



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
ISSN: 1309-4769, e-ISSN 2667-8381, 10 (3): 135-151, 2019

ANTIOKSİDAN VİTAMİNLER VE AĞIR METAL TOKSİSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Canan İRİŞ¹, Miyase ÇINAR^{2*}

¹Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale

²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kırıkkale

ORCID¹: 0000-0002-6988-2027

ORCID²: 0000-0003-3806-9938

*Sorumlu Yazar: Prof.Dr. Miyase ÇINAR
E-Posta: miyasevet@yahoo.com

Geliş Tarihi: 11.12.2019
Kabul Tarihi: 23.12.2019

ÖZET

Vücutta antioksidanlar adıyla bilinen serbest radikallerin etkilerini önlemek için pek çok savunma sistemi gelişmiştir. Vücudun savunma sistemlerinden birisi de endojen antioksidanlar olarak bilinen; vitamin A (β -karoten), C ve E'dir. Özellikle civa (Hg), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd) ve arsenik (As) gibi ağır metal kirliliği tüm canlıların hayatında tehdit oluşturmaktadırlar. Ağır metallerin toksisitesini belirleyen ortak mekanizma oksidatif stres oluşumudur. Yoğun oksidatif stres oluştuğunda antioksidan savunma yetersiz kalabilir. Bu durumda dokularda kalıcı hasarlar meydana gelir. Bu derlemede ağır metallerin neden olduğu toksisite ve özellikle de serbest radikal oluşumunun önlemede antioksidan vitaminlerin etkileri değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Ağır metaller, Antioksidan vitaminler, Oksidatif stres

ANTIOXIDANT VITAMINS AND ITS EFFECTS ON HEAVY METAL TOXICITY

ABSTRACT

Many defense systems known antioxidants have been developed in the body to prevent the effects of free radicals. One of the body's defense systems is endogenous antioxidants; vitamins A (β -carotene), C and E. Especially heavy metal pollution such as mercury (Hg), lead (Pb), cadmium (Cd) and arsenic (As) poses a threat to the life of all living things. The common mechanism that determines the toxicity of heavymetals is the formation of oxidative stress. Antioxidant defense may be insufficient when intense oxidative stress occurs. In this review, the effects of antioxidant vitaminsin toxicity caused by heavy metals and especially prevention against free radical formation were evaluated.

Keywords: Antioxidant vitamins, Heavy metals, Oxidative stress

GİRİŞ

Bir ya da birkaç eşleşmemiş elektrona sahip, oksijen ve azot molekülleri, insan ve hayvanların vücudunda reaktif karakterde olan serbest radikaller oluşturabilmektedirler. Serbest radikaller organizmada fizyolojik ve biyokimyasal olayları olumsuz etkilemektedir. Organizmada oluşan olumsuz etkiler antioksidanlar tarafından önlenabilir (Aslan, 2018). Antioksidanlar temel olarak, ortamdaki oksijeni tutarak oksidasyon reaksiyonlarının başlamasını veya ilerlemesini engellerler (Akkuş, 1995). Serbest radikaller fizyolojik seviyeleri aşır antioksidanlar tarafından etkileri yok edilemez duruma geldiklerinde oksidatif stres oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar oksidan-antioksidan dengenin korunmasında vitaminlerin rolünün büyük olduğunu göstermektedir (Aslan, 2018). Vücudun savunma sistemlerinden birisi de endojen antioksidanlar olarak bilinen; A (β -karoten), C ve E vitaminleridir (Akkuş, 1995; Çaylak, 2011). Bu vitaminler bağışıklık sistemini güçlendirirler, aynı zamanda metabolik oksidasyonu engellerler (Aslan, 2018).

Metaller, özellikle de Hg, Pb, Cd ve As gibi ağır metaller, insan hayatında potansiyel tehdit oluşturmaktadırlar. Ağır metal kirliliği ekosistemler üzerinde her geçen gün daha büyük bir tehdit oluşturarak, tüm canlıların hayatını tehdit etmektedir. Ağır metal kirliliğinin ekosistemdeki boyutunu anlamak, yarattığı tehdidin büyüklüğü düşünülecek olduğunda daha da önem kazanmaktadır (Tunca, 2012).

Ağır metal toksikasyonları organizmada doku hasarlarına neden olmaktadır (Yıldırım ve Çınar, 2017). Ağır metallerin toksisitesini ve kanserojenik özelliklerini belirleyen ortak mekanizma oksidatif stres oluşumudur. Redoks döngüsü reaksiyonları altında olan bakır (Cu) ve krom (Cr) gibi metallerde

ortak mekanizma Fenton reaksiyonu ile süperoksit ve hidroksil radikali oluşumudur. Civa, Cd ve nikel (Ni) metallerinin toksisitesi için birinci yol, glutatyonun tükenmesi ve proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanmasıdır. Metallerin neden olduğu serbest radikaller DNA yapısında değişikliklere neden olur, lipid peroksidasyonu oluşur, kalsiyum ve sülfidril homeostazisini değiştirir. Önceki çalışmalarda redoks özelliği gösteren Fe (ya da Cu) varlığında bir prooksidan olarak bilinen vitamin C, son çalışmalarda lipid peroksidasyonunu engelleyen bir antioksidan olarak tanınmaktadır. Vitamin E; hem in vitro sistemlerde hem de metal yüklü hayvanlarda Cu ve Cd gibi metallerin neden olduğu hasarın büyük çoğunluğunu engelleyebilmektedir (Valko ve ark., 2005).

Bu derlemede ağır metallerin neden olduğu toksisite ve özellikle de serbest radikal oluşumunun önlemede antioksidan vitaminlerin etkileri bahsedilecektir.

ANTIÖKSİDAN VİTAMİNLER

Antioksidan vitaminlerin; reaksiyonları durdurma ve baskılama, serbest radikalleri temizleme, doku hasarlarını onarma, antioksidan kapasiteyi artırma gibi yolları kullanarak oksidan-antioksidan dengesini korudukları bilinmektedir. Vitamin C ve vitamin E yaygın olarak bilinen antioksidanlardır. Ancak A vitamininin ön maddesi olan β -karoten de çok fazla antioksidan özelliğe sahiptir. Bu nedenle A, C ve E vitaminleri antioksidan vitamin olarak vurgulanmaktadır (Aslan, 2018).

Vitamin A (Retinol): Vitamin A; β -iyonon halkasına sahip karoten ve karotenoidlerden oluşur. Bu yüzden karoten ve karotenoidlere provitamin A denilmektedir. β -karotenin alkol formu olan retinole çevrildiği ve depo edildiği yer memeli

hayvan karaciğeridir. Lipidler ve organik çözücülerde erirler. Oksijen, asit ve ısıya dayanıksızdırlar. Yeşil yonca, yumurta sarısı, tereyağı, kolostrum, süt, balık yağı vitamin A açısından zengindir. Güçlü bir antioksidan olan vitamin A, sağlıklı görme, nörolojik fonksiyon, sağlıklı cilt, kuvvetli kemiklerin oluşumu, gen regülasyonunun devamı, hücre farklılaşmasının kolaylaştırılmasından ve bağışıklık fonksiyonunun desteklenmesinden sorumludur. Tüm antioksidanlar gibi serbest radikal hasarıyla mücadelede katılırlar (Kalaycıoğlu ve ark., 2000; Sözbilir ve Bayşu, 2008). Vitamin A'nın antioksidan aktivitesi farklı yollarla oluşur. Peroksil radikalleri hücrenin lipid fazında peroksidasyonu artırır ve hidroperoksitleri üretirler. Vitamin A peroksil radikalleri ile kombine olarak zincir kırıcı antioksidan olarak hareket edebilir (Palace ve ark., 1999).

Karotenoidler: Karotenoidler, membranlar veya lipoproteinler gibi lipofilik bölmelerde birikme eğiliminde olan lipofilik moleküllerdir (Stahl ve Sies, 2003). Tüm karotenoidler konjuge çift bağlı polien zincirli, asiklik C₄₀H₅₆ hidrokarbon yapıdan elde edilmiştir (Surai, 2012). Bir dizi konjuge C=C bağı içeren, konjuge polien zincirine sahip karotenoidlerin bu yapısı; hem pigment özelliğini hem de bu bileşiklerin serbest radikaller ve singlet oksijen ile etkileşime girmesini sağlamaktadır (Stahl ve Sies, 2003; Young ve Lowe, 2018). Karotenoidlerin singlet moleküler oksijen ve peroksil radikallerini temizlediği, hücre membranlarını ve lipoproteinleri reaktif oksijen türlerinden (ROT) koruyarak antioksidan etkisini gösterdiği bilinmektedir (Palace ve ark., 1999; Nimse ve Pal, 2015). Karotenoidle zengin diyetle beslenmenin kanser, kardiyovasküler ya da göz hastalıklarını içine alan birkaç dejeneratif düzensizliklerin risklerini azalttığı bildirilmiştir. Bu önleyici etkileri doku ve hücreleri oksidatif hasardan

koruyan antioksidan aktivitesi ile ilişkilidir (Stahl ve Sies, 2003).

Karotenoidler; provitamin A olarak adlandırılır ve A vitamini için bir kaynak olarak kullanılır (Stahl ve Sies, 2003; Surai, 2012). Hücre farklılaşmasının desteklenmesi, hücre çoğalmasının düzenlenmesi, gap junction yolu ile intrasellüler haberleşmenin düzenlenmesi, detoksifiye enzimlerin sellüler seviyelerinin düzenlenmesi, immun fonksiyonların artırılması, kuş, sürüngenler, amfibialar, balık ve çeşitli intervertebrallılara renklendirme sağlayan doğal renklendiriciler olarak görevleri vardır (Surai, 2002). En önemlileri; α -karoten, β -karoten, likopen, α -kriptoksantin, lutein ve zeokantaksantin'dir (Bacanlı ve ark., 2017).

