml distile suda çözülür. +4 °C'de 3 hafta dayanıklıdır.
- 2- Fosfat Ayracı:** 0.3 M Na₂HPO₄ 1 l distile suda hazırlanır. +4 °C'de saklanır.
- 3- DTNB:** 40 mg DTNB %1'lik Na-sitrat çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlanır. +4 °C'de 13 hafta saklanır.
- 4- Glutasyon Standartı:** 2 mg/dl glutasyon.

Deneyin yapılışı

Deney esnasında hemolizat üzerine çöktürücü solüsyondan 3 ml konulup, vortekslenir ve 5 dakika sonra filtre kağıdından süzülür. Elde edilen süzüntü deney ortamında kullanılır.

Tablo 10. GSH ölçümü

	Kör (ml)	Örnek (ml)	Standart (ml)
Süzüntü	-	2	-
Standart	-	-	2
Çöktürücü	1.2	-	-
Distile su	0.8	-	-
Na₂HPO₄	8	8	8
DTNB	1	1	1

Deney tüpleri hazırlandıktan sonra vortekslenir ve 412 nm’de okunur.

Kanda ve dokuda glutatyon aktivitesinin hesabı

$$\text{GSH mg/dl} = \frac{(\text{Standartın Konsant.}) \times (\text{Örneğin OD}) \times (\text{sulandırma Katsayısı})}{(\text{Standartın OD})}$$

mg/dl olan GSH değerleri μmol ’e çevrildi, sonuçlar kanda GSH $\mu\text{mol/g}$ Hb, dokuda GSH $\mu\text{mol/g}$ protein olarak verildi.

4.7.8. Biyolojik sıvılarda protein tayini

Homojenatlardaki protein miktarı modifiye Lowry (143) yöntemine göre ölçüldü.

Prensip: Alkali bakır tartarat ayırıcı peptid bağları ile kompleks yapar. Her 7 veya 8 amino asit artığı 1 atom bakır bağlar. Fenol ayırıcı, bakır ile muamele

edilmiş karışıma ilave edildiğinde mor-mavi renk şekillenir. Bu renk şiddeti 650 nm dalga boyunda okunur. Protein konsantrasyonu ile oluşan renk arasında yüksek konsantrasyonlar için lineer bir ilişki olmadığından örnekler sulandırılarak ölçümler yapıldı (Tablo 11).

Metodun ayrıraçları

- 1- Alkali Bakır Ayıracı:** 10 g Na_2CO_3 , 0.1 g Potasyum tartarat ve 0.05 g Bakır Sülfat, 0.5 N NaOH içinde çözülür ve 100 ml'ye tamamlanır. Bu çözelti oda ısısında 30 gün dayanıklıdır.
- 2- Fenol Ayıracı:** 2.0 N Folin-Ciocalteu-Fenol ayıracından 3.75 ml alınır, distile su ile 67.5 ml'ye tamamlanır. Bu çözeltideki örnek sayısına göre çalışma anında günlük olarak hazırlanır.
- 3- Protein Standartı:** 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Sığır Serum Albumin (BSA)
- 4- Okuma Sınırına Getirilmiş (Sulandırılmış) Örnek**

Deneyin yapılışı

Tablo 11. Protein ölçümü

	Kör (ml)	Örnek (ml)	Standart (ml)
Alkali Bakır Ayracı	1.0	1.0	1.0
Örnek	-	1.0	-
Distile Su	1.0	-	-
Standart	-	-	1.0

Tüpler iyice karıştırılır ve 10 dakika oda ısısında bekletilir.

Fenol Ayracı	4.0	4.0	4.0
--------------	-----	-----	-----

Tüpler hemen vortekste iyice karıştırılır ve 5 dakika 55 °C'de bekletilir. İnkubasyon sonrası musluk suyu altında hemen soğutulur. Daha sonra 650 nm'de standart ve örnek tüplerinin absorbanı kör tüpüne karşı okunur.

Hesaplama:

$\mu\text{g protein / ml} = (\text{Örnek Abs.} / \text{Standart Abs.}) \times \text{Standart Konsant.} \times \text{Sulandırma}$

$\mu\text{g protein değerleri hesaplamalar sırasında g protein'e çevrildi.}$

4.7.9. Hemoglobin tayini

Syanomethemoglobin yöntemi (224) ile yapılmıştır.

Prensip: Ferrisiyanür hemoglobindeki Fe^{+2} 'yi oksitleyerek +2 değerden +3 değerli demire çevirir, methemoglobine dönüşmesini sağlar. Bunu takiben

potasyum siyanid ile stabil bir pigment olan siyanomethemoglobin meydana gelir. Siyanomethemoglobinin absorbanı 546 nm'de okunur (Tablo 12).

Metodun ayrıçları

1-Drabkin Çözeltisi: 50 mg KCN, 200 mg K₃Fe(CN)₆ ve 1g NaHCO₃ tartılarak bir miktar distile suda çözülür ve litreye tamamlanır. Koyu renkli şişede 1 yıl dayanır.

2-Hemoglobin (Hb) Standartı: 18 g liyofilize Hb standartı 100 ml distile suda çözülür. Bu standart 18g/dl Hb içerir.

Deneyin yapılışı

Tablo 12. Hemoglobin ölçümü

	Kör (ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Drabkin	5.0	5.0	5.0
Hemoglobin Standartı	-	0.02	-
Hemolizat	-	-	0.02

Tüpler iyice karıştırılır. Oda ısısında 20 dakika bekletilir. 546 nm'de köre karşı diğer tüplerin absorbanları okunur.

Hesaplama:

g / dl Hb: (Örnek Absorbans / Standart Absorbans) x 18

4.8. İstatistiksel değerlendirme

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS paket programından (10.0 for Windows) yararlanıldı. Tüm sonuçlar Ortalama±SH olarak gösterildi. $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Deney protokolünde biyokimyasal analiz sonuçları için varyans analizi yapılarak, Tukey testi kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışmada oluşturulan her grup için 10 adet dişi rat kullanılmıştır. Elde edilen bulgular aşağıda gösterilmiştir.

5.1. Kan oksidan ve antioksidan düzeyleri

5.1.1. Plazma MDA düzeyi

Çalışma sonucunda toplanan plazma örneklerinde yapılan incelemeler sonucunda MDA düzeyinde kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E uygulanan gruplarda; Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişiklik belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadı. Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma ($p<0.001$) belirlendi. Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir artış ($p<0.001$) saptandı (Tablo 13)

MDA düzeyinde Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) belirlendi. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo 14)

5.1.2. Kan GSH düzeyi

GSH düzeyinde Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark belirlenmezken, Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$) tespit edildi. Gebe kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir değişiklik yokken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ($p<0.001$) saptandı. Aynı şekilde Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir azalma ($p<0.001$) belirlendi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak bir değişim saptanmadı (Tablo 13)

Yavrularda GSH düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14).

5.1.3. Kan GSH-Px aktivitesi

Kanda GSH-Px aktivitesinde Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir artış ($p<0.01$) saptandı. Gebe kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir değişiklik belirlenmezken aynı şekilde Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir fark bulunmadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda ve Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Fakat Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir azalma ($p<0.01$) belirlendi (Tablo 13).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında GSH-Px aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$) belirlendi. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 14).

5.1.4. Kan GR aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında GR aktivitesinde anlamlı bir fark oluşmazken, aynı şekilde Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir değişiklik yokken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) belirlendi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 +Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda ve Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmazken, Aroclor 1254 +Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254 +Vit E grubunda GR aktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.01$) gözlemlendi (Tablo 13).

Yavru GR düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14).

5.1.5. Kan CAT aktivitesi

Kan CAT aktivitesinde Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 +Vit E uygulanan gruplarda Kontrol grubuna göre, Aroclor 1254 +Vit E uygulanan grupta Aroclor 1254 uygulanan gruba göre anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254 +Vit E gruplarında, Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 +Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$) saptandı. Fakat Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254 +Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254 +Vit E grubunda anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 13).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı değişiklik saptanmazken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) belirlendi. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda CAT aktivitesinde anlamlı bir değişiklik belirlenmedi (Tablo14).

5.1.6. Kan SOD aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında, Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında, Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda ve Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde önemli bir azalma ($p<0.01$) gözlemlendi (Tablo 13).

Yavrularda SOD düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 13. Normal ve Gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin kan oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi.

Parametreler	Kontrol	A1254	A1254+Vit.E	Gebe Kontrol	Gebe A1254	Gebe A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/ml plazma)	5.19±0.23 ^{ab}	4.60±0.19 ^{ab}	3.96±0.18 ^{ac}	5.46±0.56 ^b	3.51±0.32 ^c	5.31±0.39 ^b	p<0.001
GSH (µmol/gr Hb)	20.00±1.26 ^a	18.13±1.92 ^a	6.51±0.74 ^b	18.92±3.04 ^a	14.23±0.30 ^a	6.31±1.41 ^b	p<0.001
GSH-Px (U/gr Hb)	183.21±24.65 ^{ab}	164.26±25.17 ^a	333.73±47.96 ^b	209.75±31.90 ^{ab}	231.16±19.62 ^{ab}	113.64±12.82 ^a	p<0.01
GR (U/gr Hb)	13.46±1.72 ^{ab}	13.74±2.18 ^{ab}	23.26±3.36 ^b	23.29±2.81 ^b	13.76±3.55 ^{ab}	10.04±1.37 ^a	p<0.01
CAT (k/gr Hb)	41.50±5.17 ^a	30.06±2.89 ^{ab}	32.78±2.71 ^{ab}	19.90±1.02 ^b	24.40±3.44 ^{ab}	28.90±6.00 ^{ab}	p<0.05
SOD (U/gr Hb)	107.56±10.27 ^{ab}	155.84±24.51 ^{ab}	191.27±28.27 ^b	86.75±10.26 ^a	119.73±18.09 ^{ab}	84.29±4.37 ^a	p<0.01

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

Tablo 14. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda kan oksidan ve antioksidan parametreleri

Parametreler	Yavru Kontrol	Yavru A1254	Yavru A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/ml plazma)	4.03±0.17 ^a	2.75±0.14 ^b	2.99±0.23 ^b	p<0.001
GSH (µmol/gr Hb)	10.19±1.54	9.35±1.69	7.24±0.94	p>0.05
GSH-Px (U/gr Hb)	190.02±14.79 ^a	128.34±15.81 ^b	124.64±27.65 ^b	p<0.05
GR (U/gr Hb)	13.61±1.52	11.70±0.87	9.39±1.60	p>0.05
CAT (k/gr Hb)	19.86±2.47 ^a	12.91±1.79 ^{ab}	8.27±2.67 ^b	p<0.01
SOD (U/gr Hb)	126.28±16.91	153.16±22.09	154.87±27.68	p>0.05

a, b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

5.2. Karaciğer oksidan ve antioksidan düzeyleri

5.2.1. Karaciğer MDA düzeyi

Karaciğer dokusundaki MDA seviyesinde, Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir değişiklik oluşmazken Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir düşüş belirlendi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Aynı şekilde Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişim bulunamadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda MDA seviyesinde anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda, Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda MDA seviyesinde anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 15).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak artış ($p<0.001$) varken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak MDA düzeyinde anlamlı bir azalma ($p<0.001$) bulundu (Tablo 16).

5.2.2. Karaciğer GSH düzeyi

Karaciğer dokusundaki GSH düzeyinde, Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında bir yükseliş olsa da istatistiksel olarak

anlamli değildir. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamli bir fark olmadığı saptandı. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda bir fark yokken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamli bir artış (p<0.001) tespit edildi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamli bir artış (p<0.001) belirlendi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda GSH seviyesinde istatistiksel olarak anlamli bir artış (p<0.001) tespit edildi. Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamli bir değişiklik saptanmadı. Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamli bir artış (p<0.001) belirlendi (Tablo 15).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamli bir artış (p<0.001) saptandı. Fakat Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamli bir değişim belirlenmedi (Tablo 16).

5.2.3. Karaciğer GST aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında GST aktivitesinde anlamli bir fark saptanmadı. Aynı şekilde Aroclor 1254 grubunda göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamli bir değişim belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254, Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında ve Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamli bir fark tespit edilmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda anlamlı bir fark yokken, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (Tablo15).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p \leq 0.01$) varken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişim belirlenmedi. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak bir anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

5.2.4. Karaciğer GSH-Px aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında, Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmazken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir yükseliş ($p < 0.001$) belirlendi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0.001$) saptandı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Fakat Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0.001$) tespit edildi (Tablo 15).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark yokken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH-Px aktivitesinde

istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.05$) saptandı. Fakat Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişim belirlenmedi (Tablo16).

5.2.5. Karaciğer GR aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak bir fark bulunmazken, Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak GR aktivitesinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişiklik belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda ve Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda GR aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptanırken, Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 15).

GR aktivitesinde Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark yokken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) belirlendi. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 16).

5.2.6. Karaciğer CAT aktivitesi

Karaciğer dokusunda Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Arcolor+Vit E uygulanan gruplarda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik saptanmadı. Fakat Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) belirlendi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir değişim tespit edilmedi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir artış ($p<0.001$) belirlendi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254+Vit E grubuna Göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark tespit edilmezken Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) vardır (Tablo15).

Karaciğer dokusunda CAT aktivitesinde Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark belirlenmezken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.01$) saptandı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) belirlendi (Tablo 16).

5.2.7. Karaciğer SOD aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E uygulanan gruplarda anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark yokken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde anlamlı bir

artış ($p<0.01$) belirlendi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 15).

SOD aktivitesinde Yavru kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir fark yokken, Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) saptandı (Tablo 16).

Tablo 15. Normal ve Gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin karaciğer oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi.

