



Kadmiyum ile Oluşturulan Deneysel Karaciğer Hasarına Karşı Bal ve Polenin Lipid Peroksidasyon ve Bazı Antioksidanlar Üzerine Etkisi

Halil ŞİMŞEK^{1*}, Osman GÜLER²

¹Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, 12200, Bingöl, Türkiye

²Munzur Üniversitesi Pertek Sakine Genç Meslek Yüksekokulu, 62500, Tunceli, Türkiye

Geliş Tarihi/Received
14.12.2018

Kabul Tarihi/Accepted
24.12.2018

Yayın Tarihi/Published
31.12.2018

Öz

Bu çalışmada kadmiyum (Cd) verilen ratlarda karaciğer dokusunda; glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (KAT), glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) düzeylerine bal ve polen verilmesi ile oluşacak değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma ratlar üzerinde yapıldı ve 5 grup oluşturulmuştur. 1. Grup Kontrol, 2. Grup Cd, 3. Grup Cd+bal, 4. Grup Cd+polen, 5. Grup Cd+bal+polen şeklinde düzenlenmiştir. Uygulama 6 hafta sürmüştür. Uygulama sonrası doku GSH-Px, KAT, GSH ve MDA düzeyleri ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kontrol grubunda, Cd grubuna kıyasla, doku GSH-Px, KAT ve MDA düzeyleri önemli bulunurken, GSH düzeyinin ise önemsiz olduğu bulunmuştur. GSH-Px ve KAT aktivitesi; Cd grubu ile Cd+bal, Cd+polen ve Cd+bal+polen gruplarında önemli bulunmuş. MDA düzeyi; Cd grubu ile Cd+bal, Cd+polen ve Cd+bal+polen gruplarında önemli bulunurken, GSH düzeyinin ise tüm gruplarda önemsiz olduğu gözlenmiştir

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Kadmiyum, Bal, Lipit Peroksidasyon, Polen, Rat

The Effect of Honey and Pollen on Lipid Peroxidation and Some Antioxidants Against Experimental Liver Damage With Cadmium

Abstract

The aim of this study was to determine the changes in cadmium (Cd) expose rats in liver tissue by giving honey and pollen to glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT), glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA). The study was performed on rats and five groups were formed. The groups were designed as following; Group 1: Control, Group 2: Cd administered, Group 3: Cd+honey, Group 4: Cd+pollen, Group 5: Cd+honey+pollen. The application was lasted for six weeks. At the end of the study, tissue samples were collected and the levels of GSH-Px, CAT, GSH and MDA were measured. After statistical analyses, while the differences of amount of tissue GSH-Px, CAT and MDA levels between control and Cd groups were statistically important, the GSH levels were not. Activities of GSH-Px and CAT were important in Cd+honey, Cd+pollen and Cd+honey+pollen groups along with Cd, group. While the level of MDA were important in Cd and Cd+honey, Cd and Cd+pollen, Cd and Cd+honey+pollen, level of GSH in was found unimportant in all groups.

Key Words: Antioxidant, Cadmium, Honey, Lipid Peroxidation, Pollen, Rat

GİRİŞ

Yaşadığımız bu dünyada toksik düzeyi yüksek olan metallere etkilenme oranı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun neticesinde hem insan ve hem de hayvanların çeşitli doku ve organlarında toksikasyona bağlı olarak fonksiyon kayıpları meydana gelmektedir. Kadmiyum (Cd), çevre kirlenmesine bağlı olarak insan sağlığını önemli oranda tehdit eden, sanayide yoğun oranda kullanılan toksik etkisi yüksek olan bir metaldir (1-3). Kadmiyumun meydana getirdiği çevre kirlenmesindeki önemli kaynak; sanayi atıkları, tarımda yaygın olarak kullanılan fosfatlı gübreler, maden ocakları ve bitki koruma amacıyla kullanılan herbisit ilaçlardır (4). Tarımsal üretimde kontrolsüz gübre kullanımı ile elde edilen meyveler ve sebzeler, sanayi atıklarıyla kirlenmiş olan sularla beslenen balık ve diğer su ürünleri, Cd ile kirlenmiş olan suların insanlar ve hayvanlar tarafından içme suyu olarak

kullanımı büyük ölçüde canlı organizmalar için toksik tehdit oluşturmaktadır (5, 6).