Önemli diyet karotenoidlerinden β -karoten; sarı, turuncu sebze ve meyvelerde, yeşil sebzelerde bulunmaktadır (Kattappagari ve ark., 2015). Beta karotenin antioksidan etkileri; singlet oksijeni yakalaması; serbest radikalleri temizlemesi ve hücre membranı lipidlerini oksidatif dejenerasyonuna karşı korumasıdır. Düşük oksijen basıncında β -karoten peroksil radikali ile doğrudan reaksiyona girmektedir. Bu durum yüksek oksijen basıncı altında E vitamini ile aynı etki göstermektedir (Çaylak, 2011).

Likopen; domates, karpuz, kayısı ve diğer kırmızı meyve ve sebzede bulunan, kırmızı karoten ve karotenoid olan fitokimyasal bir bileşiktir (Bacanlı ve ark., 2017; Hedayati ve ark., 2019). Doğal olarak en güçlü antioksidan olarak bilinmektedir (Nimse ve Pal, 2015). Önemli sağlık yararları olan bir mikro besin olarak bilinen likopenin oksidatif stres ve kanser ile ilgili bozukluklarda önemli rol oynadığı belirtilmektedir (Bacanlı ve ark., 2017). Likopen kimyasal yapı olarak 11 konjuge, 2 adet unkonjuge çift bağı içeren hidrokarbon zincirine sahiptir (Bacanlı ve ark., 2017). Likopen, β -karoten ile karşılaştırıldığında iki ek konjuge olmayan çift bağı

sahiptir; bu da, singlet oksijeni gidermek, karotenoid radikallerinin oluşumu ve biyolojik olarak önemli süperoksit, peroksit ve peroksinitrit ve nitrojendioksinin reaktif türlerin giderilmesi ile ilgili farklı özellikler göstermesine neden olmaktadır. Bir çalışmada, likopenin, çeşitli karotenoidler ve α - tokoferol ile in vitro olarak karşılaştırıldığında en verimli singlet oksijen söndürücü olduğunu ve β -karotenden iki kat daha etkili olduğu bulunmuştur. Yine likopenin, multilamellar lipozomlarda lipid peroksidasyonunu önlemede β -karotenden üç kat daha etkili olduğu belirtilmiştir (Arab ve ark., 2001). Likopen gibi diyetle bulunan antioksidanlar lipid, protein ve DNA oksidasyonu ve bununla ilgili hastalıklardan korunmada rol oynarlar (Bacanlı ve ark., 2017; Hedayati ve ark., 2019). Likopen geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılır, bir antioksidan olarak nefrotoksisite, hepatik hasar, nörotoksisite ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinin üzerinde koruyucu etkilere sahiptir (Hedayati ve ark., 2019).

Vitamin C (Askorbik Asit): Vitamin C (l-askorbik asit), biyolojik fonksiyonlar için gereken suda çözünür bir mikro besindir (Pehlivan, 2017). Asıl kaynak meyve ve yeşil sebzelerdir. Turunçgiller, domates, karaciğer ve böbrekte bol miktarda bulunur (Başpınar ve Kurtoğlu, 2003; Aslan, 2018). Vitamin C, beş üyeli bir heterosiklik lakton halkası içine yerleştirilmiş bir enediol grubu olan bir dibazik asittir (Pehlivan, 2017). Suda eriyen bir vitamin olduğu için vücutta depolanmaz (Aslan, 2018). Hayvanlarda vitamin C biyosentezi glukuronik asit metabolik yol ile olmaktadır. Glukuronik asit metabolik yolu da detoksifikasyon süreçleri için önemli bir yoldur (Pehlivan, 2017). Vitamin C, insan, maymun, kobay ve bazı kuş ve balıklarda L-glunolakton oksidaz enzimi (laktonaz) bulunmadığı

için bu canlılarda sentez yapılamaz (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Büyüme ve gelişme için gereklidir. Karnitin biyosentezi, kollajenin post-translasyonel hidroksilasyonunda, nörotransmitter dopaminin norepinefrine dönüşmesinde ve tirozin metabolizmasında görev alan birçok enzimler için esansiyel kofaktördür. Aynı zamanda enfeksiyonlara karşı korunmada ve demir emilimine yardımcı olan bir antioksidandır (Pehlivan, 2017). Vitamin C, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmak için lipid radikaline bir elektron vererek, askorbat radikaline dönüşür. Askorbat radikal çiftleri, bir askorbat molekülü ve bir dehidroaskorbat molekülü üretmek üzere hızla reaksiyona girerler. Dehidroaskorbat hiçbir antioksidan kapasiteye sahip değildir. Bu nedenle, dehidroaskorbat iki elektron ilavesiyle tekrar askorbata dönüştürülür. Bu aşama oksidoredüktazlar tarafından gerçekleştirilir (Nimse ve Pal, 2015). Otoksidasyon, radyasyon, bazı oksidaz dehidrogenaz ve peroksidazların aktiviteleri sonucu; hidroksil, hipoklorit, peroksil, alkoksi, süperoksit, hidrojen peroksit ve singlet oksijeni bulunduran serbest radikaller oluşur. Vitamin C, peroksidasyonu başlatmadan önce sulu aşamada bu radikalleri elimine ederek lipid peroksidasyon hasarına karşı biyomembranları korur (Akkuş, 1995). Ayrıca fagositik granüllerin oluşturdukları oksijen radikallerinde emilime olmalarında etkilidirler. Oluşan radikaller emilime olmadıklarında, lipitlere, enzimlere, proteinlere ve DNA'ya tutunarak patolojik bozuklukları ve kanseri oluştururlar (McDowell, 2000). Ayrıca, vitamin C, vitamin E'nin rejenerasyonunda etkilidir. Bir antioksidan olarak tokoferoksil radikalinin α -tokoferole indirgenmesini sağlamaktadır (McDowell, 2000; Kohen ve Nyska, 2002; Başpınar ve Kurtoğlu, 2003; Karabulut ve Gülay, 2016; Pehlivan, 2017). Vitamin C, güçlü indirgeyici özelliğe sahip olduğundan dolayı

prooksidan olarak da bilinmektedir. Fenton reaksiyonu ile ferri demiri, ferro demire indirgeyerek hidroksil radikalının oluşmasına neden olur (Başpınar ve Kurtoğlu, 2003; Karabulut ve Gülay, 2016; Pehlivan, 2017). Askorbik asidin oksidasyonu doğrudan hidrojen peroksit meydana gelebilir ve Fenton ve Haber – Weiss reaksiyonuyla; hidrojen peroksit hidroksil radikalının oluşmasına neden olur (Akkuş, 1995).

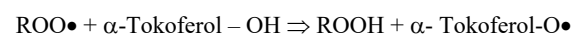
Vitamin E (Tokoferol): Vitamin E yağ, alkol ve organik çözücülerde eriyebilen, bitki orjinli, tüm canlılarda immün, dolaşım, sinir ve üreme sistemlerinin fonksiyonları için gerekli olan bir vitamindir. Isıya dayanıklıdır fakat oksidasyon ve ultraviyole ışıklara karşı dayanıklı değildirler (McDowell, 2000). Vitamin E'nin tokoferol (α , β , γ , δ) ve tokotrienol (α , β , γ , δ) formları bulunmaktadır. En biyoaktif formu α -tokoferoldür (Pekiner, 2003; Karabulut ve Gülay, 2016; Altner ve ark., 2017). Genç yeşil bitkilerde, bitkisel yağlarda; özellikle mısır yağı, vitamin E yönünden zengindir. Süt, yumurta ve karaciğerde de bu vitamin bol miktarda bulunur (McDowell, 2000).

Araşidonik asit metabolizması sırasında oluşan reaktif oksijen, fagositoz olayında ve patojenlerin tutulup öldürülmesinde işe yarar. Bu fagositoz olayı sırasında oluşan peroksidlerin α -tokoferol ile olumsuz mekanizması durdurulur ve hücrel savunmanın devamlılığı sağlanır (Burton ve Ingold, 1981). Vitamin E'nin antikanserojenik etkisi vardır; prostat, kolon, akciğer ve göğüs kanserlerinin büyümesini önler, kardiyovasküler hastalıklar, artrit ve nörolojik bozukluklara karşı koruyucu özelliğe sahiptir (Altner ve ark., 2017). Özellikle de karsinogenlerin indüklediği DNA hasarına bağlı biyolojik aktiviteyi inhibe eder (Burton ve Ingold, 1981). İmmün sistem üzerine de; yardımcı T hücre

sayılarını ve aktivitelerini artırarak etki eder. Ayrıca B lenfositleri uyararak Ig sentezini hızlandırır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000). Vitamin E elektron transport zincirinde sitokrom b ve c yapısında bulunmaktadır. Bununla birlikte vitaminin uzun zincirli doymamış yağ asitleri sentezi ve nükleik asit metabolizmasında da etkili olduğu bilinmektedir (Karagül ve ark., 2000).