Parametreler	Kontrol	A1254	A1254+Vit.E	Gebe Kontrol	Gebe A1254	Gebe A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	222.41±11.39 ^a	184.49±19.52 ^{ab}	45.55±3.08 ^c	103.83±26.65 ^c	107.71±33.99 ^{bc}	69.70±23.83 ^c	p<0.001
GSH (µmol/gr protein)	0.78±0.04 ^a	1.23±0.06 ^{ab}	0.90±0.04 ^a	1.69±0.23 ^b	1.35±0.21 ^{ab}	2.54±0.41 ^c	p<0.001
GST (U/gr protein)	15.69±0.87 ^{ab}	20.39±1.40 ^b	17.88±0.52 ^b	10.61±1.44 ^{ac}	6.50±0.94 ^c	9.01±0.55 ^c	p<0.001
GSH-Px (U/gr protein)	29.03±6.65 ^a	44.64±4.57 ^a	26.18±6.29 ^a	51.46±2.86 ^a	57.16±14.75 ^a	96.64±22.58 ^b	p<0.001
GR (U/gr protein)	15.37±0.64 ^a	12.25±0.56 ^{ab}	9.06±0.74 ^{bc}	10.04±0.29 ^{bc}	8.39±1.32 ^c	11.31±0.32 ^{bc}	p<0.001
CAT (k/gr protein)	171.42±11.36 ^{ab}	198.19±13.43 ^b	119.24±7.20 ^{ac}	139.74±15.13 ^{ac}	83.78±2.45 ^c	157.00±13.81 ^{ab}	p<0.001
SOD (U/gr protein)	31.21±5.40 ^a	31.43±5.10 ^a	47.55±4.48 ^{ab}	30.80±5.44 ^a	48.35±6.50 ^{ab}	62.89±8.36 ^b	p<0.01

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

Tablo 16. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda karaciğer oksidan ve antioksidan parametreleri

Parametreler	Yavru Kontrol	Yavru A1254	Yavru A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	115.90±12.98 ^a	167.37±9.59 ^b	76.05±11.09 ^c	p<0.001
GSH (µmol/gr protein)	1.84±0.11 ^a	3.02±0.22 ^b	3.29±0.12 ^b	p<0.001
GST (U/gr protein)	22.98±1.19 ^a	15.12±1.51 ^b	18.75±2.32 ^{ab}	p≤0.01
GSH-Px (U/gr protein)	20.04±2.72 ^a	32.92±3.41 ^{ab}	34.43±4.88 ^b	p<0.05
GR (U/gr protein)	15.84±1.09 ^a	13.31±1.00 ^{ab}	11.01±0.75 ^b	p<0.01
CAT (k/gr protein)	157.49±6.20 ^a	174.72±22.53 ^a	96.64±7.90 ^b	p<0.01
SOD (U/gr protein)	69.45±3.18 ^{ab}	79.47±5.65 ^b	59.97±2.92 ^a	p<0.01

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

5.3. Böbrek oksidan ve antioksidan düzeyleri

5.3.1. Böbrek MDA düzeyi

Böbrek dokusundaki MDA seviyesinde, Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) belirlendi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda MDA seviyesinde anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda, Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda MDA seviyesinde anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 17).

Yavrularda gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 18).

5.3.2. Böbrek GSH düzeyi

Erişkinlerde ve yavrularda gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 17, 18).

5.3.3. Böbrek GST aktivitesi

Erişkinlerde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 17).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.01$) varken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişim belirlenmedi. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) saptandı (Tablo 18).

5.3.4. Böbrek GSH-Px aktivitesi

Erişkinlerde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 17).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir artış ($p<0.05$) varken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH-Px aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişim belirlenmedi (Tablo18).

5.3.5. Böbrek GR aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p\leq 0.001$) görülürken, Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark saptanmadı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak GR aktivitesinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişiklik belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda anlamlı bir azalma ($p\leq 0.001$) belirlendi. Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve

Aroclor 1254+VitE grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GR aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 17).

GR aktivitesinde yavrualarda gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 18).

5.3.6. Böbrek CAT aktivitesi

Böbrek dokusunda Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Arcolor+Vit E uygulanan gruplarda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik saptanmadı. Aynı şekilde Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir fark belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir değişim tespit edilmedi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda anlamlı bir fark yokken, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) vardır. Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo17).

Böbrek dokusunda CAT aktivitesinde Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir artış ($p<0.001$) varken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark saptanmadı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) belirlendi (Tablo 18).

5.3.7. Böbrek SOD aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E uygulanan gruplarda anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) tespit edildi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde anlamlı bir fark belirlenmedi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark saptanmadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak fark bulunmadı. Fakat Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.001$) tespit edildi (Tablo 17).

SOD aktivitesinde yavrularda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 17. Normal ve Gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin böbrek oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi.

Parametreler	Kontrol	A1254	A1254+Vit.E	Gebe Kontrol	Gebe A1254	Gebe A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	86.92±3.79 ^a	63.09±2.35 ^b	47.05±3.19 ^{bc}	56.04±4.91 ^{bc}	62.75±6.22 ^b	42.19±8.06 ^c	p<0.001
GSH (µmol/gr protein)	2.95±0.13	2.81±0.009	2.84±0.10	2.65±0.15	2.50±0.11	2.58±0.24	p>0.05
GST (U/gr protein)	0.70±0.10	0.58±0.07	0.65±0.16	0.56±0.15	0.99±0.28	0.59±0.12	p>0.05
GSH-Px (U/gr protein)	20.72±2.93	19.46±3.33	35.59±7.44	16.80±3.44	22.23±11.11	14.31±3.94	p>0.05
GR (U/gr protein)	91.57±8.59 ^a	56.79±3.77 ^b	67.82±7.42 ^{ab}	50.88±2.33 ^b	53.29±4.98 ^b	60.21±5.24 ^{ab}	p≤0.001
CAT (k/gr protein)	58.64±5.69 ^{ab}	67.28±5.54 ^b	59.16±6.40 ^{ab}	34.20±7.14 ^{ac}	22.34±1.64 ^c	32.24±6.74 ^{ac}	p<0.001
SOD (U/gr protein)	9.70±0.89 ^{ab}	17.03±1.89 ^{bc}	5.09±1.35 ^a	15.23±4.23 ^{bc}	15.92±2.20 ^{bc}	23.70±3.09 ^c	p<0.001

a, b,c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

Tablo 18. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda böbrek oksidan ve antioksidan parametreleri

Parametreler	Yavru Kontrol	Yavru A1254	Yavru A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	42.82±3.34	40.59±4.67	42.87±2.79	p>0.05
GSH (µmol/gr protein)	2.71±0.10	3.14±0.18	2.79±0.26	p>0.05
GST (U/gr protein)	0.54±0.08 ^a	0.88±0.06 ^b	0.52±0.08 ^a	p<0.01
GSH-Px (U/gr protein)	16.28±1.66 ^a	32.82±3.49 ^b	25.78±7.27 ^{ab}	p<0.05
GR (U/gr protein)	60.18±4.83	49.43±3.64	53.89±7.86	p>0.05
CAT (k/gr protein)	61.31±4.05 ^a	152.50±19.18 ^b	74.62±9.39 ^a	p<0.001
SOD (U/gr protein)	20.68±2.30	23.75±3.09	17.51±3.16	p>0.05

a, b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

5.4. Beyin oksidan ve antioksidan düzeyleri

5.4.1. Beyin MDA düzeyi

Beyin dokusundaki MDA seviyesinde, Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir değişiklik oluşmazken Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir düşüş belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi fakat Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) belirlendi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişim bulunamadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda MDA seviyesinde anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 19).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p\leq 0.001$) saptandı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak MDA düzeyinde anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 20).

5.4.2. Beyin GSH düzeyi

Beyin dokusundaki GSH düzeyinde, erişkinlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 19).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) saptandı.

Fakat Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir değişim belirlenmedi (Tablo 20).

5.4.3. Beyin GST aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında GST aktivitesinde anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde Aroclor 1254 grubunda göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişim belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark yokken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) saptandı. Aynı şekilde Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.01$) tespit edildi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.01$) varken, Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(Tablo 19).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.001$) belirlendi. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak bir anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20).

5.4.4. Beyin GSH-Px aktivitesi

Beyin dokusunda GSH-Px aktivitesinde erişkinlerde ve yavruarda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 19, 20).

5.4.5. Beyin GR aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak bir fark bulunmazken, Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir artış ($p<0.05$) saptandı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak GR aktivitesinde anlamlı bir artış ($p<0.05$) tespit edildi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişiklik belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda ve Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda GR aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı, Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.05$) belirlendi (Tablo 19).

GR aktivitesinde yavrularda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 20).

5.4.6. Beyin CAT aktivitesi

Beyin dokusunda Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 uygulanan grupta CAT aktivitesinde istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik saptanmadı, fakat Aroclor 1254+Vit E uygulanan grupta anlamlı bir düşüş ($p<0.001$) tespit edildi. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir değişim tespit edilmedi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 19).

Beyin dokusunda CAT aktivitesinde yavrularda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 20).

5.4.7. Beyin SOD aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E uygulanan gruplarda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Fakat Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254, Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında ve Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde anlamlı bir fark bulunmadı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda SOD aktivitesinde anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Fakat Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda SOD aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 19).

SOD aktivitesinde Yavru kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir azalma ($p<0.01$) varken, Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 19. Normal ve Gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin beyin oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi.

Parametreler	Kontrol	A1254	A1254+Vit.E	Gebe Kontrol	Gebe A1254	Gebe A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	43.54±3.10 ^{ab}	26.75±12.52 ^{bc}	15.90±3.74 ^c	51.55±7.59 ^a	43.08±3.50 ^{ab}	27.50±14.15 ^{bc}	p<0.001
GSH (µmol/gr protein)	6.30±0.84 ^{ab}	5.24±0.50 ^{ab}	7.05±0.46 ^b	3.93±0.31 ^a	3.83±0.71 ^a	5.98±0.67 ^{ab}	p>0.05
GST (U/gr protein)	2.75±0.31 ^a	2.77±0.36 ^a	3.37±0.44 ^{ab}	4.98±0.77 ^b	3.20±0.67 ^b	1.31±0.35 ^a	p<0.01
GSH-PxU/gr protein)	52.36±6.13	65.48±6.31	69.23±8.45	55.73±5.85	67.67±8.23	73.70±9.10	p>0.05
GR (U/gr protein)	9.04±0.69 ^a	8.93±0.86 ^a	15.05±2.64 ^b	11.56±1.56 ^{ab}	7.60±1.19 ^a	8.79±1.04 ^a	p<0.05
CAT (k/gr protein)	4.40±0.42 ^a	2.93±0.48 ^{ab}	1.54±0.19 ^{bc}	1.13±0.22 ^{bc}	1.87±0.32 ^{bc}	0.96±0.08 ^c	p<0.001
SOD (U/gr protein)	310.75±12.18 ^a	212.95±22.43 ^b	136.31±21.65 ^{bc}	119.02±14.67 ^c	66.56±9.10 ^c	76.16±6.58 ^c	p<0.001

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

Tablo 20. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda beyin oksidan ve antioksidan parametreleri

Parametreler	Yavru Kontrol	Yavru A1254	Yavru A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	64.13±2.51 ^a	81.72±3.97 ^b	86.02±4.90 ^b	p≤0.001
GSH (µmol/gr protein)	19.82±1.39 ^a	14.67±0.76 ^b	13.01±1.38 ^b	p<0.01
GST (U/gr protein)	2.37±0.22 ^a	4.79±0.37 ^b	4.98±0.51 ^b	p<0.001
GSH-Px (U/gr protein)	54.44±11.77	45.26±5.97	74.53±11.78	p>0.05
GR (U/gr protein)	9.74±0.89	12.11±1.18	12.75±0.90	p>0.05
CAT (k/gr protein)	0.32±0.20	0.79±0.49	0.61±0.40	p<0.01
SOD (U/gr protein)	315.48±31.94 ^a	170.11±34.09 ^b	167.29±30.04 ^b	p<0.01

a, b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

5.5. Kalp oksidan ve antioksidan düzeyleri

5.5.1. Kalp MDA düzeyi

Kalp dokusunda MDA seviyesinde erişkinlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 21).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.05$) saptandı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak MDA düzeyinde anlamlı bir azalma ($p<0.05$) vardır (Tablo 22).

5.5.2. Kalp GSH düzeyi

Kalp dokusundaki GSH düzeyinde, Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda GSH seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı. Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor

1254+Vit E grubunda GSH düzeyinde anlamlı bir artış ($p<0.001$) saptandı (Tablo 21).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark yokken, Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.001$) saptandı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş ($p<0.001$) belirlendi (Tablo 22).

5.5.3. Kalp GST aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark bulunmazken, Aroclor 1254+VitE grubunda GST aktivitesinde anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişim belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254, Gebe Aroclor 1254+Vit E gruplarında GST aktivitesinde anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GST aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 21).

Yavruarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 22).

5.5.4. Kalp GSH-Px aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E gruplarında, Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmazken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir yükseliş ($p<0.001$) belirlendi. Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.001$) saptandı.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda istatistiksel olarak bir fark bulunmadı fakat Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.001$) tespit edildi (Tablo 21).

Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.01$) varken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda GSH-Px aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir artış ($p<0.01$) belirlendi (Tablo 22).-

5.5.5. Kalp GR aktivitesi

Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak GR aktivitesinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 ve Gebe Aroclor 1254 Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir fark bulunmadı. Aynı şekilde

Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda da anlamlı bir değişiklik belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda ve Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda GR aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptanırken, Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 21).

GR aktivitesinde yavrularda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmredi (Tablo 22).