Kadmiyuma bağlı şekillenen zehirlenmelerde, karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere, dolaşım sistemi, solunum sistemi, sindirim sistemi, kemik dokusu, testisler ve pankreas gibi sistem ve organlar önemli düzeyde etkilenmektedir (7). Vücuda alınan Cd'un yayılımında vücuda alınma şekli, miktarı ve süresi önemli bir etken olarak görülmektedir. Alınan Cd, kan hücreleri ve proteinlere bağlanmak sureti ile vücudun değişik kısımlarına taşınabilmektedir (8). Cd'un elimine edilmesinde en önemli organların, karaciğer ve böbrek gibi hayati organların olduğu bildirilmekte ve toksisiteye bu organların daha yoğun maruz kaldıkları belirtilmektedir (9, 10).

Cd'un oluşturduğu sitotoksik etkinin sonucu serbest radikaller oluşmakta ve buna bağlı olarak antioksidan sistemde bozukluk meydana gelmektedir (11, 12). Cd direkt olarak serbest oksijen radikallerini üretmemekte ancak mitokondriyal elektron transfer zincirini etkilemek ya da glutatyon tüketimini artırma yoluyla ile yani dolaylı yünden serbest radikallerin oluşmasına etki etmektedir (13). Canlı organizmada dokularda oluşan oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalar bulunmakta olup, bu antioksidan enzim sistemlerinin, süperoksit dismutaz (SOD), KAT ve GSH-Px'in olduğu bildirilmektedir (14). Bunun yanında, GSH'da non enzimatik antioksidanların en önemlisini oluşturmaktadır. GSH, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve süperoksit radikali (CO₂·-) ile direkt etkileşime girmek sureti ile hücreleri serbest radikallerden koruyabilmektedir (15).

Bal, çiçeklerden arıların topladığı nektarlardan üretilen doğal bir üründür. Balın karbohidrat, glukoz ve fruktoz gibi şeker içeren çok önemli bir besin maddesi olduğu bildirilmektedir (16). Bunun yanında bal, katalaz, glutatyon redüktaz enzimleri, çinko ve demir gibi bir takım mineraller, A ve E vitamini, birçok fenolik bileşikler ve organik asitleri içermektedir (17, 18). Polen, arılar tarafından çiçeklerden toplanan aminoasit, protein, karbohidrat, yağ, mineraller ve fenolik bileşenler ihtiva eden çok önemli doğal bir üründür (19).

Yaptığımız bu çalışmada, ratlarda Cd kullanımına bağlı olarak meydana gelen hasara karşı bal ve polenin karaciğer dokusunda lipid peroksidasyon ve bazı antioksidan düzeylerinde oluşturduğu değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmada, Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğünden temin edilen ve canlı ağırlığı 200-230 g arasında değişen 15 haftalık 50 adet Wistar Albino erkek rat kullanılmıştır. Ratlar 15 günlük uyum döneminden sonra her grupta 10'ar adet olmak üzere 5 grup oluşturulmuştur. 1. Grup: Kontrol grubu olup pelet yem+içme suyu verildi. 2. Grup: Pelet yem+100 ppm CdCl₂ içme suyunda verildi. 3. Grup: Pelet yem+100 ppm CdCl₂ ve 10 g/L bal içme suyunda verildi. 4. Grup: % 10 polenli pelet yem+100 ppm CdCl₂ içme suyunda verildi. 5. Grup: % 10 polenli pelet yem+100 ppm CdCl₂ ve 10 g/L bal içme suyunda verildi. Uygulama 6 hafta devam etti ve ratlara yem, içme suyunda bal ve CdCl₂ ad-libitum olarak verilmiştir.

Ratların beslenmesinde kullanılan yem, Elazığ yem fabrikasından temin edilen Tablo 1'de sunulan rat yemi, polenli yem aynı fabrikadan alınan peletleme öncesi % 10 polen ilavesi ile hazırlanan Tablo 2'deki yem kullanılmıştır. Çalışmada deneysel uygulamalar laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı şartlarına (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ve 24±3°C) uygun olarak yürütülmüştür. Araştırma, Elazığ Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Etik Kurulu'ndan (Karar No:24.10.2008/5) alınan onaya göre Yerel Etik Kurulu ilkelerine uyularak yapılmıştır.