Hücrel metabolizma süresince çeşitli metabolitler oluşturulur ve bunlar canlı hücrelere zarar verebilirler. Bu metabolitler, süperoksit anyon (O_2^-), hidroksil radikal [OH], hidrojen peroksit (H_2O_2) ve bazı serbest radikallerdir. Bu oksijen metabolitleri, hücre membranı ve organellerin membranındaki fosfolipitlerin çoklu doymamış yağ asitleri üzerine etki eder ve peroksidasyonla hidroperoksitlere çevirirler. Hidroperoksitlerde parçalanırken daha fazla serbest radikal açığa çıkar. Bütün bu olaylar hücre membranındaki harabiyeti artırır. Bu da hücrelerin ölmesine kadar gidebilen değişikliklere neden olur (Akkuş, 1995). Tokoferoller olarak bilinen vitamin E'nin başlıca görevi, hücre membranlarındaki fosfolipitlerde bulunan doymamış yağ asitlerini zincir kırıcı olarak peroksidasyondan korumaktır (Pekiner, 2003; Nimse ve Pal, 2015; Altner ve ark., 2017). Bir antioksidan olarak; lipit peroksidasyon zincirini durdurma ve lipit peroksidasyon zinciri reaksiyonlarını sonlandırma işlevini yerine getirir (Nimse ve Pal, 2015).

Alfa-tokoferol'ün aktif kısmı, fenolik hidroksil grubu içeren aromatik halkasıdır. Bu halkada bulunan hidrojeni, peroksidasyona uğramış çoklu doymamış yağ asitindeki peroksid radikallerine vererek zincir reaksiyonlarını kırarak antioksidan etkilerini gösterirler (Akkuş, 1995; Karagül ve ark., 2000, Altner ve ark., 2017).



Oluşan tokoferoksil radikali zayıf bir reaktiviteye sahip olduğu için yağ asidi yan zincirine saldırmaz, böylece zincir reaksiyonu durdurulmuş olur. Tokoferoksil radikali vitamin C veya glutasyon ile yeniden indirgenebilmektedir (Akkuş, 1995); ya da tokoferoksil radikali başka bir serbest radikalle tepkimeye girerek serbest olmayan radikal ürün ortaya çıkabilmektedir. Membranların içinde bulunan doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesini önleyerek, burada oluşabilecek yıkımlanmaya engel olur. Oksidasyon sırasında oluşan süperoksit, peroksit ve diğer radikaller, membran enzimleri olan sitokrom P 450 oksidaz ve ksantin oksidaz ile katalizlenir. Diğer proteinlerle serbest radikalleri oluştururlar. Oluşan bu serbest radikaller mitokondriyel, mikrozomal, hücre membran fosfolipidlerinin doymamış yağ asitlerini oksidasyona uğratarak bozuklukların oluşmasını sağlarlar. Vitamin, hidrojen protonlarıyla serbest radikalleri doyurarak, etkilerini azaltır. Böylece otooksidasyonu başlatan bu reaksiyonu başında durdurur (Başpınar ve Kurtoğlu, 2003).

AĞIR METAL TOKSİSİTESİ

Metaller ağız, solunum ve deri yolu ile organizmaya alındıktan sonra birçoğu kendiliğinden vücuttan atılamazlar. Bu sebeple zamanla birikim yaparak ciddi hastalıklara neden olurlar. Ko-faktör olarak görev yapanlar, vitamin ve hormonların yapısına katılanlar; yaşamsal metallerdir (Fe, Cu, Zn, Ni, Se) ve bunlar ancak belirli bir derişimden (1-10 ppm: part per million/ milyonda bir) sonra toksik etki gösterirler. Yaşamsal olmayan metaller (Hg, Cd, Pb) ise alındıkları derişimden itibaren toksiktirler. Civa ve Cd 0,001-0,1 ppm gibi derişimlerde dahi toksik etki gösterebilmektedirler (Jarup, 2003; Özbolat ve Tuli, 2016).

Ağır metallerin organizmada meydana getirdikleri toksisitenin ana sebebi, hücre içi

metabolik olaylarda oluşturdukları bozukluklardır. Bunlar; DNA hasarı, serbest radikallerinin üremesiyle oksidatif stresin artışına bağlı oksidatif protein yıkımı, mitokondri hasarı ve apoptozis'dir. Ayrıca otoimmün hastalıklar (ülseratif kolit, romatizma gibi) ve nörolojik hastalıkların oluşmasından da (depresyon, migren, Alzheimer gibi) sorumludurlar (Özbolat ve Tuli, 2016).

Arsenik (As): Arsenik doğal olarak oluşan bir elementtir. Organik formları inorganik formuna göre daha az toksiktir. İnorganik As yeraltı ve yüzey sularında, pirinç ve tahıl gibi besinlerde bulunmaktadır. Bulaşma başlıca içme suları ile olmakta, besinde en önemli kaynak olarak düşünülmektedir (Hardej ve Trombetta, 2004). Arsenik tarımda ilaç olarak, hayvanlarda ve kanatlılarda pestisidler, veteriner ilaçları, herbisidler, rodentisidler yem katkı maddesi ve büyüme teşvikçisi olarak kullanılmaktaydı (Choong ve ark., 2007).

Arseniğin toksisitesi kimyasal formuna ve maruz kalma süresinde oksidasyon durumuna bağlıdır. Fiziksel durum (gaz, solüsyon, toz partiküllerin büyüklüğü), hücreler içerisinde emilim oranı, eliminasyon oranı, kimyasal bileşiklerin kaynağı toksik sonucu belirlemektedir. Arsenik zehirlenmesinin kaynağı anahtar enzim sistemlerinin inaktivasyonu ile bağlantılıdır. İnorganik As (V) enzimlerin anahtar bölgesi ile direkt olarak reaksiyona girmez. Toksik etkisi başlamadan önce As (III)'e indirgenir. Üç değerli As'e -SH ve -OH gruplarının bağlanması enzim aktivitesine engel olur (Hardej ve Trombetta, 2004). Kronik olarak As'e maruz kalanlarda, özellikle akciğer, karaciğer, mesane, böbrek ve kolon kanseri olmak üzere kanser risklerinin arttığı bilinmektedir (Valko ve ark., 2005; Singh ve ark., 2015).

Arsenik vücutta serbest radikal üretiminin hızlanması ve bunun sonucu oluşan oksidatif strese neden olmaktadır. Arsenikle oluşan oksidatif stresin, süperoksit ve hidrojen peroksit üretimi yoluyla DNA hasarına neden olduğu belirlenmiştir, aynı zamanda NB4 hücrelerinde hidrojen peroksinin oluşmasıyla apoptozis gözlemlendiği bilinmektedir (Valko ve ark., 2005). Arseniğin As (III) ve As (V) olmak üzere 2 tane oksidasyon durumu mevcuttur. Dimetilarsin (üç değerli As) penta metil As'ın (5 değerli As) indirgenmesiyle oluşmaktadır. Dimetilarsin moleküler oksijen ile reaksiyona girerek dimetilarsenik radikali ve süperoksit anyonları oluşmaktadır (Flora ve ark., 2008).

Arsenik ayrıca mitokondriyadaki hücre solunum üzerinde doğrudan toksik etkilere sahiptir. Hücre solunum üzerindeki bu zehirli etki, As, mitokondriyumdaki lipoik aside bağlandığından ve piruvat dehidrogenazı inhibe ettiği için oluşmaktadır. Ortaya çıkan mitokondriyal oksidatif hasarın ayrışması, As kaynaklı karsinogenez için başka bir mekanizma olan gen ekspresyonu kalıplarını değiştirmede önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif fosforilasyonun ayrılması, hücre solunumunda azalma ve sonuç olarak serbest radikal üretiminde artış, hepatotoksisite ve porfirinüriye neden olur. Arsenik toksisite semptomları akut maruz kalma ile daha sık görülmekle birlikte düşük dozlu kronik maruz kalma ile de görülür (Patric, 2003).

Vitamin C ve E'nin As toksisitesinden kaynaklanan lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresi azalttığı belirlenmiştir (Kannan ve Flora, 2004). Mohanta ve ark. (2015), rasyonlarına 60 mg/kg As ilave edilen oğlaklarda humoral immün cevabın, hücre bağışıklık, çinko retensiyonu ve emilimi zıt olarak etkilediğini, buna karşın yeme 250 IU vitamin E ilavesinin bu olumsuzlukları düzelttiğini vurgulamışlardır. Roy ve Roy (2017), 45 gün

boyunca oral olarak 5 mg/kg sodyum arsenit (NaAsO₂) verilen keçilerde eritrositlerde, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında MDA seviyelerinin ve SOD ile CAT aktivitesinin arttığını, çalışmanın sonuna kadar haftada bir kez kas içi Repronol (Tokoferol 50 mg ve selenyum 1,5 mg) uygulamasının As'in toksik etkilerini düzelttiğini belirtmişlerdir. Ali ve ark. (2008), farelerde As (0,25-0,0050g/100ml)'in serum glikoz seviyelerini arttırdığını ve vitamin C (250mg) ilavesinin ise artan glikoz seviyesini azalttığını bildirmişlerdir. Vitamin C'nin As'in neden olduğu hastalıkları önlediğini vurgulamışlardır. Sayed ve ark. (2015)'da 4 mg/kg sodyum arsenite maruz kalan ratlarda oluşan toksisiteyi 200 mg/kg vitamin E'nin azalttığını ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada içme suyuna 60 gün boyunca 4 mg/L arsenik trioksit ilave edilen ratların böbreklerinde 8-OHdG ekspresyonunun yoğun olduğu, gavajla 1 haftada 2 kez vitamin C (45 mg/kg) verilen gruplarda 8-OHdG ekspresyonunun zayıf olduğu belirlenmiştir (Li ve ark., 2009).