5.5.6. Kalp CAT aktivitesi

Kalp dokusunda Kontrol grubuna göre Aroclor 1254 ve Arcolor+Vit E uygulanan gruplarda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) saptandı. Fakat Aroclor 1254 grubuna göre Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi. Gebe Kontrol grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda CAT aktivitesinde anlamlı bir fark yokken, Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir azalma ($p<0.001$) tespit edildi. Fakat Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda anlamlı bir fark belirlenmedi.

Kontrol grubuna göre Gebe Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) varken, Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 21).

Kalp dokusunda CAT aktivitesinde Yavru Kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 ve Yavru Aroclor 1254+Vit E gruplarında anlamlı bir artış ($p<0.05$) saptandı. Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 22).

5.5.7. Kalp SOD aktivitesi

Kalp dokusunda SOD aktivitesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 21).

SOD aktivitesinde Yavru kontrol grubuna göre Yavru Aroclor 1254 grubunda anlamlı bir fark yokken, Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş ($p\leq 0.001$) belirlendi. Aynı şekilde Yavru Aroclor 1254 grubuna göre Yavru Aroclor 1254+Vit E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p\leq 0.001$) saptandı (Tablo 22).

Tablo 21. Normal ve Gebe ratlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E'nin kalp oksidan ve antioksidan parametrelerine etkisi.

Parametreler	Kontrol	A1254	A1254+Vit.E	Gebe Kontrol	Gebe A1254	Gebe A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	28.64±2.35	31.44±2.90	34.97±2.75	38.88±3.88	27.77±3.24	35.78±3.90	p>0.05
GSH (µmol/gr protein)	5.22±0.48 ^{ab}	3.30±0.13 ^c	4.09±0.08 ^{ac}	5.10±0.14 ^{ab}	5.72±0.26 ^b	6.17±0.53 ^b	p<0.001
GST (U/gr protein)	9.82±1.05 ^{ab}	7.84±0.85 ^{ac}	4.57±0.54 ^c	12.55±1.43 ^b	6.75±1.10 ^{ac}	5.03±0.92 ^c	p<0.001
GSH-Px(U/gr protein)	31.46±5.59 ^a	79.85±19.01 ^a	30.75±4.20 ^a	82.98±15.76 ^a	42.84±2.80 ^a	174.40±12.05 ^b	p<0.001
GR (U/gr protein)	17.07±1.07 ^a	7.69±1.02 ^b	9.02±1.16 ^b	6.08±0.52 ^{bc}	1.59±0.70 ^c	3.56±1.54 ^{bc}	p<0.001
CAT (k/gr protein)	123.08±9.80 ^a	27.01±3.22 ^c	41.94±6.09 ^{bc}	77.89±11.29 ^b	51.88±8.75 ^{bc}	39.11±11.56 ^c	p<0.001
SOD (U/gr protein)	119.72±18.86	131.00±14.27	106.82±11.11	93.95±13.35	146.52±21.87	122.24±23.64	p>0.05

a,b,c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

Tablo 22. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile eş zamanlı vitamin E uygulanmış gebe ratlardan doğan yavrularda kalp oksidan ve antioksidan parametreleri

Parametreler	Yavru Kontrol	Yavru A1254	Yavru A1254+Vit.E	p
MDA (nmol/gr doku)	24.74±0.97 ^a	25.28±1.21 ^a	20.53±1.15 ^b	p<0.05
GSH (µmol/gr protein)	6.19±0.12 ^a	7.72±0.58 ^a	10.55±0.82 ^b	p<0.001
GST (U/gr protein)	6.85±0.53	5.75±0.97	8.34±0.77	p>0.05
GSH-Px (U/gr protein)	54.22±8.66 ^a	19.04±5.95 ^b	63.52±8.25 ^a	p<0.01
GR (U/gr protein)	3.31±0.62	1.85±0.52	4.90±1.36	p>0.05
CAT (k/gr protein)	45.75±5.34 ^a	94.22±14.86 ^b	92.21±17.21 ^b	p<0.05
SOD (U/gr protein)	83.66±9.81 ^a	87.90±10.55 ^a	138.16±6.15 ^b	p≤0.001

a,b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark önemlidir.

6. TARTIŞMA

6.1. PCBLERİN ÇEŞİTLİ DOKULARDA OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİLERİ

PCBler hem mature hem de gelişmekte olan hayvanların çeşitli organ sistemlerini etkilemektedir (239). PCBlerin dokular üzerinde oluşturduğu bu etkiler başlıklar halinde aşağıda verilmiştir.

6.1.1. Kan dokusu üzerine etkisi

Çalışmamızda plazma MDA düzeyinin Gebe Kontrol grubuna göre gebe Aroclor 1254 grubunda ve Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254 grubunda anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. Gebelerde Aroclor 1254 uygulaması, anlamlı olmasa da antioksidan savunma da ilk basamakta yer alan SOD, CAT, GSH-Px enzim aktivitelerini artırarak MDA seviyesini azaltmış olabilir. Aroclor 1254+Vitamin E grubuna ve Gebe Aroclor 1254 grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vitamin E grubunda MDA seviyesinde anlamlı bir artış saptandı. Gebe Aroclor 1254+Vit E grubunda MDA seviyesinin yükselmesinde bu grupta Aroclor 1254+Vit E grubuna göre GSH-Px, GR, SOD aktivitelerinde ve gebe Aroclor 1254 grubuna göre ise GSH seviyesinde düşüşün olması etkili olabilir.

Yavrularda ise hem Aroclor 1254 hem de Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E uygulamaları MDA seviyesinde anlamlı bir düşüşe neden olmuştur. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+Vit E uygulaması SOD aktivitesinde anlamlı olmasa da artışa neden olmuştur. SOD enzimi antioksidan savunmada ilk basamakta yer alan önemli bir enzim olduğundan anlamlı olmayan bu aktivite

artışı muhtemelen MDA düzeyinde etki göstermiş ve MDA'nın düşüşüne neden olmuştur.

Çalışmamızda Aroclor 1254'ün hem normal hem de gebe ratlarda GSH-Px ve GR enzim aktiviteleri üzerine anlamlı bir değişime neden olmadığı belirlenmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürlerdeki PCB'ye maruz kalan insanların eritrosit GSH-Px ve GR enzim aktivitelerinde yükselişe neden olur (25) bulgusu ile ters düşmektedir.

Çalışmamızda vitamin E'nin sadece gebe olmayanlarda Aroclor 1254 grubuna karşı GSH-Px enzim aktivitesini artırdığı görülmektedir. Vitamin E uygulaması sonucu hem normal hem de gebe ratlarda GSH seviyesinin azaldığı görülmektedir. GSH seviyesindeki bu önemli azalma, gebe olmayanlarda GSH bağımlı bir enzim olan GSH-Px 'in aktivitesindeki artışa, gebe olanlarda ise GSH oluşturan bir enzim olan GR'ın aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gerçekleşmiş olabilir. Aynı zamanda Aroclor 1254+Vit E grubuna göre Gebe Aroclor 1254+Vitamin E grubunda GSH-Px, GR, SOD enzim aktivitelerinde düşüş saptanmış olup, gebelerde vitamin E'nin bu enzim aktiviteleri üzerinde koruyucu bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Hem normal hem de gebe ratlarda GSH seviyesi üzerine vitamin E'nin koruyucu etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Yavrularda Aroclor 1254'ün etkisi ile GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerinde azalma oluşurken, Aroclor 1254 ile eş zamanlı olarak verilen vitamin E'ninde CAT aktivitesinde düşüşe neden olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuç plasentayı geçen vitamin E'nin GSH-Px ve CAT aktivitesini normale döndüremediği ve plasentayı geçen miktarın yeterli olmadığı ile ilişkilendirilebilir.

Çeşitli çalışmalarda gebelik süresince plazma MDA ve kan antioksidan parametreleriyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunup artış, azalış olduğu veya hiç değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (69). Bizde çalışmamızda gebeliğin sadece CAT aktivitesinde anlamlı düşüşe neden olduğunu belirledik.

Çalışmamızda uygulama süresinin kısa olması nedeni ile Aroclor 1254 ve vitamin E'nin etkileri tam olarak tespit edilememiştir ancak kan dokusunda oksidatif dengenin bozulduğu saptanmıştır. Daha uzun süreli uygulamalarla Aroclor 1254'ün ve vitamin E'nin kanda oksidan ve antioksidan parametreler üzerine etkileri daha net görülebilir.

6.1.2. Karaciğer dokusu üzerine etkisi

Ksenobiotiklerin uygulanmasından sonra ratların hepatik dokularında doza bağımlı olarak süperoksit anyon üretiminde anlamlı artışlar gözlenmiştir (111). PCB77 veya PCB77+PCB153 uygulamaları erkek ratlarda sitokrom P450'yi 2. haftada, dişilerde ise 3. haftada maksimum indükleyerek, ROS'un üretimini artırdığı özellikle H₂O₂'in üretiminde artışa sebep olduğu tespit edilmiştir (229). PCB bileşiklerinden 126 ve 169'da karaciğer mikrozomlarından ROS'un salınımını stimule etmektedir (196). Ayrıca TCDD, PCB126 ve 2,3,4,7,8-pentaklordibenzofuran (PeCDF)'nin çeşitli karışımlarına maruz kalan ratların karaciğer dokusunda süperoksit anyon üretiminin indüklendiği bildirilmiştir (111). Su ile PCB'ye maruz kalan balıklarda da hepatik LPOX (lipit peroksit) seviyeleri sekiz güne kadar derece derece artış gösterirken (142), Galindo ve ark. (82), PCBlerin düşük konsantrasyonlarının bu strese sebep olduğunu bildirmiştir. Bunlara zıt olarak oksidatif stresin diğer bir indikatörü olan konjuge dienlerin

seviyelerinin PCB uygulanan erkek ve dişi ratların karaciğerinde değişmediği tespit edilmiştir (229). Bizim çalışmamızda hem normal hem de gebe ratlarda, Aroclor 1254 uygulamasının MDA seviyesinde istatistiksel olarak bir değişime neden olmadığı tespit edildi. Fakat kontrol grubuna ve Aroclor 1254 grubuna göre vitamin E ilavesi MDA düzeyinde anlamlı bir azalmaya sebep olmuştur. MDA seviyesindeki bu düşüş direkt vitamin E'nin etkisinden veya vitamin E'nin karaciğer dokusunda anlamlı olmasa da SOD aktivitesini yükseltmesinden kaynaklanabilir. Benzer olarak gebelerde de vitamin E ilavesi anlamlı olmasa da MDA düzeyinde azalmaya sebep olmuştur. Gebelerde vitamin E uygulanmış grupta diğer gruplara göre SOD aktivitesinin anlamlı artışına ilave olarak GSH-Px aktivitesi ve GSH düzeyi de artmıştır.

Kontrol grubuna göre gebe kontrol grubunda MDA düzeyinde düşüş tespit edilmiştir. Gebelik de, karaciğer dokusunda GSH seviyesinde artışa neden olmuştur. Elde ettiğimiz bulgulara paralel olarak Mine Erişir ve ark. da (69) gebe koyunların kanında 2. ve 3. ayda MDA seviyesinde düşüş tespit etmişler ve bu düşüşün GSH seviyesindeki ve GSH-Px aktivitesindeki artıştan kaynaklandığını belirtmişlerdir.

PCB karışımlarından özellikle Aroclor 1254'ün sitokrom P450'lerin indüklenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (174). İndüklenmiş sitokrom P450'ler elektron sızdırabilir ve böylece indirgenmiş oksijen molekülleri oluşturarak oksidatif strese sebep olabilirler (24, 197, 237). Literatür bilgilerine ve yapılan çalışmalara paralel olarak Aroclor 1254'e maruz bırakılan gebelerin yavrularında Aroclor 1254, MDA seviyesinde anlamlı bir artışa neden olurken, Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E uygulanan gebelerin yavrularında MDA

düzeyinde anlamlı bir düşüş belirlenmiştir. Çalışmamızda yavruların karaciğerinde Aroclor 1254'ün oksidan, vitamin E'nin antioksidan etkisi tespit edilmiştir. Aroclor 1254'ün bu oksidan etkisini GST aktivitesini düşürerek veya sitokrom P450'lerin indüklenmesini gerçekleştirerek oluşturduğu ve vitamin E'nin ise antioksidan etkisini GSH-Px aktivitesini artırarak gerçekleştirdikleri düşünülmektedir. GSH-Px ile E vitamininin serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (5).

Genel olarak yapılan çalışmalara zıt olarak bizim çalışmamızda yavru grupları hariç gebe olan ve olmayan gruplarda Aroclor 1254'ün karaciğer dokusunda MDA seviyesi üzerine önemli derecede etkisi görülmemiştir. Bunun sebebi, diğer çalışmalarda 1 ay tutulan uygulama süresine zıt olarak bizim çalışmamızda Aroclor 1254'ün sadece gebelik süresince uygulanmasından ve bu uygulama süresinin kısa olmasından kaynaklanabilir.

PCBye maruz kalanlarda antioksidan savunmada rol alan en önemli iki enzim SOD ve CAT enzimleridir (142). PCBlere cevap olarak, SOD aktivitesi erkek ve dişi ratların karaciğerinde azalmakta, CAT aktivitesi ise erkek ratlarda artış gösterirken, dişi ratlarda 4. günde artış pik yapıp 8. ve 16. günde ise azalma göstermektedir (142). 30 gün süreyle Aroclor 1254 uygulanan erkek albino cinsi ratlarda karaciğer dokusunda SOD, CAT enzim aktivitelerinde bir azalma tespit edilmiştir (22). Bu çalışmalara zıt olarak bizim çalışmamızda Aroclor 1254'ün hem normal ratlarda hem de gebe ratlarda SOD, CAT aktivitelerinde anlamlı değişime neden olmadığı belirlenmiştir. Fakat bu iki grupta vitamin E'nin SOD aktivitesini artırıcı etkisi belirlenmiştir. CAT enzim aktivitesinde ise gebe olmayanlarda Aroclor 1254'e karşı Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E

uygulanması düşüğe neden olurken, gebelerde ise Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E uygulanmasının artışı sebep olduğu görülmektedir. Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E'ye maruz kalan gebelerin yavrularında vitamin E SOD ve CAT enzimlerinin aktivitelerinde düşüğe neden olmuştur.