Tablo 1. Rat yemi bileşimi (Normal)

Yem Maddeleri	(%)
Buğday	30
Mısır	15
Arpa	10
Kepek (Buğday)	5
Soya Küspesi	30
Balık Unu	6,5
Limestone (Mermer Tozu)	2
Tuz	1
Methionin	0,25
*Vitamin ve Mineral Karışımı	0,25

*Vitamin A, D₃, K₃, B₁, B₂, B₆, B₁₂ ve C, nicotinamide, folic acid, d-biotin, choline chloride, mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt ve selenyum.

Tablo 2. Rat yemi bileşimi (Polenli).

Yem Maddeleri	(%)
Buğday	27
Mısır	13,5
Arpa	9
Kepek (Buğday)	4,5
Soya Küspesi	27
Balık Unu	5,8
Polen	10
Limestone (Mermer Tozu)	1,8
Tuz	0,9
Methionin	0,225
*Vitamin ve Mineral Karışımı	0,225

*Vitamin A, D₃, K₃, B₁, B₂, B₆, B₁₂ ve C, nicotinamide, folic acid, d-biotin, choline chloride, mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt ve selenyum.

Uygulama sonrası ratlar yaklaşık 12 saatlik açlığı takiben eter anestezisi altında, kan örnekleri alındı ve daha sonra karaciğer dokuları hızla çıkarılıp analiz edilinceye kadar (-30) °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Analiz öncesi örnekler çözdürüldü ve iki süzgeç kağıdı arasında suyu alındıktan sonra tartılarak %1.15'lik KCl içinde 1:10 oranında (ağırlık/hacim) sulandırıldı ve kırılmış buz içerisinde Potter-Elvehjem cam-cam homojenizatörle homojenize edilmiştir. Homojenatlar soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 3.500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlarda GSH-Px, GSH, KAT, MDA ve protein tayinleri yapılmıştır.

Doku GSH-Px aktivitesi düzeyi Lawrence ve Burk (20)'un tarif ettiği şekilde ölçülmüştür. GSH düzeyi Sedlak ve Lindsay (21) tarif ettiği şekilde belirlenmiştir. Doku KAT enzimi tayini Aebi (22)'nin tarif ettiği şekilde yapılmıştır. Lipit peroksidasyonun son ürünü olan MDA Matkovics ve ark. (23)'ü tarafından modifiye edilen Placer ve ark. (24)'ünün yöntemine göre spektrofotometre ile ölçülmüştür. Doku protein konsantrasyonu Lowry ve ark. (25)'nin tarif ettiği şekilde belirlenmiştir.

Çalışmada istatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası farklılığın önemi tek yönlü ANOVA ile grup içindeki farklılıkların dere-

cesi Duncan testi ile analiz edilmiştir. Veriler; ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir (26).

BULGULAR

Yapılan bu çalışmada doku GSH-Px, GSH, KAT ve MDA konsantrasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir. Çalışmada; GSH-Px ve KAT aktivitelerinin; kontrol ve kadmium grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu, Cd+Bal,

Cd+Polen ve Cd+Bal+Polen gruplarının Cd grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. MDA düzeyinin; kontrol ve Cd grupları arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, Cd+Bal, Cd+Polen ve Cd+Bal+Polen gruplarının Cd grubuna göre önemli olduğu gözlenmiştir. GSH düzeyinin ise; tüm gruplarda önemsiz olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 3. Doku GSH-Px, GSH, KAT ve MDA düzeyleri.