Bakır (Cu): Bakır canlı sisteminde hücre metabolizması ve aktivitesi için gerekli bir elementtir (Valko ve ark. 2005). Bu element, vücut fonksiyonları için önemli olan, sitokrom C oksidaz, tirozinaz ve lizil oksidaz gibi önemli enzimlerin yapısında yer alır (Kalaycıoğlu ve ark., 2000; Karagül ve ark., 2000; Sözbilir ve Bayşu, 2008). Memelilerde Cu'nun en önemli görevi eritropoezdeki aracılığıdır (Sözbilir ve Bayşu, 2008). Bunların yanı sıra enerji üretiminde, konnektif doku oluşumunda, merkezi sinir sisteminin çalışmasında ve myelin oluşumunda önemli rol oynar. Oksido-redüksiyon olaylarında görev alan Cu çoğu metalloenzimlerin integral komponentidir (Kalaycıoğlu ve ark., 2000; Karagül ve ark., 2000; Valko ve ark., 2005; Sözbilir ve Bayşu, 2008). Karaciğer, Cu metabolizmasının en önemli

organıdır. Vücuda alınan Cu ince bağırsakta emildikten sonra, karaciğerde depolanır, dolaşımda plazmaya salınır ve daha sonra safra ile atılır (Valko ve ark., 2005).

Plazmada Cu'nun yükselmesi çoğunlukla artmış sentez ve karaciğer tarafından serüloplazminin serbest bırakılmasından kaynaklanır (Milne, 1989). Bakırın vücuttan atılımı çok yavaştır; bu sebeple karaciğerde birikme olasılığı daha yüksek olduğundan düşük dozda Cu'nun uzun süre alımı kronik toksisite riskini doğurabilir (Winge ve Mehra, 1990). Bakır makine, taşımacılık, silah ve mücevher yapımı gibi pek çok alanda kullanılmaktadır. Çöplerle, orman yangınları, demir çelik imalatıyla havaya karışmaktadır (Yiğit ve Kabakçı, 2018). Bakır toksisitesi insanlarda; Wilson hastalığı, Hindistan tipi çocukluk çağı sirozu gibi bozukluklara neden olur. Kronik dozlama sonucu aynı zamanda merkezi sinir sistemi etkileri ve hemolitik anemi de şekillenir (Hardej ve Trombetta, 2004).

Bakırın serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bakır metali H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ den OH⁻ radikalinin oluşumunu katalizler ve oksidatif hasarın oluşmasına neden olur. Cu^{+1} ve Cu^{+2} iyonları oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında rol oynar. Vitamin C ve GSH gibi biyolojik indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{+2} iyonları Cu^{+1} 'e indirgenir. Bu indirgenme Fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksitin yapısının bozularak hidroksil radikalinin oluşmasıyla şekillenir (Valko ve ark., 2005). Yapılan çalışmalarda Cu toksisitesinin kanda (Toplan ve ark., 2003) ve dokuda (Rana ve Verna, 1997) MDA seviyelerini artırdığı, antioksidan enzimlerini ise azalttığı ileri sürülmüştür. Oral olarak 500 mg/kg alan ratlarda serum ve karaciğer dokusunda MDA konsantrasyonunun arttığı, SOD ve GPx aktivitesinin azaldığı vurgulanmıştır (Zhang ve ark., 2000). Bakırın neden

olduğu oksidatif hasarı β -karoten, α -lipoik asit ve polifenollerin azalttığı bildirilmiştir (Çınar ve Şahin, 2018). Ajuwon ve Idowu (2010), Cu (250 mg $CuSO_4$ / kg)'a maruz kalan broylerlerde vitamin C (100mg/kg) takviyesinin Cu toksisitesi ile indüklenen lipid peroksidasyonunu kısmen önlediğini vurgulamışlardır. Broylerlerde Cu (300 mg/kg diyet)'nin oksidatif strese neden olduğu, vitamin C (250 mg/kg diyet) ve vitamin E (250 mg/kg)'nin birlikte verilmesiyle lipid peroksidasyonun azaldığı ve Cu'nun zararlı etkilerinin hafiflediği hepatik enzimlerin analizleriyle gösterilmiştir (Çınar ve ark., 2014).

Civa (Hg): Civa özellikle balık ve deniz ürünlerinin tüketilmesiyle vücuda girerek sağlık problemlerine neden olan toksik bir ağır metaldir (Çınar ve Şahin, 2018). Civa bileşiklerinin emilimi sindirim, solunum ve deri yolu ile olabilir. Atlımı ise idrar ve gaitaydır (Kaya ve Akar, 2014). Vücutta karaciğer, böbrek, beyin, tiroid, akciğer, miyokard, kaslar, pankreas ve testiste birikerek bu dokuların fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (Bernhoft, 2012). Civa tarımda, farmakolojide ve sanayide kullanılan en yaygın ağır metallerden biridir (Kaya ve Akar, 2014). Civanın elementel Hg, inorganik Hg (I) (II) ve organik Hg olmak üzere 3 kimyasal formu vardır. İnsanlar ve hayvanlar çevrede Hg'nin tüm kimyasal formu ile karşı karşıya gelmektedirler. Tüm bu Hg bileşikleri nörotoksik, nefrotoksik, gastrointestinal toksisite ve hemorajiye neden olmaktadır (Valko ve ark., 2005). Elementel civa ve metabolitleri; proteinleri denatüre eder, enzimleri inhibe eder, nörotransmitterlerin serbest bırakılmasına neden olur (Hardej ve Trombetta, 2004; Bernhoft, 2012). Civalı bileşikler oksidatif doku hasarına neden olan, süperoksit ve hidrojen peroksitler gibi birçok reaktif oksijen türünün üretimini artırır (Sevcikova ve ark.,

2011). Civa karaciğer hücrelerinde apoptozis ve DNA hasarını artırmaktadır (Wang ve ark., 2007). Ratlarda 52,5 ve 26,25 mg/kg civa klorit'in AST ve ALT aktivitelerini artırdığı ve 5 mg/kg vitamin C'nin biyokimyasal parametreleri düzeltici etkileri olduğu ifade edilmiştir (Ibegbu ve ark., 2014). Ismail ve ark. (2014), yemlerine 1 g/kg HgCl₂ ilave edilen ratlarda serumda AST aktivitesinde ve üre düzeyinde artma gözlemlenmiş, %5 askorbik asit ilavesinin bu parametreleri kısmen düzelttiğini belirlemiştir. Lipid parametrelerinin uygulamalardan etkilenmediğini de ifade etmişlerdir. Civa klorür gibi ağır metal bileşiklerden dolayı oluşan çevresel kontaminasyondan dolayı farelerde üreme dokuları üzerinde yüksekçe toksik etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Sharma ve Bhattacharya, 2010). Sharma ve Bhattacharya (2010), 0,5 ml/gün/0,5 ppm sulu HgCl₂'a maruz kalan farelerde testis dokusunda, semineferous tubullerde anormal konfigürasyonlar, primer ve sekonder spermatositlerde deformasyon, leydig ve sertoli hücrelerde hipertrofi ve vakuolizasyonlar gözlemlenmişlerdir. 200 mg/kg vitamin C ve E'nin histolojik değişiklikleri düzelttiğini bildirmişlerdir. Testiküler dokuda vitamin C uygulamasının vitamin E'den daha çok etkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Patil ve Rao (1999), Hg ve Cd intoksikasyonundan dolayı karaciğer ve diğer dokularda oluşan oksidatif stresi vitamin E'nin inhibe ettiğini vurgulamışlardır. Ramlingan ve ark. (2003) 0,5 ve 1 mg/kg/CA. Civa kloride maruz kalan ratlarda FSH, LH ve testosteron hormon seviyelerinin azaldığını ifade etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada 1 mg/kg HgCl'e maruz kalan ratlarda akciğer dokusunda MDA'nın arttığını ve SOD, CAT, GPx ve glutasyon S transferaz (GST) aktivitelerinin azaldığını, akciğerde histolojik değişiklikler meydana geldiğini vurgulanmıştır. Akciğer MDA seviyesinin yükselmesi, civa klorürün

hücre zarı üzerindeki olumsuz etkisine bağlı olabilmektedir. Oral olarak 100 mg/kg vitamin E verilen ratlarda olumsuz etkilerin düzeldiği belirlenmiştir (Çelikoğlu ve ark., 2015). Civa klorür (2,2; 4,4 ve 8,8 µmol/kg, deri altı)'e karşı likopenin (40 mg/kg, oral) hepatoprotektif etkisi olduğu, reaktif oksijen türlerini baskıladığı, karaciğerde MDA düzeylerini azalttığı, GPx ve SOD aktiviteleri üzerinde koruyucu etkileri olduğu belirlenmiştir (Hedayati ve ark., 2019).

Kadmiyum (Cd): Kadmiyum canlılarda oldukça zararlı olup, hemen hemen her doku için toksik etkileri olan bir metaldir (Yiğit ve Kabakçı, 2018). Şehirleşme ve endüstriye dayalı olarak oluşan atıklarla yüzey sularına ve toprağa karışan Cd, çevresel ve endüstriyel kirlenmeye haline gelir (Patrick, 2003; Alim ve Yarsan, 2019). Kadmiyum kömür ve atık yakma, metal içeren ürünlerin atılması ve fosfat gübrelerinin kullanılması ile çevreye girer. Aynı zamanda sigara içmek, yem tüketimi, içme suları ve kazara toprak yutma ile de Cd'a maruz kalınmaktadır (Hardej ve Trombetta, 2004). Bu durum, su ve toprak ile temas halindeki gıdalardan Cd'un alınmasıyla insan ve hayvanların çeşitli dokularında toksik etki göstererek pek çok hastalığa neden olur. Üreme ve böbrek bozukluklarına, hepatik toksisiteye, osteomalasi, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu (Patrick, 2003; Hooser, 2007), ayrıca protein, enzim, karbonhidrat ve nükleik asit metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (Çınar, 2003).