PCBler, GSH ve GSH-bağımlı enzimleri de etkilemektedir (228). PCBler selenyum bağımlı GSH-Px ekspresyonunu baskılar (120, 199, 228) ve PCB77 uygulanan erkek ve dişi ratlarda kontrol grubuna göre total GSH-Px ve SeGSH-Px seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (228). Bunun sonucunda, H₂O₂'in artmış seviyesi Fenton reaksiyonları ile hidroksil radikalının üretimine sebep olabilir (229). PCB153'ün GSH-Px üzerine her iki cinste de etkisi olmadığı belirlenmiştir (228). PCB153 ile ilgili elde edilen sonuçlara paralel olarak biz de çalışmamızda gebe olmayanlarda Aroclor 1254'e ve Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E'ye maruz kalanlarda GSH-Px aktivitesinde değişiklik oluşmadığını tespit ettik. Fakat gebelerde Aroclor 1254'ün etkisi olmadığı halde vitamin E'nin GSH-Px aktivitesini artırıcı etkisi belirlenmiştir. Ayrıca Aroclor 1254+Vitamin E ile Gebe Aroclor 1254+Vitamin E grupları karşılaştırıldığında gebeliğinde GSH-Px aktivitesinde artırıcı yönde anlamlı bir etkisi tespit edilmiştir. Aroclor 1254 ve Aroclor 1254+vitamin E'ye birlikte maruz kalan gebelerin yavrularında GSH-Px aktivitesinde anlamlı bir yükseliş saptanmıştır. Diğer literatürlere zıt olarak yavrularda Aroclor 1254'ün GSH-Px aktivitesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir.

PCB77 ve PCB153'ün hepatik glutatyon konsantrasyonuna genelde anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (228). Buna paralel olarak bizim çalışmamızda da karaciğer dokusunda gebe olmayanlarda Aroclor 1254 ve

Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim belirlenmemiştir. Fakat gebelerde normal ratlara göre GSH seviyesi yüksek olup, gebelerde Aroclor 1254 ile eş zamanlı uygulanan vitamin E'nin de GSH seviyesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir. Bu artışın GSH-Px aktivitesindeki artışla ilişkilendirilebilir. Çünkü GSH-Px'deki artmanın GSH konsantrasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (22). Yavrularda ise, Aroclor 1254'ün GSH seviyesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir. Yavru ratlarda GSH seviyesindeki artış GSH kullanan bir enzim olan GST enzim aktivitesindeki anlamlı azalma ile ilişkilendirilebilir.

GST enzim aktivitesi özellikle PCB77 veya PCB153 uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. PCB153'ün GST aktivitesi üzerine etkisi dişi ratlarda erkek ratlara göre daha azdır. PCB77 ve PCB153 kombinasyonu uygulanan erkek ve dişi ratlarda GST aktivitesinde anlamlı artış gözlemlendi, fakat bu artışın sadece PCB77 veya PCB153 uygulanan ratlardaki GST aktivitesiyle karşılaştırıldığında daha az olduğu saptanmıştır (228). 30 gün süreyle Aroclor 1254 uygulanan erkek albino cinsi ratlarda karaciğer dokusunda GST enzim aktivitesinde azalma tespit edilmiştir (22). GST ile ilgili literatürlerde belirtilen artma ve azalmanın zıddına bizim çalışmamızda gebe olmayanlarda Aroclor 1254 ve Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E uyguladığımız ratların karaciğerinde GST aktivitelerinde bir fark bulunmamıştır.

Gebelerde ise Gebe Aroclor 1254 grubu Aroclor 1254 ile, Gebe Aroclor 1254+Vitamin E grubu Aroclor 1254+Vitamin E ile karşılaştırıldığında, Aroclor 1254 ve vitamin E'nin etkisinden ziyade gebeliğin kendisinin GST enzim aktivitesinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

GR, GSH'ın hücre içi konsantrasyonunda önemli bir role sahiptir (22). GR aktivitesi üzerine PCBlerin etkileri GST'in aktivitesine benzerdir. GR aktivitesi erkek ve dişi ratlarda PCB77 uygulamasında artış göstermiştir, fakat bu artış erkek ratlarda ikinci haftada sabit seviyeye ulaşırken, üçüncü haftada azalmaktadır. Halbuki aktivite dişi ratlarda üçüncü haftada halen artmaktadır. İlginç olarak PCB153 uygulanan dişi ratlarda herhangi bir etki gözlenmemiştir. PCB77 ve PCB153'ün birlikte uygulandığı erkek ratlarda ikinci haftada en yüksek aktiviteyi göstermiştir ve sonradan üçüncü haftadaki örneklerde azalmıştır. PCB77 ve PCB153'ün birlikte uygulandığı dişi ratlarda ise üçüncü haftada da aktivitedeki artış devam etmektedir. GR ve GST için PCB77 ve PCB153'ün birlikte uygulanması erkek ve dişi ratlarda PCB77 uygulanan gruptakilerin sonuçlarına benzer eğilim oluşturmuştur (228). Literatürde PCB153'ün dişilerdeki etkisi gibi normal, gebe ve yavru ratlarda Aroclor 1254 uygulamasının GR aktivitesi üzerine etkisi gözlenmemiştir. Normal ratlarda ve yavru ratlarda Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E uygulaması enzim aktivitesini kontrole göre anlamlı bir şekilde azaltmaktadır. Bu gruplarda GR aktivitesi üzerine Aroclor 1254'ten ziyade vitamin E'nin etkisinin olduğu ve bu etkinin enzim aktivitesini azaltıcı yönde olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda olduğu gibi gebelerde de Aroclor 1254'ün GR aktivitesini anlamlı olmasa da azalttığı tespit edilmiştir. Fakat Kontrol ile Gebe Kontrol ve Aroclor 1254 ile Gebe Aroclor 1254 grupları karşılaştırıldığında, gebeliğin kendisinin de GR aktivitesinde düşüşe neden olduğu belirlenmiştir.

6.1.3. Böbrek dokusu üzerine etkisi

Karaciğer toksik metabolitlerin detoksifikasyonunda rol aldığından, böbrekler ise toksik maddelerin elimine edilmesinde görevli olduğundan PCBler için potansiyel alanlardır (22).

30 gün süreyle Aroclor 1254 uygulanan erkek albino cinsi ratlarda karaciğer, böbrek, akciğer dokularında SOD, CAT, GST, GSH-Px, GR enzim aktivitelerinde ve GSH seviyesinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (22). Bizim çalışmamızda da Aroclor 1254 uygulaması gebe olmayanlarda sadece GR aktivitesinin düşmesine sebep olmuştur.

Banudevi ve ark. (22) Aroclor 1254'ün aynı zamanda bu dokularda lipit peroksidasyonunu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit seviyelerini anlamlı olarak arttırdığını bildirmiş ve sonuç olarak Aroclor 1254'ün serbest radikal üretimini arttırdığını, antioksidan sisteme zarar verdiğini belirlemiş ve alfa-tokoferolün PCBlerin zararlı etkilerini detoksifiye ettiğini saptamıştır. Alfa-tokoferolün bu etkisini serbest radikallerin seviyesini azaltarak ve antioksidan sistemi artırarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise gebe olmayanlarda Aroclor 1254 uygulaması sonucu literatür bilgilerine zıt olarak MDA seviyesi düşmüştür ve bu düşüşte anlamlı olmasa da SOD ve CAT aktivitelerindeki artış etkili olmuş olabilir. Literatürdeki bilgilere paralel olarak gebelerde Aroclor 1254 uygulaması MDA düzeyinde az miktarda artışa sebep olmuş, Aroclor 1254 ile eş zamanlı olarak uygulanan vitamin E'nin Aroclor 1254'e karşı baskın bir etki göstererek anlamlı

olmasa da SOD, CAT, GR aktivitelerini artırarak MDA seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir.

Yavrularda ise hem Aroclor 1254 hem de vitamin E'nin MDA seviyesi üzerine etkisi tespit edilmemiştir. Yavrularda her ne kadar Aroclor 1254 uygulaması ile MDA düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamışsa da antioksidan enzimlerden GST, GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerinde artış görülmüştür. Aroclor 1254'e karşı vitamin E yavrularda GST, GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerinde düşüşe neden olmuştur.

Elde edilen bu sonuçlar Aroclor 1254 ve vitamin E'nin enjeksiyon süresinin kısa olmasından ayrıca yavrularda bu maddelerin plasentadan sınırlı geçmeleri ve sınırlı olarak geçen bu maddelerin de yavruların böbrek dokusu üzerinde etki oluşturacak miktarda olmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda böbrek dokusunda, antioksidan enzim düzeylerinde genel anlamda anlamlı bir değişim oluşmamıştır.

6.1.4. Beyin dokusu üzerine etkisi

Oksidatif stres Alzheimer, Parkinson ve şizofreni gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla yakından ilişkilidir (214). Hem deney hayvanlarında hem de insan epidemiyoloji çalışmalarında PCBlerin nörotoksikant olduğu kabul edilmektedir (226). PCB karışımlarına veya saf bileşiklerine maruz kalan gelişmekteki hayvanların motor aktivitelerinde, sinirsel gelişimlerinde ve kavrama ile ilgili fonksiyonlarında değişiklikler gözlenmiştir (136). Beyin oksidatif zarara karşı duyarlıdır çünkü yüksek konsantrasyonda doymamış yağ asiti içeren fosfolipitler oksijen serbest radikalleri tarafından peroksidasyona uğramaktadır

(171, 160). Diğler birçok doku gibi beyin dokusunda antioksidant sisteme sahiptir ve bu antioksidantlar beyni redokslardan savunmaktadır (160). GSH-Px beyindeki en önemli antioksidan enzimdir (19).

TCDD, PCB126, PeCDF'nin çeşitli karışımlarına maruz kalan ratların beyin dokusunda süperoksit anyon üretiminin indüklendiğı bildirilmiş, uygulamalar sonrasında beyin dokusunda süperoksit anyonunda küçük fakat anlamlı artışlar gözlenmiştir (111). Hassoun ve ark. (113), PCB126'nın deney hayvanlarının karaciğler ve beyinde oksidatif stresi indüklediğini bildirmiştir (160). ROS'un ilk olarak beyinin lipit membranlarında yayıldığı ve lipit peroksidasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (55). Karaciğler ve beyinde lipit peroksidasyonunda süperoksit anyonunun rolü iyi bir şekilde belirlenmiştir, fakat diğler taraftan hidroksil radikali, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türleri bu dokularda üretilebilir veya gözlenen hasara bağılı olarak oluşabilir. Beyinde meydana gelen lipit peroksidasyonu ile karaciğlerde oluşan lipit peroksidasyonu karşılaştırıldığında karaciğlerde daha fazla artış olduğu gözlenmiştir (56, 98). Çalışmamızda uygulanan Aroclor 1254'ün hem gebe hem de gebe olmayan erişkinlerin beyin dokusunda MDA düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmadığı fakat Aroclor 1254 ile birlikte uygulanan vitamin E'nin MDA seviyesini her iki tip erişkinde de düşürdüğü gözlenmiştir. Bunu vitamin E'nin gebe olmayanlarda beyindeki GR aktivitesini anlamlı bir şekilde artırarak ve anlamlı olmamakla beraber GSH seviyesini artırarak, gebelerde ise GST aktivitesini anlamlı bir şekilde azaltarak GSH seviyesinde anlamlı olmamakla beraber artış oluşmasına neden olarak gerçekleştirdiğı veya direk vitamin E'nin antioksidan etkisinden kaynaklandığı söylenebilir. Çünkü çok güçlü bir antioksidan olan E vitamini,

hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur (5). Beyin dokusu her ne kadar PCBlere duyarlı ise de bu oksidanların uygulanma süresi de önemlidir. Bu nedenle Aroclor 1254'ün beyin dokusu üzerine anlamlı etkisi tam olarak oluşmamış olabilir.

Japonya ve Tayvan'da meydana gelen iki kitlesel zehirlenme kazasında (47, 89, 137) ve Michigan'da annelerin PCBlerle kontamine olmuş balık yemesiyle (121, 122, 123, 124) prenatal olarak PCBlere maruz kalan çocuklarda, görsel hafızada eksiklik, daha zayıf kısa süreli hafıza, davranış anomalileri ve kognitif fonksiyonlarda kayıp gibi sinir sistemiyle ilgili fonksiyonlarda defektler olduğu saptanmıştır. Bu çocuklara 11 yaşına geldiklerinde uygulanan zeka testlerinde, PCBlere en çok maruz kalanlarda 6.2 puanlık bir kayıp olduğu tespit edilmiştir (42). Doğumdan sonra anne sütüyle beslenen çocuklarda da PCBlere maruz kalınması sonucu (42) sinir sistemi ve davranış üzerine benzer olumsuz etkiler gözlenmiştir (47). Bu nörotoksik etkilerin beyinde dopamin (201) ve glutamat (83) serbestlemede, sinaptik plastisitede (162) ve kalsiyum homeostazisinde (140) meydana gelen değişiklikler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yavrularda sinir sistemi ile ilgili bu bozukluklarda bu etkilerin yanı sıra Aroclor 1254 etkisi ile MDA'nın artışı da etkili olabilir. Biz çalışmamızda yavruların beyin dokusunun Aroclor 1254'e ve oksidatif hasara daha duyarlı olduğunu ve bu çalışmanın sonucunda Aroclor 1254'e maruz kalan gebe ratların yavrularının beyin MDA seviyesinin arttığını ve vitamin E'nin uygulandığı grupta ise vitamin E'nin etkisinin olmadığını saptadık. Aroclor 1254 bu etkisini dokuda SOD aktivitesini düşürerek ve GSH kullanan enzim olan GST aktivitesini arttırıp, GSH seviyesini

düşürerek gerçekleştirmiştir. Karaciğer ve beyin dokularında süperoksit anyon konsantrasyonundaki bu artışlar, ksenobiotiklerin indüklediği enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan sistemlerin aktivitelerindeki değişiklikler sonucu oluşabilir (56, 101).