GRUPLAR	GSH-Px (IU/g protein)	GSH (nmol/g doku)	KAT (k/g protein)	MDA (nmol/g doku)
Kontrol	101,488 \pm 2,891 ^a	5,503 \pm 0,245	1,947 \pm 0,133 ^a	4,255 \pm 0,148 ^a
Cd	75,403 \pm 2,480 ^b	4,288 \pm 0,256	1,231 \pm 0,081 ^b	6,081 \pm 0,377 ^b
Cd+Bal	91,125 \pm 2,461 ^{ac}	4,602 \pm 0,485	1,522 \pm 0,417 ^{ab}	5,045 \pm 0,417 ^{ab}
Cd+Polen	84,560 \pm 2,847 ^{bc}	4,203 \pm 0,224	1,411 \pm 0,408 ^{ab}	5,129 \pm 0,408 ^{ab}
Cd+Bal+Polen	91,485 \pm 1,835 ^{ac}	4,842 \pm 0,345	1,527 \pm 0,258 ^{ab}	5,021 \pm 0,258 ^{ab}

Ortalama \pm SH; (P<0,05). Aynı sütunda farklı harfle gösterilen değerler birbirinden farklıdır.

TARTIŞMA

Karaca ve ark. (27) yaptıkları çalışmada Cd ile oluşturdukları karaciğer hasarında GSH-Px aktivitesinde, kontrol grubuna göre azalmanın önemli olduğunu, MDA düzeyinde meydana gelen artışın ise anlamlı düzeyde olduğunu saptamışlardır. Aktay ve ark. (28) tarafından yapılan çalışmada, Cd ve Etanolün karaciğer üzerine yaptığı toksik etkiye bağlı olarak karaciğer MDA düzeyinde kontrol grubuna nazaran artışın istatistiksel açıdan önemli olduğu gözlenmiştir. Coşan ve ark. (29) yaptıkları bir çalışmada Cd'un oluşturduğu toksik etkiye bağlı olarak MDA düzeyinde artış ve SOD aktivitesinde ise azalmanın olduğunu tespit etmişlerdir. Akintola ve ark. (30) ham petrolün karaciğer üzerinde oluşturduğu toksik etkisine karşı bal ve Hindistan cevizi suyunun koruyucu etkisini araştırmışlar. Araştırmacılar çalışmada, karaciğer dokusu KAT aktivitesinin petrol kullanılan grupta kontrol grubuna kıyasla azalma, bal ile birlikte petrol kullanılan grupta yalnızca petrol grubuna göre artışın istatistiksel yönden önemli olduğunu bulmuşlardır.

Rezaei ve ark. (31) tarafından yapılan bir çalışmada ratlarda asetik asit ile oluşturulan ülseratif etkiye karşı balın koruyucu etkisinde doku MDA düzeyinin kontrol grubuna göre artışın, bal ile birlikte asetik asit kullanılan grupta yalnızca asetik asit kullanılan gruba göre azalmanın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada araştırmacılar serum GSH, GSH-Px ve SOD aktivitesindeki kontrole göre azalma, bal ile birlikte asetik asit kullanımı sonrası bal kullanılmayan gruba göre artışın önemli olduğunu gözlemişlerdir. Candan ve ark. (32) yaptıkları çalışmada Cd uygulamasına bağlı olarak ürogenital organlarda kontrol grubuna kıyasla Cd grubunda MDA düzeyinde artışın, GSH-Px ve KAT aktivitesindeki azalmanın istatistiksel olarak önemli olduğunu saptamışlardır.

El-haskoury ve ark. (33) çalışmalarında CCl₄ ile oluşturdukları karaciğer ve böbrek toksisitesinde balın koruyucu etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar kontrol grubuna göre MDA düzeyinde artış ve GSH, KAT ve GSH-Px aktivitesinde azalmanın istatistiksel yönden önemli olduğunu bulmuşlar-

dır. Bal ile birlikte CCl₄ verilen grupta verilmeyen gruba kıyasla MDA düzeyinde azalma, KAT, GSH ve GSH-Px aktivitesinde artış olduğunu gözlemişlerdir. Huang ve ark. (34) ratlarda cisplatin kullanımına bağlı olarak oluşan değişimlere karşı korumada polen ekstraktının etkisini araştırmışlar. Araştırmacılar cisplatin uygulanan grupta kontrole göre MDA düzeyinde artış, GSH, SOD ve KAT aktivitelerinde azalma olduğunu saptamışlardır. Polen ekstraktı uygulanan grupta uygulanmayan gruba kıyasla MDA düzeyinde azalma GSH, KAT ve SOD aktivitesinde artışın olduğunu tespit etmişlerdir.