Kadmiyumun vücutta birikimi belirgin bir şekilde böbrek ve karaciğer de olmaktadır (Hardej ve Trombetta, 2004). Kadmiyum hepatoksisitesi Cd'un kritik moleküller üzerindeki sülfidril gruplarına bağlanmasını, tiyol gruplarının inaktivasyonunu, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyonu ve

genotoksik etkileri kapsamaktadır (Rikans ve Yamano, 2000).

Kadmiyum, yarı-ubikininlerin birikmesine yol açan mitokondriyal elektron-transfer zincir reaksiyonunu engellediğinden, kararsız yarı ubikininler bir elektronu moleküler oksijene transfer ederek superoksit oluştururlar ve mitokondriyumda Cd kaynaklı ROT üretimi için olası bir mekanizma sağlarlar (Wang ve ark., 2004). Kadmiyumun oksidatif strese yol açan serbest radikallerin temizleyicilerini ve SOD, CAT ve GPx enzimleri gibi bazı antioksidan sistemleri doğrudan etkileyebileceği, zayıflatabileceği de ileri sürülmüştür (Nair ve ark. 2013). Vitamin C'nin renal ve hepatik Cd'un toksik etkisinin azaltılmasında etkili faktör olduğu bildirilmiştir (Fox ve ark., 1980). Tandon ve ark. (1992) ile Kim ve ark. (2003), sıçanlarda karaciğer, böbrek ve kandaki Cd birikiminin vitamin E desteği ile azaldığını ifade etmişlerdir. Nemmiche ve ark. (2007), erkek albino Wistar sıçanlarda (1 aylık Cd'a maruz kaldıktan (2 mg CdCl₂/kg vücut ağırlığı/gün, İV) sonra serum AST ve ALT aktivitelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişler, bu değerlerin 100 mg / kg / vücut ağırlığı / gün vitamin E verilmesiyle azaldığını bildirmişlerdir. Grosicki (2004), ratlarda içme suyuna 1,5 mg/l vitamin C ilavesinin diyetle 10 mg/kg Cd alan ratların testis, böbrek, karaciğer ve kaslarında artan Cd içeriğini azalttığını ifade etmişlerdir. Beytut ve ark. (2003), Cd verilen tavşanlarda oluşan oksidatif stresin vitamin E'nin azalttığını belirtmişlerdir. Çınar ve ark. (2011), broylerde rasyonlarına 60 mg/kg Cd ilavesinin karaciğer ve böbreklerde Cd birikimine neden olduğunu, plazma Cd seviyelerini de artırdığını bildirmişlerdir. Rasyona 400 mg/kg vitamin C ve 250 mg/kg vitamin E ilavesiyle performans ve doku değişiklikleri, vitamin C ile plazma, karaciğer ve

böbrekte daha az Cd birikmesi gözlemlenmiştir. Vitamin C'nin broylerde Cd zehirlenmesine karşı vitamin E'den daha etkili olduğu öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada; Cd'un MDA artışına ve antioksidan enzimlerin azalmasına neden olduğunu, orta derecede rejeneratif anemi (düşük hemoglobinemi, eritrosit sayısı ve ortalama korpusküler volümün artışı ile ilişkili hematokrit) oluştuğunu, vitamin C veya E ilavesinin lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azalttığını, ancak antioksidan enzim CAT ve GPx aktivitelerinin ve vitamin E konsantrasyonları, sadece vitamin E takviyesi ile önemli ölçüde düzeldiği ifade edilmiştir. Bu sonuçlar vitamin C ve E'nin Cd'un kısmen oksidatif etkilerini hafiflettiğini ve vitamin E'nin daha güçlü antioksidan etkileri sergilediğini, buna karşın vitamin C'nin aneminin düzeltilmesinde daha etkili olduğunu açıkça göstermiştir (Çınar ve ark., 2010). Rasyona vitamin C ve vitamin E tek başına veya kombinasyon halinde ilave edildiği zaman Cd alan broylerin plazmasında hepatik enzimlerin sızıntısını önleyerek enzim aktivitelerinde meydana gelen değişimleri azalttığı ve hücre membranları üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Prabu ve ark., 2011). Başka bir çalışmada diyetle vitamin C takviyesi Cd ile indüklenen lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltmış, plazma MDA' sındaki önemli düşüş ile kanıtlanmıştır (Gupta ve ark., 2003; Erdoğan ve ark., 2005). Kadmiyumun neden olduğu renal toksisite ve oksidatif strese karşı likopenin güçlü bir antioksidan olduğu ortaya konmuştur. Ratlarda 20 gün boyunca oral olarak verilen 6,6 mg/kg Cd'un lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve oral olarak uygulanan 10 mg/kg likopenin plazma ve böbrekte MDA değerlerini önemli olarak azalttığı bildirilmiştir (Hedayati ve ark., 2019). Albino farelerde Cd (0,32 mg/kg, i.p. tek doz)'un neden olduğu böbrek toksisitesine karşı

likopenin (20 mg/kgi, i.p. 15 gün) etkisi araştırılmıştır. Kadmiyum uygulanan hayvanlarda serumda üre ve kreatinin değerleri artmış, böbrek dokusunda ise glikojen, kolesterol ve protein içerikleri azalmıştır. Likopen uygulaması, böbrek dokusunda Cd'un neden olduğu dejeneratif değişikliklerden kaynaklanan biyokimyasal parametre değerlerini düzeltmiştir (Sharma ve Vijaya, 2015).

Krom (Cr): Krom; kaya, toprak, volkanik gaz, duman ve hayvanlar ile bitkilerde doğal olarak bulunan bir elementtir (Valko ve ark., 2005). Krom endüstride ve tarımda kullanılmasından dolayı çevrede artan çok toksik maddelerden birisi olarak bilinmektedir. Krom kaynakları; kömür ve petrol yakma, metal fabrikasyon endüstrisi, çelik tozu, dış paslanmaz çelikler, yüzey ve zemin sularıdır (Çınar ve Şahin, 2018). Üç ve 6 değerli olmak üzere Cr'un iki formu bulunur. Üç değerli Cr'dan besin takviyesi olarak yararlanırken, 6 değerli Cr endüstride kullanılmaktadır (Dlugozsy ve ark. 2012). Altı değerli krom kaplama kaynakları, boya, tekstil imalatı, metal kaplama, paslanmaz çeliklerin imalatı ve ahşap koruma gipi pek çok endüstriyel işlemlerde kullanılır (Valko ve ark., 2005). Altı değerli kroma maruz kalan insanlarda genotoksisite, nefrotoksisite, karsinogenite ve hepatotoksite gibi etkileri olduğu belirlenmiştir (Çınar ve Şahin, 2018). Besin kaynaklı krom preparatları Cr (III) pikolanat ve Cr (III) niasindir. Yapılan çalışmalarda Cr (III) pikolanatın daha fazla oksidatif strese neden olduğu ve DNA hasarlarının olduğu vurgulanmaktadır. Cr (III) pikolanatın toksisite bulguları; böbrek yetmezliği, cilt kabarcıkları, anemi, hemoliz, doku ödemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, nöronal hücre yaralanması, antioksidan enzimlerin azalması ve DNA hasarıdır (Valko ve ark., 2005). Buzağılarda yem alımını ve

reproduktif performansı geliştirmektedir. Bunun yanında metabolik ve endokrin parametrelerde ılımlı etkileri vardır. Yüksek dozda Cr içeren diyetler mineral dengesini etkiler ve fötusun gelişmesinde pozitif etkisi vardır. DNA ve kromozomal hasarı, lenfosit seviyelerinde azalma ve hipersensitivite reaksiyonları Cr toksisitesinin önemli sistemik hedefleridir. DNA hasarı ve ROT üretimi kansere neden olur (Andleeb, 2014). İnsanlarda 6 değerli Cr'un nefrotoksisite, genotoksisite, hepatotoksisite ve karsinogeniteye neden olduğu bildirilmiştir (Çınar ve Şahin, 2018).

Hücre içerisinde Fenton-like ve Haber-Weiss reaksiyonu yolu ile Cr (VI)'un 3 değerli Cr'a indirgenmesi ile reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur. Serbest radikaller sellüler protein, lipid ve DNA hasarına neden olarak dokularda patolojik değişikliklere yol açar (Stoys ve ark., 2000; Kaspracs, 2002). Saber ve ark. (2015) ratlarda 6,25 mg/kg Cr(VI)'un böbrekte MDA düzeyini artırdığını, GSH seviyesini, CAT ve SOD aktivitelerini ise azalttığını ifade etmişlerdir. Rao ve ark. (2006), 5-10 mg/kg potasyum dikromata ($K_2Cr_2O_7$) maruz kalan yetişkin farelerin karaciğer dokusunda total askorbik asit seviyesinin, SOD, CAT aktivitelerinin azaldığı, MDA düzeylerinin arttığı, 2 mg/kg vitamin E ilavesinin bu parametreleri etkilemediğini belirtmişlerdir. Fatima ve Mahmood (2007), ratlara intraperitoneal olarak 15 mg/kg $K_2Cr_2O_7$ uygulamasının böbreklerde MDA seviyesini artırırken, 250 mg/kg vitamin C verilerek artan MDA seviyelerini azalttığı ve azalan antioksidan enzim aktivitelerini ise artırdığını ifade etmişlerdir. Arreola-Mendoza ve ark. (2006) ratlarda potasyum dikromatın (15 mg/kg deri altı, tek doz) neden olduğu böbrek hasarına karşı α -tokoferolün (125 mg/kg oral/14 gün) koruyucu etkisinin olduğunu vurgulamışlardır.