PCB'ye maruz kalan hayvanların hipotalamusunda GSH-Px, GR (160), CAT (19, 205) antioksidan enzimlerinin aktivitelerinin azaldığı, ayrıca Aroclor 1254'ün etkisi ile hipotalamusta SOD'un aktivitesinin de azaldığı bildirilmiştir (231). Yaptığımız çalışmada bizde literatürdeki bilgilere paralel olarak gebe olmayanların beyin dokusunda SOD ve CAT aktivitelerinde Aroclor 1254'ün ve Aroclor 1254 ile birlikte vitamin E uygulamaları sonucunda anlamlı bir azalma tespit ettik. Aynı zamanda gebelerde de Aroclor 1254 SOD, GST ve GR aktivitelerinde anlamsız azalmaya sebep olmuştur. PCB'ye maruz kalma sonucu hipotalamusta antioksidan enzimlerin aktivitesinin azalması, lipid peroksidasyonunun ve H₂O₂'in konsantrasyonunun artması oksidatif stresin arttığını göstermektedir (160). Bizim çalışmamızda da normal ve gebe ratlarda antioksidan enzimlerin aktivitelerinde düşüş belirlenmesine rağmen MDA seviyesinde herhangi bir artış saptayamadık. Bizim uygulama süremizin (20 gün) Muthuvel ve ark. (160)'nın uygulama süresinden (1 ay) kısa olması MDA düzeyinde beklenen artışın oluşmamasının sebebi olabilir.

Beyinde gebe olmayanlarda enzim aktivitelerinde elde ettiğimiz değişimlere göre vitamin E GR enzim aktivitesini artırıcı yönde, CAT ve SOD enzim aktivitelerini azaltıcı yönde etki göstermiş olup bu durum vitamin E'nin enzim aktiviteleri üzerine azaltıcı veya artırıcı etkilerinin olduğunun göstergesidir. Aynı şekilde gebelerde GST aktivitesi vitamin E uygulamasıyla belirgin olarak

azalmıştır. GST aktivitesindeki azalma gebe Aroclor 1254+Vitamin E grubundaki GSH düzeyinin artışından sorumlu olabilir. Vitamin C'nin uygulanması sonucunda deney hayvanlarının hipotalamusunda PCB tarafından indüklenmiş oksidatif stresin etkilerinin azaldığı bildirilmiştir (160). Bu çalışmaya zıt olarak biz vitamin E'nin özellikle yavruların beyindeki oksidatif hasarı engelleyemediğini belirledik.

6.1.5. Kalp dokusu üzerine etkisi

Literatür taramalarımızda PCBlerin kalp dokusunda oksidan ve antioksidan parametreler üzerine etkisiyle ilgili herhangi bir araştırmayı tespit edemedik. Bizim çalışmamız bu yönüyle ilk sayılabilir.

Kardiovasküler hastalıklara çevresel kirliliklerin neden olduğu saptanmış olup polisiklik ve/veya polihalojenli aromatik hidrokarbonların insan kardiovasküler toksitesine sebep olduğu bilinmektedir (114). İngilterede yapılan bir çalışmada kapasitör üretiminde en az 5 yıldır çalışan işçilerin PCBlere maruz kalması sonucunda, bu işçilerde kardiovasküler hastalıkların anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (90).

Çalışmamızda kalp dokusunda normal, gebe ve yavrularda Aroclor 1254 uygulaması MDA düzeyinde değişiklik oluşturmamıştır. Her ne kadar MDA düzeyi değişirse de Aroclor 1254 uygulaması normal ratlarda GR, CAT aktivitelerinin, gebe ratlarda GST aktivitesinin, yavrularda GSH-Px aktivitesinin azalmasına, aynı zamanda yavru ratlarda CAT aktivitesinin artmasına neden olmuştur. Bu da kalpteki antioksidan sistemler üzerine de Aroclor 1254'ün etkisi olduğunun açık göstergesidir. Aroclor 1254 ile eş zamanlı uygulanan vitamin E

normal ve gebe ratlardaki enzim aktivitelerinin azalmaları üzerine etkisiz kalmıştır. Kontrol ve Aroclor 1254 grupları karşılaştırıldığında Aroclor 1254'ün kalp dokusunda GSH seviyesini azalttığı bunu GSH oluşturan bir enzim olan GR enzimini anlamlı azaltarak gerçekleştirdiği söylenebilir.

Yavrularda ise Aroclor 1254+VitE grubunda MDA seviyesinin düştüğü gözlenmektedir. Bu düşüş vitamin E'nin antioksidan etkisinden veya vitamin E'nin kalp dokusunda GSH seviyesini ve GSH-Px, SOD aktivitelerini yükseltmesinden de kaynaklanabilir.

Sonuç olarak Aroclor 1254'ün hem normal ve gebe ratlarda hem de gebe ratların yavrularında oksidan ve antioksidan sistem üzerine etkilerinin olduğu ve oksidan antioksidan dengeyi bozduğu tespit edilmiştir. Aroclor 1254 uygulaması normal ratlarda kan, karaciğer, böbrek ve beyinde, gebe ratlarda ise kan, kalp ve beyinde MDA düzeylerinin düşmeye meyillenmesine neden olmuştur. Genelde MDA'daki düşüşün görüldüğü bu dokularda (beyin hariç) SOD aktivitesi artmaya eğilim göstermiştir. SOD enzimi antioksidan savunmada ilk görev alan enzim olup büyük olasılıkla da MDA'nın düzeyi üzerinde etkilidir ve bu nedenle SOD aktivitesindeki artış MDA'da düşüşlerin sebebi olabilir. Beyinde ise tam tersine SOD aktivitesi azalmakta olup, beyinde MDA'daki bu düşüş beyinde en önemli antioksidan olan GSH-Px enziminin aktivasyonu ile ilişkilendirilebilir. Özellikle Aroclor 1254'e gebelik döneminde maruz kalan ratlardan doğan yavruların karaciğer ve beyinlerinde MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmenin tespit edilmesi, gebelik döneminde PCB'ye maruz kalınmasının özellikle yavrularda oksidan hasar meydana getirebileceğinin açık göstergesidir. Gebelik dönemindeki ratlara Aroclor 1254 ile eş zamanlı verilen vitamin E

karaciğerde yükselmiş MDA seviyesini düşürürken, beyindeki yükselmiş MDA seviyesi üzerine etkisiz kalmıştır. Bu nedenle plasentayı geçebilen diğer antioksidanların bu dokular üzerinde koruyucu etkilerinin olup olmadığı ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu konuyla ilgili özellikle detoksifiye edici rolünden dolayı karaciğerle ve doymamış yağ asiti oranı yüksek olduğundan dolayı beyinle ilgili çalışmalar mevcuttur. Fakat kalp, böbrek ve kan dokularıyla ilgili yeterli düzeyde literatür yoktur. Bu nedenle Aroclor 1254 ve vitamin E'nin daha uzun süre uygulandığı ve karaciğer, beyin dokuları dışında kalp, kan, böbrek gibi diğer dokulardaki etkileriyle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamız yavrularda Aroclor 1254 ve vitamin E'nin etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle de önemli bir yere sahiptir.

7. KAYNAKLAR

1. Abramowicz DA. (1990). Aerobic and anaerobic biodegradation of PCBs: A review. *Crit Rev Biotechnology*. 10: 241-251.
2. Aebi H. (1984). Catalase. *In vitro*. *Methods Enzymol*. 105: 121-126.
3. Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, Brouwer A, Derks HJ, Feeley M, Feeley M, Golor G, Hanberg A, Larsen JC, Liem AK, Safe SH, Schlatter C, Waern F, Younes M, Yrjänheikki E. (1994). Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere*. 28: 1049-1067.
4. Ak H, Dingiloğlu NT, Habif S, Kültürsay H, Bayındır O, Onat T. (1996). Plasma lipid peroxides, vitamin E, superoxide dismutase and glutathione alterations in coronary atherosclerosis. *Turk J Med Sci*. 26: 11-15.
5. Akkuş İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, 1. Baskı, Mimoza Yayınları. Konya.
6. Aksoy Y. (2002). Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. *T Klin Tıp Bilimleri*. 22: 442-448.
7. Alsharif NZ, Lawson T, Stohs SJ. (1994). Oxidative stress induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin is mediated by the aryl hydrocarbon (Ah) receptor complex. *Toxicol*. 92: 39-51.
8. Altan N, Diñçel AS, Koca C. (2006). Diabetes mellitus and oksidative stres. *Turk J Bioch*. 31(2): 51-56.
9. Altan N, Altan M, Mikolay L, Schwartz CFW. (1985). Insulin-like and insulin enhancing effects of the sulfonylurea glyburide on rat adipose glycogen synthase. *Diabetes*. 34: 281-286.
10. Altıntaş S. (2006). Kahramanmaraş'ta bazı iş kollarında çalışan boya işçilerinde plazma ve eritrosit membranı sialik asit, glutatyon, plazma nitric oksit ve lipid peroksidasyonu düzeylerinin değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi. Kahramanmaraş.
11. Amaro AR, Oakley GG, Bauer U, Spielmann HP, Robertson LW. (1996). Metabolic activation of PCBs to quinones: reactivity toward nitrogen and sulfur nucleophiles and influence of superoxide dismutase. *Chem Res Toxicol*. 9: 623-629.
12. Amstad P, Peskin A, Shah G, Mirault ME, Moret R, Zbinden I, Cerutti P. (1991). The balance between Cu, Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. *Biochem*. 30(38): 9305-9313.
13. Anderson R, Theron AJ, Ras GJ. (1987). Cysteine and dapsone of the increased extracellular and intracellular generation of reactive oxidants by activated phagocytes from cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis*. 135(5): 1027-1032.
14. Andersson C, Soderstrom .M, Mannervik B. (1988). *J Biochem*. 249: 819-823.

15. Ando M, Saito H, Wakisaka I. (1986). Gas chromatographic and mass spectrometric analysis of polychlorinated biphenyls in human placenta and cord blood. *Environ Res.* 41: 14-22.
16. Anton EP, Johannes B, Arne Vander G, Gerard JM. (1990). *J Biochem.* 265: 47-54.
17. Apostoli P, Mangili A, Carasi S, Manno M. (2003). Relationship between PCBs in blood and D-glucaric acid in urine. *Toxicol Lett.* 144: 17-26.
18. Arcaro KF and Gierthy JF. (2001). Assessing modulation of estrogenic activity of environmental and pharmaceutical compounds using MCF-7 focus assay. *Methods Mol Biol.* 176: 341-351.
19. Arivazhagan P, Shila S, Kumaran S, Panneerselvam C. (2002). Effect of DL- α -lipoic acid on the status of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in various brain regions of aged rats. *Exp Gerontol.* 37: 803-811.
20. Asayama K., Yokota S., Kato K. (1991). Peroxisomal oxidases in various tissues of diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 11(2): 89-94.
21. ATSDR. (1995). Draft toxicological profile for polychlorinated biphenyls. Research Triangle Institute. 363.
22. Banudevi S, Krishnamoorthy G, Venkataraman P, Vignesh C, Aruldas MM, Arunakaran J. (2006). Role of alfa-tocopherol on antioxidant status in liver, lung and kidney of PCB exposed male albino rats. *Food Chem Toxicol.* 44: 2040-2046.
23. Basaga HS. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochem Cell Biol.* 68: 989-998.
24. Bast A, Brenninkmeijer JW, Savenije-Chapel EM and Noordhoek J. (1983). Cytochrome P450 oxidase activity and its role in NADPH dependent lipid peroxidation. *FEBS Lett.* 151: 185-188.
25. Belanger MC, Dewailly E, Berthiaume L, Noel M, Bergeron J, Mirault ME, Julien P. (2006). Dietary contaminants and oxidative stress in mukt of nunavik. *Met Clin And Exp.* 55: 989-995.
26. Benzer F. (2001). Fasciola hepatica ile enfekte koyunların kan ve karaciğer dokularında arginaz, nitrik oksit, bazı antioksidant enzimler ve lipid peroksidasyon düzeyleri ile karaciğer arginaz enziminin biyokimyasal özellikleri. Doktora tezi. Elazığ.
27. Beutler A. (1975). A manual of biochemical methods. 2nd ed. Grunef strottan. New York
28. Birnbaum LS and Fenton SE. (2003). Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect.* 111: 389-394.
29. Boyer TD. (1989). The glutathione-S-transferases: an update. *Hepatology.* 9(3): 486-496.
30. Brody EJ. (1988). The destructive potential of free oxygen radicals. *International Herald Tribune.* 2: 4-5.
31. Brown JF, Bedard DL, Brennan MJ, Carnahan JC, Feng H, Wanger RE. (1987). Polychlorinated biphenyl dechlorination in aquatic sediment. *Sci.* 236: 709-711.