Mohamed ve ark. (35) sigaranın rat testislerinde meydana getirdiği oksidatif hasara karşı balın koruyucu etkisi üzerine yaptıkları çalışmada sigara dumanı uygulanan grupta doku MDA düzeyinde artış GSH, GSH-Px, KAT ve SOD aktivitesinde azalma gözlemişler. Bal verilen grupta ise sigara dumanına maruz bırakılan gruba kıyasla MDA düzeyinde azalma ve GSH, GSH-Px, KAT ve SOD aktivitelerinde ise artış olduğunu saptamışlardır. Saral ve ark. (36) ratlarda CCl₄ ile yaptıkları oksidatif hasara karşı bal ve polenin etkisini incelemişler. Karaciğer dokusu MDA düzeyinin CCl₄ verilen grupta, kontrol grubuna kıyasla artışı yüksek, bal ve polen verilen grupların CCl₄ verilen gruba göre azalmayı istatistiksel olarak önemli bulmuşlardır. Eraslan ve ark. (37) yaptıkları çalışmada ratlarda carbaryl isimli insektisit ile meydana getirdikleri oksidatif hasara karşı polenin koruyucu etkisini araştırmışlar. Araştırmada plazma ve dokuda MDA, eritrosit ve dokuda KAT ve GSH-Px aktivitelerinin polen verilen gruba kontrol grubu arasında farkın istatistiksel olarak önemli olduğunu tespit etmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada, kontrol grubu ile Cd grubu arasında doku; MDA, GSH-Px ve KAT düzeylerinin önemli ve GSH düzeyinin ise önemsiz olduğu gözlenmiştir. Burada, MDA düzeyi (27-29, 31-36), GSH-Px aktivitesi (27, 31-33, 35) ve KAT aktivitesi (30, 32-35) araştırmacıların bildirimleri ile benzerlik gösterirken bunun yanında GSH düzeyinde azalmanın olduğu ancak istatistiksel açıdan önemli olmadığı ve

sonucun (31, 33, 34, 35) araştırmacıların sonuçları ile aynı yönlü olmadığı gözlenmiştir. Cd canlı organizmada oksidatif etki göstererek antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve MDA düzeyinde ise artış meydana gelmektedir (38).

Çalışmada, GSH-Px ve KAT aktivitelerinin Cd+Bal, Cd+Polen ve Cd+Bal+Polen gruplarının Cd grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bunun yanında MDA düzeyi farkının ise Cd+Bal, Cd+Polen ve Cd+Bal+Polen gruplarında azalma Cd grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. GSH-Px aktivitesinin (31, 33, 35, 37), KAT aktivitesi (30, 33-35, 37) ve MDA düzeyi (31, 33-37) araştırmacıların bulguları ile örtüştüğü gözlenirken GSH düzeyinden artışın olduğu buna rağmen istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptanmış olup sonucun (31, 33- 35) araştırmacıların bildirimleri ile benzeşmediği gözlenmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada, Cd'un meydana getirdiği oksidatif hasara bağlı olarak ratlarda doku lipid peroksidasyon düzeyinde artış, ayrıca bazı antioksidan değerlerde ise azalma saptanmıştır. Cd uygulaması ile birlikte bal, polen ve bal+polenin hem koruma ve hem de tedavi amacıyla birlikte verilmesi ile lipid peroksidasyon düzeyinde azalma bazı antioksidan düzeylerinde ise artış gözlenmiştir. Bundan dolayı bal ve polenin, canlı organizmada Cd ve diğer toksik etkenlerin meydana getirebileceği oksidatif hasara karşı canlı organizmada koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılması sonucu bazı antioksidanların aktivitelerinde artışa neden olabileceği görülmekte ve kullanılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stohs SJ, Bagchi D, Hassoun E, Bagchi M. (2000). Oxidative Mechanisms in The Toxicity of Chromium and Cadmium Ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 19: 201-213.
2. Cuypers A, Plusquin M, Remans T, Jozefczak M, Keunen E, Gielen H, Opdenakker K, Nair AR, Munters E, Artois TJ, Nawrot T, Vangronsveld J, Smeets K. (2010). Cadmium Stress: An Oxidative Challenge. *Biometals*. 23: 927-940.
3. Karbownik M, Gitto E, Lewinski A, Reiter RJ. (2001). Induction of Lipid Peroxidation in Hamster Organs by The Carcinogen Cadmium: Amelioration by Melatonin. *Cell Biol Toxicol*. 17: 33-40.
4. Baldwin DR, Marshall WJ. (1999). Heavy Metal Poisoning and It's Laboratory Investigation. *Ann Clin Biochem*. 36: 267-300.
5. Tekelioğlu M. (2002). Özel Histoloji, İnce Yapı ve Gelişme, Erkek Üreme Sistemi. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yayinevi, Ankara.
6. Baum JW, Liu J, Klaassen CD. (1993). Production of Metallothionein and Heat-Shock Proteins in Response to Metals. *Fundam Appl Toxicol*. 21: 15-22.
7. Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Toyonta M, Umemure T, Marumo F. (1994). Cadmium-Induced Osteomalacic and Osteopetrotic Lesions in Ovariectomized Rats. *Toxicol Appl Phar*. 126: 58-68.
8. Thevenod F. (2003). Nephrotoxicity and The Proximal Tubule Insights from Cadmium. *Nephron Physiol*. 9: 87-93.
9. Hughes MR, Smits JE, Eliot JE, Bennett DC. (2000). Morphological and Pathological Effects of Cadmium Ingestion on