Kurşun (Pb): Kurşun, biyolojik sistemin hemen hemen tüm fazında belirlenen çevresel ve endüstriyel bir kirleticidir. Fazla kullanımı hava, toz ve toprağın lokal ve global kontaminasyonuna neden olur. Kurşun, akümülatör üretiminde ve elektrik kablolarının kılıfında kullanılmaktadır. Aynı zamanda boya, macun ve seramik pigmentleri olarak da kullanılmaktadır. Kurşun toksisitesi vücudun tüm organ ve sistemlerini etkilemektedir (Hardej ve Trambetta, 2004). Hayvanlarda Pb zehirlenmesi, endüstriyel, yem ve toprak kirliliklerinden ve tarımsal uygulamalardan kaynaklanabilir (Çınar ve Şahin, 2018). Fazla alınan bu metal immünolojik (Yiğit ve Kabakçı, 2018), hepatik ve üreme (Hardej ve Trombetta, 2004) bozukluklarına neden olmaktadır. Kurşun karaciğer hücrelerinde siroza ve lenfosit infiltrasyonuna neden olduğu bilinmektedir (Sipos ve ark., 2003). Solunum yoluyla Pb ihtiva eden aerosollerin ve kontamine besin maddelerinin alınması sonucu meydana gelen serbest radikaller, hücre membranının yapısını bozarak hücre hasarının oluşmasına neden olur (Yiğit ve Kabakçı, 2018). Kurşun memeli hücresinde var olan prooksidan/antioksidan dengesini bozarak kurşun zehirlenmesinin patogenezi katkıda bulunur. İn vivo ve in vitro çalışmalarda Pb muamelesinden sonra ROT'un üretimini arttırdığı gözlenmiştir. Kurşunun indüklediği oksidatif stres için mekanizmalar DNA, hücrelerin antioksidan sistemleri ve membran üzerindeki etkilerini içermektedir. Hücre membranında bulunan yağ asitlerinin çift bağlarına bitişik olan C atomu üzerinde C-H bağları zayıflar ve kolayca H ayrılır. Ayrıca Pb'nin indüklediği membran oksidatif hasarda membranın yağ asit bileşiminde değişiklikler üzerinde etkilidir. &-aminolevulinik asit dehidraz (ALAD) Pb'nin toksik etkisine çok duyarlıdır. &-aminolevulinik asitin birikimi ROS'un üretimine ve oksidatif strese neden

olmaktadır. ALA'nın son oksidasyon ürünü 4,5-dioxoalerik asit hem nükleosit hem de izole DNA içerisinde guanin bazının parçalarının etkili alkilleyici ajanı olarak bulunmuştur (Valko ve ark., 2005). Düşükten yüksek doza Pb'a maruz kalma akciğer, kan damarları, testis, sperm, karaciğer ve beyin olmak üzere çeşitli dokularda oksidatif strese neden olmaktadır. Çoğu araştırmacılar Pb toksisitesine engel olmak için yararlı antioksidanları araştırmalarına rağmen, bozulmuş prooksidan/antioksidan oranı tekrar dengeleme yolunda etkili antioksidan besinlerin mekanizmaları tam olarak açık değildir. Vitamin E ve diğer antioksidanlar arasındaki etkileşiminin Pb toksisitesine karşı daha verimli etkileri vardır (Hsu ve Guo, 2002). Vitamin E yalnız ya da CaNa₂EDTA ile şelatasyonu sonucu ratların beyin ve karaciğerinde Pb'nin neden olduğu lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Patra ve ark., 2001).

Kurşun toksisitesi sonucunda rat sperminde oluşan reaktif oksijen türleri vitamin C ve vitamin E yoluyla önlenmiştir (Hsu ve ark., 1998). Yine Pb'nin testisler üzerinde sitotoksik etkisi olduğu ve vitamin E ve vitamin C'nin kombine olarak uygulanmasıyla bu etkinin baskılandığı bildirilmiştir. Hem vitamin C hem de vitamin E'nin çeşitli kirleticilerin neden olduğu oksidatif strese azalttığı ileri sürülmüştür (Mishra ve Acharya, 2004). Üç ay boyunca içme suyu ile %2 lik kurşun asetat verilen ratlarda kanda AST, ALT, ALP aktiviteleri, kolesterol, trigliserid, LDL seviyelerinin arttığı, GSH seviyesinin ise azaldığı belirlenmiştir. Ancak, 100'er mg/kg vitamin C ya da vitamin E'nin oral verilmesi bu parametreleri azalttığı görülmüştür. Vitamin C ve E kombinasyonlarının Pb'ye karşı lipid hidroperoksit düzeylerini azalttığı ve GSH seviyelerini düzelttiği ve vitamin C ya da vitamin E'nin ayrı ayrı verilmesi ile karşılaştırılırsa kombine dozlarının daha koruyucu olduğu

belirlenmiştir. Sonuç olarak kurşunun neden olduğu lipid peroksidasyondan karaciğeri koruyan vitamin C ve vitamin E arasında sinerjistik antioksidatif etkisi olduğu ve dengeli miktarlarda kombine şekilde antioksidanların uygulanabileceği kanaatine varılmıştır (Bashandy, 2006). Banu ve Sharma (2005), Pb'nin neden olduğu organ toksisitesine karşı vitamin C ve E'nin koruyucu rolünün olduğunu ortaya koymuşlardır.

Nikel (Ni): Nikel birçok tür için esansiyel bir elementtir. Akciğer, böbrek ve bazı hormon üreten dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Samal ve Mishra, 2011). Vücuda inhalasyon, yutma ve deriden emilim yoluyla girmektedir (Valko ve ark. 2005). Hücreler içerisinde Ni membran özelliklerini değiştirir. Oksidasyon/redüksiyon sistemlerini etkiler. Kromozomlar ve iyon kanalları gibi hücre yapılar için büyük affinitesi vardır. Bu element immün sistemin uygun işleyişi için de önemlidir. Hayvanlarda Ni toksisitesinde embriyo-toksik, teratojenik ve kanserojenik etkiler görülmektedir (Smal ve Mishra, 2011). Nikel aynı zamanda önemli bir metal kirleticidir, çünkü dünyanın farklı bölgelerdeki topraklarda konsantrasyonu hızla artmaktadır (Ahmad ve ark., 2009).

Nikel hematotoksik, immünotoksik, nörotoksik, genotoksik, pulmoner toksik, nefrotoksik, hepatotoksik ve kanserojen bir maddedir. Nikel maruziyeti, hem insanlarda hem de hayvanlarda çeşitli dokularda serbest radikallerin oluşumuna neden olur; bu, DNA bazlarında çeşitli modifikasyonlara, lipid peroksidasyonuna, kalsiyum ve sülfidril homeostazisinin değiştirilmesine yol açar. Nikel toksisitesinin birincil yolu, glutatyonun tükenmesi ve proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanmasıdır. Nikel homeostazı, sinyal yollarının Ni kaynaklı aktivasyonu, enzimatik ve enzimatik

olmayan antioksidanların Ni toksisitesi ve kanserojenliğe karşı koruyucu rolü de tartışılmaktadır (Das ve ark., 2008). Dahdough ve ark. (2013), rasyonlarına 4 hafta boyunca diyetlerine 2,7 g/kg NiSO₄.6H₂O/kg katılan farelerde oluşan oksidatif hepatotoksisiteye karşı vitamin E (1g/kg rasyona) ve C (1 g/L içme suyu)'nin etkisini araştırmışlardır. Nikel verilen grupta ALT, AST, ALP ve LDH aktivitelerinin arttığı, total protein, albümin düzeylerinin, CAT, GPx ve GR aktivitelerinin, total sülfidril grupları ve GSH seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir. Vitamin C ve vitamin E birlikte verilen grupta ayrı ayrı verilen gruplara göre histopatolojik ve biyokimyasal değişiklikleri önemli düzeyde düzelttiğini vurgulamışlardır. Kadi ve Dohdauh (2016), akut Ni toksisitesi oluşturulan farelerde vitamin C'nin koruyucu etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla farelere 7 gün boyunca oral olarak vitamin C verilmiştir. Sekizinci gün 3,5 ve 10 mg/kg intraperitoneal olarak farelere nikel klorit enjekte edilmiştir. Nikel enjeksiyonundan 24 saat sonra hayvanlar öldürülmüştür. Nikel enjekte edilen grupta farelerde serum kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. Böbrek dokusunda inflamatuvar hücrelerde infiltrasyon ve nekrotik epitel hücrelerine rastlanmıştır. Vitamin C (16,6 mg/kg) verilen hayvanlarda renal fonksiyonları ve doku hasarını düzelttiği gözlenmiştir. Bu nedenle vitamin C'nin Ni toksisitesine karşı koruyucu etkisi olduğu kanaatine varılmıştır.