32. Brown JF. (1994). Determination of PCB metabolic, excretion and accumulation rates for use as indicators of biological response and relative risk. *Environ Sci Technol.* 28: 2294-2305.
33. Brunner MJ, Sullivan TM, Singer AW. (1996). An assessment of the chronic toxicity and oncogenicity of Arocolor 1016, Arocolor 1242, Arocolor 1254 and Arocolor 1260 administered in diet to rats. Battelle Study No: SC92192. Columbus, OH, USA.
34. Brunori M, Rotilio G. (1984). Biochemistry of oxygen radical species. *Methods in Enzymol.* 105:27.
35. Buchanan DL, Sato T, Peterson RE and Cooke PS. (2000). Antiestrogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mouse uterus: critical role of the aryl hydrocarbon receptor in stromal tissue. *Toxicol Sci.* 57: 302-311.
36. Burçak G, Andican G. (2004). Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa J Med.* 35: 159-169.
37. Bushart SP, Bush B, Barnard EL, Bott A. (1998). Volatilization of extensively dechlorinated PCBs from historically-contaminated sediments. *Environ Toxicol Chem.* 17: 1927-1933.
38. Bushnell PJ, Rice DC. (1999). Behavioral assessments of learning and attention in rats exposed perinatally to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126). *Neurotoxicol Teratol.* 21: 381-392.
39. Cadenas E. (1989). Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem.* 58: 79-110.
40. Carpenter DO, Arcaro KF, Bush B, Niemi WD, Pang S and Vakharia DD. (1998). Human health and chemical mixtures: an overview. *Environ Health Perspect.* 106: 1263-1270.
41. Carpenter DO, Stoner CT, Lawrence DA, Niemi WD, Shain W, Seegal R. (1996). Multiple mechanisms of PCB neurotoxicity. *Proc Pacific Basin Conference on Hazardous Waste.* Kuala Lumpur, Malaysia. 404-418.
42. Carpenter DO. (1998). Polychlorinated biphenyls and human health. *Int J Occup Med Environ Health.* 11: 291-303.
43. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, Solis E, Russo P, Schaff HV, Orszulak TA, Pluth JR, Kaye MP. (1986). Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: is there a role for vitamin E. *J Surg Res.* 40 (6): 519-27.
44. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. (1992). Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.* 38(1): 66-70.
45. Chang KJ, Hsieh KH, Lee TP, Tang SY, Tung TC. (1981). Immunologic evaluation of patients with polychlorinated biphenyl poisoning: determination of lymphocyte subpopulations. *Toxicol Appl Pharmacol.* 61: 58-63.
46. Cheeseman KH, Slater TF. (1993). An introduction free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 49(3): 481-93.

47. Chen CJ, Yu ML, Rogan WJ, Gladen BC, Hsu CC. (1994). A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health*. 84: 415-421.
48. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. (2005). Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*. 39:841-852.
49. Cimino F, Esposito F, Ammendola R and Russo T. (1997). Gene regulation by reactive oxygen species. *Curr Top Cell Regul*. 35: 123-148.
50. Cogliano VJ. (1998). Assessing the cancer risk from environmental PCBs. *Environ Health Perspect*. 106: 317-323.
51. Collins WT, Capen CC. (1980). Fine structural lesions and hormonal alterations in thyroid glands of perinatal rats exposed in utero and by the milk to polychlorinated biphenyls. *Am J Pathol*. 99: 125-142.
52. Connor K, Ramamoorthy K, Moore M, Mustain M, Chen I, Safe S, Zacharewski T, Gillesby B, Joyeux A and Balaguer P. (1997). Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as estrogens and antiestrogens: structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol*. 145: 111-123.
53. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. (2003). Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 17:1195-1214.
54. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, Wood WP, Anderson DG, Baetcke KP, Hoffmann JL, Morrow MS, Rodier DJ, Schaeffer JE, Touart LW, Zeeman MG, Patel YM. (1998). Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect*. 106(Suppl 1): 11-56.
55. Das M, Kanna SK. (1997). Clinico epidemiological and toxicological and safety evaluation studies on argemone oil. *Crit Rev Toxicol*. 27: 273-97.
56. Davies KJA. (1995). Oxidative stress: the paradox of aerobic life. In Rice-Evans C., Halliwell B., Lunt GG. (eds). *Free radicals and oxidative stress: Environment, drugs, and food additives*. Portland Press. London. 7-18.
57. Davis D, Safe S. (1990). Immunosuppressive activities of polychlorinated biphenyls in C57BL/6N mice: structure-activity relationships as Ah receptor agonists and partial antagonists. *Toxicol*. 63: 97-111.
58. Deby C, Pincemail J. (1988). Oxygen toxicity, free radicals and defense mechanism. In Fünfgeld EW. *Rökan (Ginkgo Biloba). Recent result in pharmacology and clinic*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 56-57.
59. Demple B and Harrison L. (1994). Repair of oxidative damage to DNA: Enzymology and Biology. *Annu Rev Biochem*. 63: 915-48.
60. Denomme MA, Bandiera S, Lambert I, Copp L, Safe L and Safe S. (1983). Polychlorinated biphenyls as phenobarbitone-type inducers of microsomal enzymes: Structure activity relationships for a series of 2,4-dichloro-substituted congeners. *Biochem Pharmacol*. 32: 2955-2963.

61. Dhanammal S. (2002). Effects of vitamin C, vitamin E and quercetin on Aroclor 1254 induced oxidative stress in epididymis of adult albino rats. M Phil Dissertation, University of Madras, Chennai, India.
62. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. (1991). Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr.* 53(1 Suppl): 194-200.
63. Dogra S, Filser JG, Cojocel C, Greim H, Regel U, Oesch F and Robertson LW. (1988). Long-term effects of commercial and congeneric polychlorinated biphenyls on ethane production and malondialdehyde levels, indicators of in vivo lipid peroxidation. *Arch Toxicol.* 62: 369-374.
64. Dündar Y, Aslan R. (1999). Bir antioksidan olarak vitamin E. *Genel Tıp Derg.* 9(3): 109-116.
65. Engin A, Altan N. (2000). Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* 30(2): 91-96.
66. Engin A, Altan N, Işık E. (2005). Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism. *Drugs RD.* 6(1): 35-40.
67. EPA. (1996). PCBs: Cancer dose-response assessment and application to environmental mixtures. EPA/600/P-96/001F. Washington DC, USA.
68. Eriksson P, Fredriksson A. (1998). Neurotoxic effects in adult mice neonatally exposed to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl or 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl. Changes in brain nicotinic receptors and behaviour. *Environ Toxicol Pharmacol.* 5: 17-28.
69. Erişir M, Benzer F, Kandemir FM. (2009). Changes in the rate of lipid peroxidation in plasma and selected blood antioxidants before and during pregnancy in ewes. *Acta Vet BRNO.* 78: 237-242.
70. Evans MD, Cooke MS. (2004). Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays.* 26: 533-542.
71. Evans PH. (1993). Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull.* 49(3): 577-587.
72. Feeney L, Berman ER. (1976). Oxygen toxicity: Membrane damage by free radicals. *Invest Ophthalmol.* 15(10): 789-792.
73. Fischer LJ, Seegal RF, Ganey PE, Pessah IN and Kodavanti PR. (1998). Symposium overview: toxicity of non-coplanar PCBs. *Toxicol Sci.* 41: 49-61.
74. Fischer LJ, Wagner MA, Madhukar BV. (1999). Potential involvement of calcium, CaM kinase II, and MAP kinases in PCB-stimulated insulin release from RINm5F cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 159: 194-203.
75. Fischer LJ, Zhou HR, Wagner MA. (1996). Polychlorinated biphenyls release insulin from RINm5F cells. *Life Sci.* 59: 2041-2049.
76. Fish KM, Principe JM. (1994). Biotransformations of Aroclor 1242 in Hudson River test tube microcosms. *Appl Environ Microbiol.* 60: 4289-4296.

77. Florence TM. (1995). The role of free radicals in disease. *Aust N Z J Ophthalmol.* 23(1): 3-7.
78. Frazier DE, Silverstone AE, Gasiewicz TA. (1994). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced thymic atrophy and lymphocyte stem cell alterations by mechanisms independent of the estrogen receptor. *Biochem Pharmacol.* 47: 2039-2048.
79. Fridovich I. (1983). Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 23: 239-257.
80. Gaetani GF, Galiano S, Canepa L, Ferraris AM, Kirkman HN. (1989). Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood.* 73(1): 334-339.
81. Gajewski TF, Joyce J, Fitch FW. (1989). Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. III. Differential selection of Th1 and Th2 murine helper lymphocyte clones using recombinant IFN-gamma. *J Immunol.* 143: 15-22.
82. Galindo G, Montes J, Cassin D, Carvajal R. (2003). Pollution by polychlorinated biphenyls in an estuary of the Gulf of California: their toxicity and bioaccumulation in shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Mar. Pollut. Bull.* 46: 959-963.
83. Gilbert ME, Liang D. (1998). Alterations in synaptic transmission and plasticity in hippocampus by a complex PCB mixture, Aroclor 1254. *Neurotoxicol Teratol.* 20: 383-389.
84. Gladen BC, Rogan WJ, Harday P, Thullen J, Tully M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorobiphenyl dichlorethene transplacentally and through human milk. *J Pediat.* 113: 991 – 995.
85. Goodman A, Gilman AG. (1980). *The pharmacological basis of therapeutics.* 7th ed. 1638.
86. Gray Jr LE, Ostby J, Marshall R, Andrew J. (1993). Reproductive and thyroid effects of low concentration polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254) exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 20: 288-294.
87. Groten JP, Cassee FR, van Bladeren PJ, de Rosa CT, Ferrón VJ. (1999). Mixtures. In: Marquardt H., Schäfer SG., McClellan ROF., Welsch F. (Eds), *Toxicol.*, Academic Press. San Diego. 711-728.
88. Guengerich FP. (1989). Characterization of human microsomal cytochrome P-450 enzymes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 29: 241-264.
89. Guo YL, Chen YC, Yu ML, Hsu CC. (1994). Early development of Yu-Cheng children born seven to twelve years after the Taiwan PCB outbreak. *Chemosphere.* 29: 2395-2404.
90. Gustavsson P, Hogstedt C. (1997). A cohort study of Swedish capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *Am J Ind Med.* 32: 234-239.
91. Gutteridge JMC and Halliwell B. (1990). The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci.* 15: 129-35.
92. Habdous M, Vincet-Viry M, Visvikis S, Siest G. (2002). Rapid spectrophotometric method for serum glutathione S-transferases activity. *Clin Chim Acta.* 326: 131-142.

93. Habig HW, Pabst JM, Jakoby WB. (1974). *J Biol Chem.* 249 (22): 7130-7139.
94. Halliwell B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. *A J Med.* 91, 14-21.
95. Halliwell B and Gutteridge JMC. (1989). *Free radicals in biology and medicine.* 2nd ed, Clarendon Press, Oxford.
96. Halliwell B and Gutteridge JMC. (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 186: 1-85.
97. Halliwell B, Borish ET, Pryor WA. (1987). Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Med.* 107: 526-45.
98. Halliwell B, Gutteridge JMC. (1985). Oxygen radicals and the nervous system. *Trends Neurosci.* 8: 22-26.
99. Halliwell B, Gutteridge JMC. (1989). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymol.* 186: 1-17.
100. Halliwell B, Gutteridge JMC. (1999). *Free radicals in Biology and medicine.* 3rd ed. Oxford University Press. Inc. London.
101. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. (1992). Free radicals, antioxidant, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 119: 598-620.
102. Hansen LG. (1998). Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environ Health Perspect.* 106(Suppl 1): 171-189.
103. Hany J, Lilienthal H, Sarasin A, Roth-Harer A, Fastabend A, Dunemann L, Lichtensteiger W, Winneke G. (1999). Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB mixture or aroclor 1254: effects on organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior. *Toxicol Appl Pharmacol.* 158: 231-243.
104. Haris M, Zacharewski T, Safe S. (1993). Comparative potencies of Aroclor 1232, 1242, 1248, 1254, and 1260 in male Wistar rats-assessment of the toxic equivalency factor (TEF) approach for polychlorinated biphenyls (PCBs). *Fund Appl Toxicol* 20:456-463.
105. Harkness MR, McDermott JB, Abramowicz DA, Salvo JJ, Flanagan WP, Stephens ML, Mondello FJ, May RJ, Lobos JH, Carroll KM. (1993). In situ stimulation of aerobic PCB biodegradation in Hudson River sediments. *Sci.* 259: 503-507.
106. Harris ED. (1992). Regulation of antioxidant enzymes. *The FASEB J.* 6: 2675-83.
107. Hasanoğlu E, Altan N, Sindel P, Ongun CÖ, Bali M, Altıntaş E. (1994). The relationship between erythrocyte superoxide dismutase activity and plasma levels of some trace elements (Al,Cu,Zn) of dialysis patients. *General Pharmacol.* 25(1): 107-110.
108. Hassan MQ, Stohs SJ, Murray WJ. (1985a). Inhibition of TCDD-induced lipid peroxidation, glutathione peroxidase activity and toxicity by BHA and glutathione. *Bull Environ Contam Toxicol.* 34: 787-796.
109. Hassan MQ, Stohs SJ, Murray WJ. (1985b). Effects of vitamins E and A on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced lipid peroxidation and other biochemical changes in rat. *Arch Environ Contam Toxicol.* 14: 437-442.