10. Pekin Ducks Exposed to Saline. *J Toxicol Environ Health*. 6: 591-608.
10. Zalups R, Ahmad S. (2003). Molecular Handling of Cadmium in Transporting Epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 186:163-88.
11. Casalino E, Calzavetti G, Sblano C, Landriscina C. (2002). Molecular Inhibitory Mechanisms of Antioxidant Enzymes in Rat Liver and Kidney by Cadmium. *Toxicology*. 179: 37-50.
12. Lopez E, Arce C, Oset-Gasque MJ, Canadas S, Gonzalez MP. (2006). Cadmium Induces Reactive Oxygen Species Generation and Lipid Peroxidation in Cortical Neurons in Culture. *Free Radic Biol Med*. 40: 940-951.
13. Romero A, Caride A, Pereiro N, Lafuente A. (2001). Modulatory Effects of Melatonin on Cadmium-Induced Changes in Biogenic Amines in Rat Hypothalamus. *Neurotox Res*. 20: 240-249.
14. Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Sing AK. (2000). Kidney Ischemia-Reperfusion: Modulation of Antioxidant Defenses. *Mol Cell Biochem*. 205: 1-11.
15. Meister A, Anderson ME. (1983). Glutathione. *Annu Rev Biochem*. 52: 711-760.
16. Küçük M, Kolaylı S, Karaoğlu S, Ulusoy E, Baltacı, Candan F. (2007). Biological Activities and Chemical Composition of Three Honeys of Different Types From Anatolia. *Food Chem*. 100: 526-534.
17. Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. (2002). Identification and Quantification of Antioxidant Components of Honeys from Various Floral Sources. *J Agric Food Chem*. 50: 5870-5877.
18. Michalkiewicz A, Biesaga M, Pyrzynska K. (2008). Solidphase Extraction Procedure for Determination of Phenolic Acids and Some Flavonols in Honey. *J Chromatogr*. 1187: 18-24.
19. Cheng N, Ren N, Gao H, Lei X, Zheng J, Cao W. (2013). Antioxidant and Hepatoprotective Effects of Schisandra Chinensis Pollen Extract on CCl4-Induced Acute Liver Damage in Mice. *Food Chem Toxicol*. 55: 234-240.
20. Lawrence RA, Burk RF. (1976). Glutathione Peroxidase Activity in Selenium-Deficient Rat Liver. *Bioch Bioph Res Commun*. 71(4): 952-958.
21. Sedlak J, Lindsay RHC. (1968). Estimation of Total Protein Bound and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellmann's Reagent. *Anal Biochem*. 25: 192-205.
22. Aebi H. Catalase. (1984). In *Vitro. Methods in Enzymology*. 105: 121-126.
23. Matkovics B, Szabo I, Varga IS. (1988). Determination of Enzyme Activities in Lipid Peroxidation and Glutathione Pathways (in Hungarian). *Lab Diag*. 15: 248-249.
24. Placer ZA, Cushmann LL, Johnson BC. (1966). Estimation of Products of Lipid Peroxidation in Biochemical Systems. *Anal Biochem*. 16: 359-364.
25. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein Measurement with The Folin-Phenol Reagent. *J Biol Chem*. 193: 265-275.
26. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. (1995). *Biyoistatistik*. 6. Baskı, Özdemir Basım Yayım ve Dağıtım LTD Şti, Ankara.
27. Karaca Ö, Sunay FB, Kuş MA, Gülcan B, Özcan E, Ögetürk M, Kuş İ. (2014). Kadmiyum İle Oluşturulan Deneysel Karaciğer Hasarına Karşı Melatoninin Etkilerinin Biyokimyasal ve Histopatolojik Düzeylerde İncelenmesi. *Fırat Tıp Derg*. 19(3): 110-115.
28. Aktay G, Söylemezoğlu T, Aktay İ, Sayal A, Aydın A, İşimer A. (1995). Kadmiyum ve Etanolün Karaciğerde Lipid Peroksi-