Sonuç olarak; metaller ağız, solunum ve deri yolu ile organizmaya alındıktan sonra birçoğu kendiliğinden vücuttan atılamazlar. Bu sebeple çeşitli dokularda birikim yaparak insan ve hayvanlarda ciddi sağlık problemlerine neden olurlar. Ağır metallerin organizmada meydana getirdikleri toksisitenin ana sebebi, hücre içi metabolik olaylarda oluşturdukları bozukluklardır. Bunlardan birisi serbest

radikallerinin üremesiyle oluşan oksidatif streştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda insan ve hayvanlarda metal toksisitesinden kaynaklanan oksidatif stresi önlemek için farklı antioksidanlar denenmiştir. Oksidan-antioksidan dengeyi korumada etkili olan bu antioksidanlar arasında antioksidan vitaminler yer almaktadır. Antioksidan vitaminler oksidatif strese karşı normal konsantrasyonlarda kullanılmalıdır. Vitamin A ve C'nin bazı koşullarda ve konsantrasyonlarda prooksidan olarak işlev yaptığı bilinmektedir. Gıdalarla alınan antioksidan vitaminlerden özellikle vitamin C ve vitamin E'nin metal toksisitesine karşı tedavi edici/koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında vitamin C ve vitamin E arasında sinerjistik antioksidatif etki olduğu, ağır metal toksikasyonlarının sebep olduğu oksidatif strese karşı tek başına uygulanmasında bile etkili olan bu vitaminlerin dengeli miktarlarda kombine kullanımında daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Ahmad, K., Khan, Z.I., Ashraf, M., Valeem, E.E., Shah, Z.A., & Mcdowell, L.R. (2009). Determination of forage concentrations of lead, nickel and chromium in relation to the requirements of grazing ruminants in the salt range. *Pakistan Journal of Botany*, 41, 61-65.

Ajuwon, O.R., & Idowu, M.O. (2010). Vitamin C attenuates copper-induced oxidative damage in broiler chickens. *African Journal of Biotechnology*, 44, 7525-7530.

Akkuş, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimosza Yayınları, Konya. s.1-73.

Ali, M.E., Salam, M.A., Saifuzzaman, M., & Sarder, M.M. (2008). Effects of folic acid and vitamin C on arsenic induced mice. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 3, 471-477.

Alim, E.Ç., & Yarsan, E. (2019). Böbreklere yönelik zehirli maddeler. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 10(2), 77-90.

Altner, A., Atalay, H., & Bilal, T. (2017) Bir antioksidan olarak E vitamini. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6 (3), 149-157.

Andleeb, S. (2014). A comprehensive review on chromium: toxicities and detoxification. *Punjab University Journal of Zoology*, 29, 41-62.

Arab, L., Steck-Scott, S., & Bowen, P. (2001). Participation of lycopene and beta-carotene in carcinogenesis: defenders, aggressors, or passive bystanders? *Epidemiology Review*, 23 (2), 211-230.

Arreola-Mendoza, L., Reyes, J.L., Melendez, E., Martin, D., Namorado, M.C., Sanchez, E., & Del Razo, L.M. (2006). Alpha-tocopherol protects against the renal damage caused by potassium dichromate. *Toxicology*, 218, 237-246.

Aslan, R. (2018). Vitaminler oksidan ve antioksidan dengeyi nasıl etkiliyor. *Ayrıntı Dergisi*, 6, 68, 1-5.

Bacanlı, M., Başaran, N., & Başaran, A.A. (2017). Lycopene: Is it beneficial to human health as an antioxidant? *Turkish Journal of Pharmacological Science*, 14(3), 311-318.

Banu, R., & Sharma, R. (2005). Protective effect of vitamins (E and C) on lead induced hepatotoxicity in male Swiss mice. *Journal of Cell and Tissue Research*, 5, 293-298.

Bashandy, S.A.E. (2006). Beneficial effect of administration of vitamin C and vitamin E in amelioration of chronic lead hepatotoxicity. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 23, 371-384.

Başpınar, N., & Kurtoglu, F. (2003). Vitaminler. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, Konya, ISBN: 975-448-168-7.

Bernhoft, R.A. (2012). Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, DOI:10.1155/2012/460508.

Beytut, E., Yuce, A., Kamiloğlu, N.N. & Aksakal, M. (2003). Role of dietary vitamin E in cadmium-induced oxidative damage in rabbit's blood, liver and kidneys. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 351-355.

Burton, G.W., & Ingol, K.U. (1981). Autoxidation of biological molecules. I. The antioxidant activity of vitamin E and related chainbreaking phenolic antioxidants in vitro. *Journal of the American Chemical Society*, 103, 6472.

Choong, T.S.Y., Chuah, T.G., Robiah, Y., Gregory, Koay, F.L., & Azni, I. (2007). Arsenic toxicity, health hazards and removal techniques from water: an overview. *Desalination*, 217, 139-166.

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

Çelikoğlu, E., Aslantürk, A., & Kalender, Y. (2015). Vitamin E and sodium selenite against mercuric chloride-induced lung toxicity in the rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(4), 587-594.

Çınar, M. (2003). Kadmiyumun biyolojik sistemdeki etkileri. *Veterinarium*, 14(1), 79-84.

Çınar, M., Yiğit, A.A., & Eraslan, G. (2010). Effects of vitamin C or vitamin E supplementation on cadmium induced oxidative stress and anaemia in broilers. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 161(10), 449-54.

Çınar, M., Yiğit, A.A., Yalçınkaya, I., Oruç, E., Duru, O., & Arslan, M. (2011). Cadmium induced changes on growth performance, some biochemical parameters and tissue in broilers: Effects of vitamin C and vitamin E. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 6(9), 923-34.

- Çınar, M., Yıldırım, E., Yiğit, A.A., Yalçınkaya, I., Duru, O., Kısa, U., & Atmaca, N. (2014). Effects of dietary supplementation with vitamin C and vitamin E and their combination on growth performance, some biochemical parameters, and oxidative stress induced by copper toxicity in broilers. *Biological Trace Element Research*, 158, 186-196.
- Çınar, M., & Şahin, Y. (2018). Hayvanlarda çevre kirlenici maddelerin oksidatif hasar üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 4(1), 9-15.
- Dahdouh, F., Kechrid, Z., & Djebar, M.R. (2013). Beneficial effects of vitamins (C+E) supplementation against nickel-induced hepatotoxicity in mice. *Advances in BioResearch*, 14(2), 67-76.
- Das, K.K., Das, S.N., & Dhundasi, S.A. (2008). Nickel, its adverse health effects&oxidative stress. *Indian Journal of Medical Research*, 128, 412-425.
- Dlugoż, A., Rembacz, K.P, Pruss, A., Durlak, M., & Lembas-Begaczyk, J. (2012). Influence of chromium on the natural antioxidant barrier. *Polish Journal of Environmental Studies*, 21(2), 331-335.
- Erdogan, Z., Erdogan, S., Celik, S. & Unlu, A. (2005). Effects of ascorbic acid on cadmium-induced oxidative stress and performance of broilers. *Biological Trace Element Research*, 104(1), 19-32.
- Fatima S., & Mahmood R. (2007). Vitamin C attenuates potassium dichromate-induced nephrotoxicity and alterations in renal brush border membrane enzymes and phosphate transport in rats. *Clinica Chimica Acta*, 386(1-2), 94-99.
- Flora, S.J., Mittal, M., & Mehta, A. (2008). Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*, 128, 501-523.
- Fox, M.R.S., Richard, M.J., Jacobs, R.M., Jones, A.O.L., Fry, B.E. (1980). Effects of vitamin C and iron on cadmium metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 355, 249-26.
- Grosicki, A. (2004). Influence of vitamin C on cadmium absorption and distribution in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18(2), 183-187.
- Gupta, R.S., Gupta, E.S., Dhakal, B.K., Thakur, A.R., & Ahnn, J. (2003). Vitamin C and vitamin E protect the rat testes from cadmium induced reactive oxygen species. *Molecular Cell*, 17(1), 132-9.
- Hardej, D., Trombetta, L.D. (2004). Metals in clinical toxicology principles and mechanisms. Frank A. Barile, CRC Press LLC, 295-317.
- Hedayati, N., Naeini, M.B., Nezami, A., Hosseinzadeh, H., Hayes, A.W., Hosseini, S., Imenshahidi, M., & Karimi, G. (2019). Protective effect of lycopene against chemical and natural toxins: A review. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 45(1), 5–23.
- Hooser, S.B. (2007). Cadmium. In: *Veterinary toxicology*. Ed. Gupta, R.C. Macmillan Company USA, Elsevier Science Publisher, pp: 422-426.
- Hsu, P.C., Liu, M.Y., Hsu, C.C., Chen, L.Y., & Guo, Y.L. (1998). Effects of vitamin E and/or C on reactive oxygen species related lead toxicity in the rat sperm. *Toxicology*, 128(3), 169-179.
- Hsu, P.C., & Guo, Y.L. (2002). Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology*, 180, 33-44.
- Ibegbu, A.O., Ayuba, M., Animoku, A.A., Brosu, D., Adamu, S.A., Akpulu, P., Hamman, W.O., Umana, U.E., & Musa, S.A. (2014). Effects of ascorbic acid on mercury-induced changes on the liver in adult wistar rats. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(10), 10-16.
- Ismail, S.M., Ismail, H.A., & Sharif, G.M. (2014). Protective effect of L-ascorbic acid (vitamin C) on mercury detoxication and physiological aspects of albino rats. *International Journal of Medical and Health Sciences Research*, 1, 126-132.
- Jarup, L. (2003). Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin*, 68, 167-82.
- Kadi, I.E., & Dahdouh, F. (2016). Vitamin C pretreatment protects from nickel-induced acute nephrotoxicity in mice. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 67, 210-215.
- Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlioglu, M., Başpınar, N., Tıftık, A.M. (2000). Vitaminler. 'Biyokimya', 2.baskı, Ankara, Nobel Yayın Dağıtım, s. 268-302.
- Kannan, G.M., & Flora, S.J. (2004). Chronic arsenic poisoning in the rat: treatment with combined administration of succimers and an antioxidant. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 58, 37-43.
- Karabulut, H., & Gülay, M.Ş. (2016). Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1 (1), 65-76.
- Karagül, H., Altıntaş, A., Fidancı, U.R., Sel, T. (2000). Vitaminler. 'Klinik Biyokimya', Medisan Yayınevi Ankara, s: 255-291
- Kasprzak, K.S. (2002). Oxidative DNA and protein damage in metal-induced toxicity and carcinogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(10), 958-67.
- Kattappagari, K.K., Ravi Teja, C. S., Kommalapati, R.K., Poosarla, C., Gontu, S.R., & Reddy, B.V.R. (2015). Role of antioxidants in facilitating the body functions: A review. *Journal of Orofacial Sciences*, 7(2), 71-75.
- Kaya, S., Akar, F. Metaller, diğer inorganik ve radyoaktif maddeler. In: Kaya S, Pirinççi İ, Ünsal A, Traş B, Akar F, Yarsan E Editors. *Veteriner Toksikoloji*. 3. baskı Ankara, Medisan Yayınları; 2014. s.141-184.
- Kim, M.J., Hong, J.H., & Rhee, S.J. (2003). Effect of vitamin E on cadmium accumulation and excretion in chronic cadmium poisoned rats. *Korean Journal of Food And Nutrition*, 36, 691-698.
- Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30, 620-650.
- Li, Z., Piao, F., Liu, S., Shen, L., Sun, N., Li, B., & Qu, S. (2009). Preventive effects of taurine and vitamin C on renal DNA damage of mice exposed to arsenic. *Journal of Occupational Health*, 51, 169-172.
- McDowell, L.R. (2000). *Vitamins in animal and human nutrition*. Second edition. Iowa State University Press/Ames.
- Milne, D.B. (1999). Trace elements. In: Burtisi, C.A., Ashwood, E.R. (eds) *Tietz textbook of clinical*