110. Hassoun EA, Abushaban LF, Stohs SJ. (2000). The relative abilities of TCDD and its congeners to induce oxidative stress in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure. *Toxicol.* 145: 103-113.
111. Hassoun EA, Li F, Abushaban A, Stohs SJ. (2001). Production of superoxide anion, lipid peroxidation and DNA damage in the hepatic and brain tissues of rats after subchronic exposure to mixtures of TCDD and its congeners. *J of App Toxicol.* 21: 211-219.
112. Hassoun EA, Walter AC, Alsharif NZ and Stohs SJ. (1997). Modulation of TCDD-induced fetotoxicity and oxidative stress in embryonic and placental tissues of C57BL/6J mice by vitamin E succinate and ellagic acid. *Toxicol.* 124: 27-37.
113. Hassoun EA, Wang H, Abushaban A. (2002). Induction of oxidative stress in the tissue of rats after chronic exposure to TCDD, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. *J Toxicol Environ Health.* 65: 825-842.
114. Hennig B, Reiterer G, Toborek M, Matveev SV, Daugherty A, Smart E. (2005). Dietary fat interacts with PCBs to induce changes in lipid metabolism in mice deficient in low-density lipoprotein receptor. *Environ Health Perspect.* 113: 83-87.
115. Hochs P and Utley H. (1968). Hydrogen peroxide detoxication by glutathione peroxidase and catalase in rat liver homogenates. *Mol Pharmacol.* 4: 574.
116. Hoffman DJ, Melancon MJ, Klein PN, Eisemann JD, Spann JW. (1998). Comparative developmental toxicity of planar polychlorinated biphenyl congeners in chickens, American kestrels, and common terns. *Environ Toxicol Chem.* 17: 747-757.
117. Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Beernhoft A, Engen P, Sagvolden T. (1995). Behavioral effects of pre- and postnatal exposure to individual polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Environ Toxicol Chem.* 14: 967 – 976.
118. Hollenberg PF. (1992). Mechanisms of cytochrome P450 and peroxidase-catalyzed xenobiotic metabolism. *Faseb J.* 6: 689-694.
119. Hood A, Allen ML, Liu Y, Liu J, Klaassen CD. (2003). Induction of T(4) UDP-GT activity, serum thyroid stimulating hormone, and thyroid follicular cell proliferation in mice treated with microsomal enzyme inducers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 188(1):6-13.
120. Hori M, Kondo H, Ariyoshi N, Yamada H, Hiratsuka A, Watabe T and Oguri K. (1997). Changes in the hepatic glutathione peroxidase redox system produced by coplanar polychlorinated biphenyls in Ah-responsive and -less responsive strains of mice: Mechanism and implications for toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 3: 267-275.
121. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. (1990). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr.* 116: 38-45.
122. Jacobson JL, Jacobson SW. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med.* 335: 783-789.
123. Jacobson JL, Jacobson SW. (1997). Evidence for PCBs as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicol.* 18: 415-424.

124. Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK. (1985). The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.* 56: 853-860.
125. Jones DP, Eklow L, Thor H, Orrenius S. (1981). Metabolism of hydrogen peroxide in isolated hepatocytes: relative contributions of catalase and glutathione peroxidase in decomposition of endogenously generated H₂O₂. *Arch Biochem Biophys.* 210(2): 505-516.
126. Kaminsky LS, Kennedy MW, Adams SM, Guengerich FP. (1981). Metabolism of dichlorobiphenyls by highly purified isozymes of rat liver cytochrome P-450. *Biochem.* 20: 7379-7384.
127. Kamohara K, Yagi N and Itokawa Y. (1984). Mechanism of lipid peroxide formation in polychlorinated biphenyls (PCB) and dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)-poisoned rats. *Environ Res.* 34: 18-23.
128. Kato Y, Haraguchi K, Shibahara T, Masuda Y, Kimura R. (1998). Reduction of thyroid hormone levels by methylsulfonyl metabolites of polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Arch Toxicol.* 72: 541-544.
129. Kavas GÖ. (1989). Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri.* 9 (1): 1-8.
130. Kennedy MW, Carpentier NK, Dymerski PP, Adams SM, Kaminsky LS. (1980). Metabolism of monochlorobiphenyls by hepatic microsomal cytochrome P-450. *Biochem Pharmacol.* 29, 727-736.
131. Kennedy MW, Carpentier NK, Dymerski PP, Kaminsky LS. (1981). Metabolism of dichloro biphenyls by hepatic microsomal cytochrome P-450. *Biochem Pharmacol.* 30: 577-588.
132. Kerkvliet NI, Stepan LB, Smith BB, Youngberg JA, Henderson MC, Buhler DR. (1990). Role of the Ah locus in suppression of cytotoxic T lymphocyte activity by halogenated aromatic hydrocarbons (PCBs and TCDD): structure-activity relationships and effects in C57B1/6 mice congenic at the Ah locus. *Fundam Appl Toxicol.* 14: 532-541.
133. Kılınc K. (1985). Oksijen radikalleri, üretimleri onksiyonları, toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi.* 10: 60-89.
134. Kim JS, Sokol RC, Liu X, Bethoney CM, Rhee GY. (1996). Population dynamics of dechlorinators and factors affecting the level and products of PCB dechlorination in sediments. *Proc Pasific Basin Conference on Hazardous Waste.* Kuala Lumpur, Malaysia. 196-210.
135. Kodavanti PR, Tilson HA. (1997). Structure-activity relationships of potentially neurotoxic PCB congeners in the rat. *Neurotoxicol.* 18: 425-441.
136. Kodavanti PRS., Tilson HA. (2000). Neurochemical effects of environmental toxicants: in vivo and in vitro correlations on second messenger pathways. *Ann N Y Acad Sci.* 919: 97-105.

137. Lai TJ, Guo YL, Yu ML, Ko HC, Hsu CC. (1994). Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere*. 29: 2405-2411.
138. Lanting CI, Fidler V, Huisman M, Boersma ER (1998). Determinants of polychlorinated biphenyl levels in plasma from 42-month-old children. *Arch Environ Contam Toxicol*. 35: 135-139.
139. Lavelle F, Michelson AM, Dimitrijevic L. (1973). Biological protection by superoxide dismutase. *Biochem Biophys Res Commun*. 16; 55(2): 350-7.
140. Lilienthal H, Fastabend A, Hany J, Kaya H, Harer A, Dunemann L, Winneke G. (2000). Reduced levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in rat dams and offspring after exposure to a reconstituted PCB mixture. *Toxicol Sci*. 57: 292 – 301.
141. Lonky E, Reihman J, Darvill T. (1996). Mather J, Daly H. Neonatal behavior assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmental contaminated Lake Ontario fish. *J Great Lakes Res*. 22: 198 – 212.
142. López VA, Martínez MG, Orozco JAF, Latorre GE, López DLM. (2007). Gender related differences in the oxidative stress response to PCB exposure in an endangered goodeid fish (*Girardinichthys viviparus*). *Comp Biochem and Physiol*. 146: 672-678.
143. Lowry By OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 193: 265-275.
144. Lunec J, Blake D. (1990). Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. In: Cohen R.D, Lewis B, Alberti KGMM. *The metabolic and molecular basis of acquired disease*. Balliere Tindall, London. 189-212.
145. Machala M, Blaha L, Lehmler HJ, Pliskova M, Majkova Z, Kapplova P, Sovadinova I, Vondracek J, Malmberg T and Robertson LW. (2004). Toxicity of hydroxylated and quinoid PCB metabolites: inhibition of gap junctional intercellular communication and activation of aryl hydrocarbon and estrogen receptors in hepatic and mammary cells. *Chem Res Toxicol*. 17 : 340-347.
146. Mansuy D, Sassi A, Dansette PM, Plat M. (1986). A new potent inhibitor of lipid peroxidation in vitro and in vivo, the hepatoprotective drug anisylidithiolthione. *Biochem Biophys Res Commun*. 28; 135(3): 1015-1021.
147. Massaad C, Entezami F, Massade L, Benahmed M, Olivennes F, Barouki R and Hamamah S. (2002). How can chemical compounds alter human fertility? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 100: 127-137.
148. Masuda Y, Kagawa R, Tokudome S, Kuratsune M. (1979). Transfer of polychlorinated biphenyls to the fetuses and offspring of mice. *Food Cosmet Toxicol*. 16: 623-627.
149. Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, Brunner MJ, Hamilton SB, Sullivan TM, Peters AC, Ryan MJ, Toft JD, Singer AW, Brown JF Jr, Menton RG, Moore JA. (1998). Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicol Sci*. 41: 62-76.

150. McCord JM (1985). Mechanism of disease, oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Eng J Med.* 312: 159-163.
151. McCord JM, Fridovich I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *J Biol Chem.* 244(22): 6049-55.
152. McKinney JD, Waller CL. (1994). Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ Health Perspect.* 102: 290-297.
153. McLean MR, Bauer U, Amaro AR and Robertson LW. (1996a). Identification of catechol and hydroquinone metabolites of 4-monochlorobiphenyl. *Chem Res Toxicol.* 9: 158-164.
154. McLean MR, Robertson LW and Gupta RC. (1996b). Detection of PCB adducts by the ³²P-postlabeling technique. *Chem Res Toxicol.* 9: 165-171.
155. McLean MR, Twaroski TP, Robertson LW. (2000). Redox cycling of 2-(x'-mono, di-, trichlorophenyl)-1,4-benzoquinones, oxidation products of polychlorinated biphenyls. *Arch Biochem Biophys.* 376: 449-55.
156. Metin S, Gökmen SS, Ayhan MS, Aygıt AC, Gülen Ş. (2002). Streptozotisin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş ratlarda doku arginaz aktivitesi ve ornitin düzeyindeki değişiklikler. *Türk Biyokimya Dergisi.* 27(4) : 129-134.
157. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. (1994). Importance of Sa-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 17(3): 235-48.
158. Murray RK, Granner DK, Mayes RA, Rodwell VW. (1996). Fizyolojik öneme sahip lipidler. N. Dikmen, T. Özgünen. *Harper'ın Biyokimyası, Yirmidördüncü baskı, Barış Kitabevi, İstanbul.*
159. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. (1993). *Harper'ın Biyokimyası. A Lange Medical Book.* 22. Baskı. Çeviren Menteş G., Esöz B. Barış Kitabevi. Konu 31. Proteinlerin ve Aminoasit Azotunun Katabolizması. 340-353.
160. Muthuvel R, Venkataraman P, Krishnamoorthy G, Gunadharini DN, Kanagaraj P, Stanley AJ, Srinivasan N, Balasubramanian K, Aruldas MM, Arunakaran J. (2006). Antioxidant effect of ascorbic acid on PCB (Aroclor 1254) induced oxidative stress in hypothalamus of albino rats. *Clin Chim Acta.* 365: 297-303.
161. Nalçacı E. (1991). Kan-beyin bariyerinin yıkılışında serbest oksijen radikallerinin rolü. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi.* Ankara.
162. Niemi WD, Audi J, Bush B, Carpenter DO. (1998). PCBs reduce long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus. *Exp Neurol.* 151: 26-34.
163. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N. (1998). Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart J.* 135:115.
164. O'Brien PJ. (1991). Molecular mechanisms of quinine cytotoxicity. *Chem Biol Interact.* 80: 1-41.

165. Oakley GG, Devanaboyina U, Robertson LW, Gupta RC. (1996). Oxidative DNA damage induced by activation of polychlorinated biphenyls (PCBs): implications for PCB-induced oxidative stress in breast cancer. *Chem Res Toxicol*. 9: 1285-1292.
166. Oakley GG, Robertson LW and Gupta RC. (1996b). Analysis of polychlorinated biphenyl DNA adducts by ³²P-postlabeling. *Carcinogenesis*. 17: 109-114.
167. Oba G, Aslan S, Kaymaz M. (2001). Gebelik ve siklus dönemlerinin belirlenmesi amacıyla ratlarda vaginal sitolojinin kullanılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*. 48: 51-57.
168. Onat T, Emerk K. (1997). *Temel Biyokimya Cilt 1*. Saray Medikal Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti. 2.baskı. Bornova. İzmir. 393.
169. Özenirler S, Tuncer C, Ongun CÖ, Altan N, Kandilci U. (1994). Activity of superoxide dismutase in erythrocyte of nonalcoholic chronic liver diseases. *General Pharmacol*. 25(7): 1349-51.
170. Özkan A, Gündüz G, Çıplak B, Fışkın K. (2000). Kimyasal mücadele uygulanmış *dociostaurus maroccanus* epidemik popülasyonundan alınan örneklerde antioksidan enzim aktiviteleri. *Türk J Biol Tübitak*. 24: 141-149.
171. Pajovic SB, Saicic ZS, Spasic MB, Petrovic MB. (2003). The effect of ovarian hormones on antioksidant enzyme activities in the brain of male rats. *Physiol Rev*. 52: 189-94.
172. Palace VP, Klaverkamp JF, Lockhart WL, Metner DA, Muir DA, Muir DCG, Brown SB. (1996). Mixed-function oxidase enzyme activity and oxidative stress in lake trout (*Salvelinus namaycush*) exposed to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126). *Environ Toxicol Chem*. 15: 955-960.
173. Parkinson A, Safe SH, Robertson LW, Thomas PE, Ryan DE, Reik LM and Levin W. (1983a). Immunochemical quantitation of cytochrome P-450 isozymes and epoxide hydrolase in liver microsomes from polychlorinated or polybrominated biphenyl-treated rats. A study of structure activity relationships. *J Biol Chem*. 258: 5967-5976.
174. Parkinson A, Thomas PE, Ryan DE, Reik LM, Safe SH, Robertson LW and Levin W. (1983b). Differential time course of induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 isozymes and epoxide hydrolase by Aroclor 1254. *Arch Biochem Biophys*. 225: 203-215.
175. Pehrson B. (1985). Selenium-dependent and non-selenium-dependent glutathione peroxidase activity in tissues from young bulls. *Zentralbl Veterinarmed A*. 32(7): 488-91.
176. Pelissier MA, Boisset M, Atteba S and Albrecht R. (1990). Lipid peroxidation of rat liver microsomes membranes related to a protein deficiency and/or a PCB treatment. *Food Addit Contam*. 7: 172-177.
177. Placer ZA, Cushman L, Johnson BC. (1966). Estimation of products of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biological fluids. *Anal Biochem*. 16: 359-364.
178. Pluim HJ, de Vijlder JJ, Olie K, Kok JH, Vulsma T, van Tijn DA, van der Slikke JW, Koppe JG. (1993). Effects of pre- and postnatal exposure to chlorinated dioxins and furans on human neonatal thyroid hormone concentrations. *Environ Health Perspect*. 101: 504-508.