- dasyon ve İz Element Düzeylerine Etkisi. GATA Bülteni. 37: 289-292.
29. Coşan DT, Dal A, Soyacak A, Çolak E, Çiçek A, Kurt H. (2017). Kadmium Toksikitesi Oluşturulan Sıçanlarda Tannik Asitin, Ağır Metal Giderimi ve Bazı Biyokimyasal Değerler Üzerine Etkisinin Araştırılması. Kocatepe Tıp Dergisi. 18:146-153.
 30. Akintola AO, Kehinde BD, Fakunle JO, Ajayi AF. (2018). Synergistic and Ameliorative Effect of Honey and Coconut Water on Crude Oil Induced Toxicity in Rats. Res J. Environ. Toxicol. 12(1): 24-33.
 31. Rezaei N, Eftekhari MH, Tanideh N, Mokhtari M, Bagheri Z. (2018). The Protective Effects of Honey and Spirulina Platensis on Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. Iran Red Crescent Med J. 20(4): 1-11.
 32. Candan İA, Bayram D, Calapoğlu NŞ, Gürbüz N, Cankara FN, Özgöçmen M, Armağan İ. (2017). Kadmium Verilen Dişi Sıçanlarda Üreme Sistemi Üzerine Melatonin ve Selenyumun Etkisi. SDÜ Tıp Fak Derg. 24(3): 84-95.
 33. El-Haskoury R, Al-Waili N, Kamoun Z, Makni M, Al-Waili H, Lyoussi B. (2018). Antioxidant Activity and Protective Effect of Carob Honey in CCl4-Induced. Kidney and Liver Injury. Archives of Medical Research. 49: 306-313.
 34. Huang H, Shen Z, Geng Q, Wu Z, Shi P, Miao X. (2017). Protective Effect of Schisandra Chinensis Bee Pollen Extract on Liver and Kidney Injury Induced by Cisplatin in Rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. 95: 1765-1776.
 35. Mohamed M, Sulaiman SA, Jaafar H, Sirajudeen KNS. (2011). Antioxidant Protective Effect of Honey in Cigarette Smoke-Induced Testicular Damage in Rats. Int J Mol Sci. 12: 5508-5521.
 36. Saral Ö, Yıldız O, Yazıcıoğlu RA, Yuluğ E, Canpolat S, Öztürk F, Kolaylı S. (2016). Apitherapy Products Enhance The Recovery of CCL4-Induced Hepatic Damages in Rats. Turk J Med Sci. 46: 194- 202.
 37. Eraslan G, Kanbur M, Silici S. (2009). Effect of Carbaryl on Some Biochemical Changes in Rats: The Ameliorative Effect of Bee Pollen. Food and Chemical Toxicology. 47: 86-91.
 38. Ognjanović B, Zikić RV, Saicić ZS, Kostić MM, Petrović VM. (1995). The Effects of Selenium on The Antioxidant Defense System in The Liver of Rats Exposed to Cadmium. Physiol Res. 44(5): 293-300.

Yazışma Adresi:

* Dr. Öğr. Üyesi Halil ŞİMŞEK
Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
12000, Bingöl, Türkiye.
E-mail: hsimsek@bingol.edu.tr