- chemistry, 3rd edn. WB Saunders Company, USA, pp: 1029-1055.
- Mishra, M., & Acharya, U.R. (2004). Protective action of vitamins on the spermatogenesis in lead treated swiss mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18, 173-178.
- Mohanta, R.K., Garg, A.K., & Das, R.S. (2015). Effect of vitamin e supplementation on arsenic induced alteration in blood biochemical profile, oxidant/antioxidant status, serum cortisol level and retention of arsenic and selenium in goats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 188-94. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.08.013.
- Nair, A.R., DeGheselle, O., Smeets, K., Kerkhove, E.V., & Cuypers, A. (2013). Cadmium-induced pathologies: where is the oxidative balance lost (or not)? *International Journal of Molecular Science*, 14, 6116-6143.
- Nemmiche, S., Chabane-Sari, D., & Guiraud P., (2007). Role of α -tocopherol in cadmium-induced oxidative stress in Wistar rat's blood, liver and brain. *Chemico-Biological Interactions*, 170, 221-230.
- Nimse, S.B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants and their reaction mechanisms. *The Royal Society of Chemistry*, 5, 27986-28006.
- Özbolat, G., & Tuli, A. (2016). Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 25(4), 502-521.
- Palace, V.P., Khaper, N., Qin, Q., & Pawan, K. (1999). Singal antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 26(5/6), 746-761.
- Patil, G.R., & Rao, M.V. (1999). Role of ascorbic acid on mercuric chloride toxicity in vital organs of mice. *Indian Journal of Environment and Toxicology*, 9, 53-55.
- Patra, R.C., Swarup, D., & Dwivedi, S.K. (2001). Antioxidant effects of a-tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology*, 162, 81-88.
- Patrick, L. (2003). Toxic metals and antioxidants: Part II, The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Alternative Medicine Review*, 8(2), 106-123.
- Prabu, S.M., Shagirth, K., & Renugadevi, Y. (2011). Naringenin in combination with vitamin C and E potentially protects oxidative stress mediated hepatic injury in cadmium-intoxicated rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 57, 177-185.
- Pehlivan, F.E. (2017). Vitamin C: An Antioxidant Agent. Open access peer-reviewed chapter, Open Access peer-reviewed chapter, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69660>
- Pekiner, B.D. (2003). E vitamini antioksidan rolü. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(4), 243-267.
- Ramlingan, V., Vimaladavi, V., Rajashwary, S., & Suryavathi, V. (2003). Effect of mercuric chloride on circulating hormones in adult albino mice. *Journal of Environmental Biology*, 24, 401-404.
- Rana, A.V.S., & Verma, S. (1997). Protective effects of GSH, α -tocopherol, and selenium on lipid-peroxidation in liver and kidney of copper fed rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 59, 152-158.
- Rao, M.W., Parekh, S.S., & Chawla, S.L. (2006). Vitamin E supplementation ameliorates chromium and/or nickel induced oxidative stress in vivo. *Journal of Health Science*, 52, 142-147.
- Rikans, L.E., & Yamano, T. (2000). Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 14(2), 110-117.
- Roy, M., & Roy, S. (2017). Effect of vitamin E and selenium supplementation on arsenic induced oxidative stress in goats. *Journal of Animal Research*, 7 (1), 147-153.
- Saber, T.M., Farag, M.R., & Cooper, R.G. (2015). Ameliorative effect of extra virgin olive oil on hexavalent chromium induced and genotoxicity in rats. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 166, 11-19.
- Samal, L., & Mishra, C. (2011). Significance of nickel in livestock health and production. *International Journal for Agro Veterinary and Medical Sciences*, 5-3, 349-61.
- Sayed, M.A., Gofur, M.R., Khair, A., & Awal, M.A. (2015). Protective role of spirulina and vitamin E against arsenic toxicity. *Asian Journal of Animal Sciences*, 9, 330-340.
- Sevcikova, M., Modra, H., Slaninova, A., & Svobodova, Z. (2011). Metals as a cause of oxidative stress in fish: a review. *Veterinari Medicina*, 56 (11), 537-546.
- Sharma, D.N., & Bhattacharya, L. (2010). Role of some antioxidants on mercury chloride induced spermatogenesis in swiss albino mice during prepubertal phase of life. *Indian Journal of Scientific Research*, 1(2), 19-25.
- Sharma, S., & Vijaya, P. (2015). Ameliorating potential of lycopene against cadmium toxicity in kidney of albino mice. *International Journal of Advances Research*, 3, 766-770.
- Singh, R., Singh, S., Parihar, P., Singh, V.P., & Prasad, S.M. (2015). Arsenic contamination, consequences and remediation techniques. A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 112, 247-270.
- Sipos, P., Szentmihályi, K., Feher, E., Abaza, M., Szilagyı, M., & Blazovics, A. (2003). Some effects of lead contamination on liver and gallbladder bile. *Acta Biologica Szegediensis*, 47, 139-142.
- Sözbilir, N., & Bayşu, N. (2008). Vitaminler. 'Biyokimya'. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, s.373-384.
- Stahl, W., & Sies, H. (2003). Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine*, 24, 345-351.
- Stohs, S.J., Bagchi, D., Hassoun, E., & Bagchi, M. (2000). Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 19, 201-213.
- Surai, P.F. (2012). The antioxidant properties of canthaxanthin and its potential effects in the poultry eggs and on embryonic development of the chick. Part 1. *World's Poultry Science Association*, 68, 465-475.

- Tandon, S.K., Singh S., & Dhawan M. (1992). Preventive effect of vitamin E in cadmium intoxication. *Biomedical and Environmental Sciences*, 5, 39-45.
- Toplan, S., Dariyerli, N., Özçelik, D., & Akyolcu, M.C. (2003). Sıçanlarda deneysel bakır uygulamasının oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 34,185-187.
- Tunca, E. (2012). Ağır metal kirliliğinde kerevitlerin biyoindikatör olarak kullanılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 15, 29-37.
- Valko, M., Morris, H., & Cronin, M.T.D. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12, 1161-1208.
- Wang, Y., Fang, J., Leonard, S.S., & Rao, K.M. (2004). Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 36, 11, 1434-1443.
- Wang, J.S., Huang, P.M., & Liaw, W.K. (2007). Kinetics of the desorption of mercury from selected fresh water sediment as Influenced by mercury chloride. *Water, Air, & Soil Pollution*, 12(56), 533-542.
- Winge, D.R., & Mehra, R.K. (1990). Host defences against copper toxicity. *International review of experimental pathology*, 31, 47-83.
- Yıldırım, E., & Çınar, M. (2017). Metal zehirlenmelerinde bitkisel tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Journal Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 3(1), 50-56.
- Yiğit, A.A., & Kabakçı, R. (2018). Çevre kirlenmelerden ağır metallerin hayvanlarda hematopoetik sistem üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics* 4(1), 9-15
- Young, A.J., & Lowe G.L. (2018). Carotenoids-antioxidant properties. *Antioxidants*, 7, 28; DOI:10.3390/antiox7020028 1-4.
- Zhang, S.S., Noordin, M.M., Rahman, S.O., & Haron, J. (2000). Effects of copper overload on hepatic lipid peroxidation and antioxidant defense in rats. *Veterinary and Human Toxicology*, 42, 261-4.