179. Pohjanvirta R, Sankari S, Kulju T, Naukkarinen A, Ylinen M, Tuomisto J. (1990). Studies on the role of lipid peroxidation in the acute toxicity of TCDD in rats. *Pharmacol Toxicol.* 66: 399-308.
180. Poli G. (1993). Liver damage due to free radicals. *British Med Bulletin* 49: 604-20.
181. Porterfield SP. (1994). Vulnerability of the developing brain to thyroid abnormalities: environmental insults to the thyroid system. *Environ Health Perspect.* 102(2): 125-130.
182. Porterfield SP. (2000). Thyroidal dysfunction and environmental chemicals--potential impact on brain development. *Environ Health Perspect.* 108(3): 433-438.
183. Puchalski RP, Fahl WE. (1990). *Proc Natl Acad Sci.* 87: 2443-2447.
184. Rangan U, Bulkley GB. (1993). Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull.* 49(3): 700-18.
185. Rhee GY, Bush B, Bethoney CM, DeNucci A, Oh HM, Sokol RC. (1993). Reductive dechlorination of Arocolor 1242 in anaerobic sediments: pattern, rate and concentration dependence. *Environ Toxicol Chem.* 12: 1025-1032.
186. Rhee GY, Sokol RC, Bethoney CM, Bush B. (1993). A long-term study of anaerobic dechlorination of PCB congeners by sediment microorganisms: Pathway and mass balance. *Environ Toxicol Chem.* 12: 1829-1834.
187. Rogan WJ, Gladen BC. (1992). Neurotoxicology of PCBs and related compounds. *Neurol Toxicol.* 13: 27-36.
188. Safe S and Wormke M. (2003). Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor alpha cross-talk and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol.* 16: 807-816.
189. Safe S. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol.* 24: 87 – 149.
190. Safe S. (2002). Environmental estrogens: roles in male reproductive tract problems and in breast cancer. *Rev Environ Health.* 17: 253-262.
191. Sandal S. (2004). Poli klorlu bifenillerin fare timus hücre kültüründe immünoyolojik etkileri. Doktora tezi. Elazığ.
192. Sardesai VM. (1995). Role of antioxidants in health maintenance. *Nutr Clin Pract.* 10(1): 19-25.
193. Sarita C, Sava L, Saxena V, Pillai S, Sontakke A and Ingole D. (2005). Reduced Glutathione: Importance of specimen collection. *I J of Clin Biochem.* 20(1): 150-152.
194. Schantz SL, Seo BW, Wong PW, Pessah IN. (1997). Long-term effects of developmental exposure to 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB 95) on locomotor activity, spatial learning and memory and brain ryanodine binding. *Neurotoxicol.* 18: 457-467.
195. Schlezinger JJ, Keller J, Verbrugge LA, Stegeman JJ. (2000). 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl oxidation in fish, bird and reptile species: relationship to cytochrome P450 1A inactivation and reactive oxygen production. *Comp Biochem Physiol C.* 125: 273-86.

196. Schlezinger JJ, Struntz WDJ, Goldstone JV, Stegeman JJ. (2006). Uncoupling of cytochrome P450 1A and stimulation of reactive oxygen species production by co-planar polychlorinated biphenyl congeners. *Aqua Toxicol.* 77: 422-432.
197. Schlezinger JJ, White RD and Stegeman JJ. (1999). Oxidative inactivation of cytochrome P-450 1A (CYP1A) stimulated by 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl: Production of reactive oxygen by vertebrate CYP1As. *Mol Pharmacol.* 56: 588-597.
198. Schrader JT, Cooke MG. (2003). Effects of Aroclors and individual PCB congeners on activation of the human androgen receptor in vitro. *Reprod Toxicol.* 17: 15-23.
199. Schramm H, Robertson LW and Oesch F. (1985). Differential regulation of hepatic glutathione transferase and glutathione peroxidase activities in the rat. *Biochem Pharmacol.* 34: 3735-3739.
200. Schuur AG, Brouwer A, Bergman A, Coughtrie MW, Visser TJ. (1998). Inhibition of thyroid hormone sulfation by hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. *Chem Biol Interact.* 109: 293-297.
201. Seegal RF, Bush B, Shain W. (1990). Lightly chlorinated ortho-substituted PCB congeners decrease dopamine in nonhuman primate brain and in tissue culture. *Toxicol Appl Pharmacol.* 106: 136-144.
202. Seyran A, Erişir M. (2008). Poli klorlu bifeniller ve sağlık üzerine etkileri. *FÜ Sağ Bil Derg.* 22(1): 33-40.
203. Shain W, Overmann SR, Wilson LR, Kostos J, Bush B. (1986). A congener analysis of polychlorinated biphenyls accumulating in rat pups after perinatal prenatal exposure. *Arch Environ Contam Toxicol* 15: 678 – 707.
204. Shertzer HG, Nebert DW, Puga A, Ary M, Sonntag D. (1998). Dioxin causes a sustained oxidative stress response in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* 253: 44-48.
205. Shila S, Kokilavani V, Subathra M, Panneerselvam C. (2005). Brain regional responses in antioxidant system to α -lipoic acid in arsenic intoxicated rat. *Toxicol.* 210: 25-36.
206. Shimada T and Sawabe Y. (1983). Activation of 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl to protein-bound metabolites by rat liver microsomal cytochrome P-448-containing monooxygenase system. *Toxicol Appl Pharmacol.* 70: 486-493.
207. Shiu WY, Mackay D. (1986). A critical review of aqueous solubilities, vapor pressures, Henry's Law constants, and octanol water partition coefficients of polychlorinated biphenyls. *J Phys Chem Ref Data.* 15: 91-929
208. Silkworth JB, Antrim L, Kaminsky LS. (1984). Correlations between polychlorinated biphenyl immunotoxicity, the aromatic hydrocarbon locus, and liver microsomal enzyme induction in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Toxicol Appl Pharm.* 75: 156-165.
209. Sinkkonen S, Paasivirta J. (2000). Degradation half-life times of PCDDs, PCDFs and PCBs for environmental fate modeling. *Cemosphere.* 40: 943-949.

210. Smialowicz RJ, Andrews JA, Riddle MM, Rogers RR, Luebke W, Copeland CB. (1989). Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicol.* 56: 197-211.
211. Smith AG, Gangolli SD. (2002). Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns. *Food Chem Toxicol.* 40: 767-779.
212. Smith IK, Vierheller TL, Thorne CA. (1988). Assay of glutathione reductase in crude tissue homogenates using 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid). *Anal Biochem.* 175: 408-413.
213. Smithwick LA, Smith A, John F. Quensen III. JA, Stack A, London L, Morris PJ. (2003). Inhibition of LPS-induced splenocyte proliferation by orthosubstituted polychlorinated biphenyl congeners. *Toxicol.* 188: 319-333.
214. Smythies J. (1999). The neurotoxicity of glutamate, dopamine, iron and reactive oxygen species: functional interrelationship in health and diseases. *Neurotoxicol Res.* 1: 27-39.
215. Spink DC, Lincoln DW, Dickerman HW and Gierthy JF. (1990). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes an extensive alteration of 17 α -estradiol metabolism in human breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 87: 6917-6921.
216. Stegeman JJ, Hahn ME. (1994). Biochemistry and molecular biology of monooxygenase: current perspective on forms, functions and regulation of cytochrome P450 in aquatic species. In: Malins DC., Ostrander GK. (Eds). *Aquatic toxicology; Mol, Biochem and Cell Perspect.* Lewis Publishers, CRC press. Boca Raton. 87-206.
217. Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. (2003). Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol.* 25: 11-22.
218. Stohs SJ, Hassan MQ, Murray WJ. (1983). Lipid peroxidation as a possible cause of TCDD toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 111: 854-859.
219. Stohs SJ, Shara MA, Alsharif NZ, Wehba ZZ, Al-Bayati ZAF. (1990). 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced oxidative stress in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 106: 126-135.
220. Sun Y, Oberley WL, and Li Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 34(3): 497-500.
221. Takagi Y, Aburada S, Hashimoto K, Kitaura T. (1986). Transfer and distribution of accumulated (¹⁴C) polychlorinated biphenyls from maternal to fetal and suckling rats. *Arch Environ Contam Toxicol.* 15: 709-715.
222. Theelen RMC, Liem AKD, Slob W, van Wijnen JH. (1993). Intake of 2,3,7,8, chlorine substituted dioxins, furans and planar PCBs from food in The Netherlands: median and distribution. *Chemosphere.* 27: 1625-1635.
223. Tiedje JM, Quensen JF, Chee-Sanford J, Schimel JP, Boyd SA. (1993). Microbial reductive dechlorination of PCBs. *Biodegradation.* 4: 231-240.

224. Tietz NW. (1986). Textbook of clinical chemistry. WB. Saunders company. Philadelphia. 1532-1534.
225. Tilson HA, Kodavanti PR. (1997). Neurochemical effects of polychlorinated biphenyls: an overview and identification of research needs. *Neurotoxicol.* 18: 727-743.
226. Tilson HA, Kodovanti PRS. (1998). The neurotoxicity of polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicol.* 19: 517-25.
227. Tryphonas H, Luster MI, Schiffman G, Dawson LL, Hodgen M, Germolec D, Hayward S, Bryce F, Loo JC, Mandy F. (1991). Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundam Appl Toxicol.* 16: 773-786.
228. Twaroski TP, O'Brien ML and Robertson LW. (2001). Effects of selected polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on hepatic glutathione, glutathione-related enzymes and selenium status: Implications for oxidative stress. *Biochem. Pharmacol.* 62: 273-281.
229. Twaroski TP, O'Brien ML, Larmonier N, Glauert HP and Robertson LW. (2001). Polychlorinated Biphenyl-induced effects on metabolic enzymes, AP-1 binding, vitamin E and oxidative stress in rat liver. *Toxicol and App Pharmacol.* 171: 85-93.
230. Ueng TH, Wang HW, Huang YP and Hung CC. (2004). Antiestrogenic effects of motorcycle exhaust particulate in MCF-7 human breast cancer cells and immature female rats. *Arch Environ Contam Toxicol.* 46: 454-462.
231. Venkataraman P, Sridhar M, Dhanammal S, Vijayababu MR, Srinivasan N, Arunakaran J. (2004). Antioxidant role of zinc in PCB (Aroclor 1254) exposed ventral prostate of albino rats. *J Nutr Biochem.* 15: 608-13.
232. Vos JG, Bolksma N, Osterhaus AD, van Loveren H, Wester PW. (1996). Comparative sensitivity of different species to environmental chemical-induced immunotoxicity. In: *Modulators of Immune Responses: The Evolutionary Trail.* SOS Publications. Fair Haven, NJ. USA. 341-347, 351-364.
233. Wahba ZZ, Murray WJ, Hassan MQ, Stohs SJ. (1989). Comparative effects of pair-feeding and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on various biochemical parameters in female rats. *Toxicol.* 59: 311-323.
234. Ward JF. (1977). Molecular mechanism of radiation-induced damage to nucleic acids. *Adv Radiat Biol.* 5: 181.
235. Wassermann D, Wassermann M, Lemesch C. (1975). Ultrastructure of beta-cells of the endocrine pancreas in rats receiving polychlorinated biphenyls. *Environ Physiol Biochem.* 5: 322-340.
236. Weiss SJ, Lobuglio AF. (1991). Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest.* 47: 5-18.
237. White RE and Coon MJ. (1980). Oxygen activation by cytochrome P-450. *Annu Rev Biochem.* 49: 315-356.

238. Wohaieb SA, Godin DV. (1987). Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. *Diabetes*. 36(9): 1014-1018.
239. World Health Organisation. (1993). International programme on chemical safety: environmental health criteria 140: polychlorinated biphenyls and terphenyls. Geneva, Switzerland: WHO.
240. Yılmaz B. (2003). Endokrin bozucu kimyasal kirleticiler. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29. Ulusal Kongresi Bildiri Kitabı. GATA. Ankara, Türkiye. 28.
241. Yoo BS, Jung KH, Hana SB, Kim HM. (1997). Apoptosis-mediated immunotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs) in murine splenocytes. *Toxicol Lett*. 91: 83-89.
242. Zamecka E, Poremska Z. (1988). Five forms of arginase in human tissues. *Biochem Med Metab Biol*. 39(3): 258-66.
243. Zhao F, Mayura K, Harper N, Safe SH, Phillips TD. (1997). Inhibition of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl-induced fetal cleft palate and immunotoxicity in C57BL/6 mice by 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl. *Chemosphere*. 34: 1605-1613.
244. Zoeller RT, Dowling AL, Vas AA. (2000). Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinol*. 141: 181-189.

8. ÖZGEÇMİŞ

02.07.1979 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta, lise eğitimimi aynı şehirde tamamladım. 1997 yılında başladığım İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği'nden, 2001 yılında Biyoloji Öğretmeni olarak mezun oldum. Aynı yıl Malatya'da Öge dershanesinde öğretmen olarak göreve başladım. 2001 yılı bahar döneminde, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım. 2002 Kasım ayında öğretmenlik görevinden ayrılarak, Fırat Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak geçiş yaptım. 2005 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimimi tamamladım ve aynı yıl Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.