

# Çocuklarda Kurşun Zehirlenmesi, Oksidatif Stres ve Tiyol Bileşiklerin Antioksidan Etkisi

Emrah ÇAYLAK \*

## Çocuklarda Kurşun Zehirlenmesi, Oksidatif Stres ve Tiyol Bileşiklerin Antioksidan Etkisi

Kurşun, endüstride yaygın olarak kullanılmasından dolayı büyük bir çevresel sorun oluşturmaktadır. Kronik kurşun zehirlenmesi ise dünya ülkeleri ve ülkemizde çocuklar için en önemli sağlık sorunlarından biridir. Çocuklar kolayca inhibisyona ve hasara uğrayabilen hücre farklılaşması ve büyümesine sahip, gelişen bir sisteme sahiptir. Kurşun zehirlenmesine karşı daha fazla miktarda kurşun absorbe ettikleri için de yetişkinlere göre daha duyarlıdırlar. Bununla birlikte, çok düşük miktarlardaki kurşun maruziyetinin sinirsel hasar, kavrama bozukluğu, nörodavranışsal hastalıklar, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine yol açtığı gösterilmiştir. Kurşunun tüm mekanizması oksidatif hasarla gelişmektedir. Kurşunla uyarılan oksidatif stres başlıca eritrositlerde görülür; hem ve hemoglobin (Hb) sentezinin önlenmesi, eritrosit morfolojisinin ve ömrünün değiştirilmesi ana etkilerdir. Sonuçta, biriken aminolevulinik asit (ALA) ise, reaktif oksijen türlerinin meydana gelmesine yol açar. Buna ilaveten kurşun fonksiyonel -SH grubu taşıyan birçok enzimi inhibe ederek ve oksidatif hasara neden olarak hücrelerin pro-oksidan/antioksidan dengesinde bir bozulma da meydana getirir.

Deneyisel çalışmalarda tiyollerin tek başlarına veya şelatör ajanlarla birlikte kurşunun zararlı etkilerine karşı yararlı olduğu gözlenmiştir. Bu ajanlar kurşunun bazı zehirli etkilerine karşı koyar ya da kurşun maruziyeti sonrası pro-oksidan/antioksidan oranındaki bozulmayı dengeler. Sülfür taşıyan metiyonin, N-asetilsistein (NAC),  $\alpha$ -lipoik asit ve homosistein gibi antioksidanların endüstriyel ortamda çalışan çocuk işçilerin ya da hava kirliliğinde yaşayan çocukların kurşun zehirlenmesine karşı korunmasındaki stratejilerde kullanılmasını yeni bir yaklaşımdır.

**Anahtar kelimeler:** Kurşun, oksidatif stres, antioksidan,  $\alpha$ -lipoik asit, homosistein

Çocuk Dergisi 2010; 10(1):13-23

## Lead Toxication and Oxidative Stress in Children and Antioxidant Effects of Thiol Compounds

Lead causes a great environmental problem because it's being widely used in the industry. Chronic lead intoxication is the most important health threat to children in the World and our country. Children have a developing system of cell differentiation and growth that's more vulnerable to inhibition and damage. They're far more susceptible to lead neurotoxicity than adults because they absorb a higher fraction of lead and. However, it has indicated that low-level exposures of lead result in neurological damage, cognitive dysfunction, neurobehavioral disorders, hypertension, and renal impairment. The mechanism all of lead has in common involves oxidative damage. Oxidative stress induced by lead is seen mainly in erythrocytes including inhibition of heme and hemoglobin (Hb) synthesis, and changing the erythrocytes morphology and survival. The accumulated aminolevulinic acid (ALA) induces ROS generation and lead also inhibits several enzymes having functional -SH groups and might cause impairment in pro-oxidant/antioxidant balance of cells, resulting in oxidative damage.

Thiols either individually or in a combined therapy, with chelating agents have been observed to have beneficial effects against lead's detrimental properties in experimental studies. These agents were found to be capable of abating some toxic effects of lead, or they are effective in rebalancing the impaired pro-oxidant/antioxidant ratio following lead exposure. It has been indicated that sulfur containing antioxidants, such as methionine, N-acetylcystein (NAC),  $\alpha$ -lipoic acid or homocysteine, have a novel approach to strategies for preventing for lead poisoning in industrial child workers or children living in air-pollutions.

**Key words:** Lead, oxidative stress, antioxidant,  $\alpha$ -lipoic acid, homocysteine

J Child 2010; 10(1):13-23

## GİRİŞ

Kurşun doğada bol olarak bulunan bir metal olup,

Alındığı tarih: 04.10.09

Kabul tarihi: 10.11.09

\* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Dr.

yumuşak olması nedeniyle insanlar tarafından endüstride benzine eklenmiş kurşun, kurşun bazlı boyalar, kurşun lehimli konserve kutuları, akümülatör yapımı, matbaacılık, kristal cam ve plastik üretimi gibi alanlarda yoğun olarak kullanılmaktadır<sup>(1,2)</sup>. Kurşunun önemli bir bölümü eski hurda akümülatörlerin veya kurşundan yapılmış malzemelerin ya da madenlerden

çıkarılan cevherin eritilerek saflaştırılması ile elde edilir. Kurşun zehirlenmesi bakımından en riskli işler de kurşunun eritildiği safhalardır. Ayrıca, hava kirliliğinin bir sonucu olarak kurşun biyosferde önemli ölçüde dağılmış ve 2006 yılında Türkiye’de günlük havaya salınan miktar 476 tona kadar ulaşmıştır <sup>(1)</sup>.

Kurşun zehirlenmesi çok eski yıllardan beri bilinmektedir ve klinik tablosu Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Kurşun 500-600°C’nin üzerindeki sıcaklıklarda buharlaşmaktadır. Tütsü (füme) adı verilen bu buhar içinde erimiş kurşunun mikrometre düzeyindeki partikülleri bulunur. Bu partiküller solunum yolu ile vücuda girerler. Diğer taraftan çevresel dağılımının en önemli etkeni ve insanlar için en fazla tehlike arz eden ise, havaya yayılan endüstriyel baca gazları ve kurşun ilave edilmiş petrol ile fosil yakıtların yanma ürünleridir. Çocuklar yetişkinlere göre daha çok tehlike altındadır ve kurşuna solunum yolu ile 1.6 ila 2.7 kat daha duyarlı oldukları bildirilmiştir <sup>(3,4)</sup>. Daha az miktarda kurşun ise sindirim kanalından alınır. Yiyecek ve içecekler, erişkinlerde mesleki olmayan kurşun maruziyeti için ana kaynaktır ve sanayi bölgelerine yakın alanlarda sebzelelerdeki kurşun konsantrasyonu daha da artmaktadır <sup>(2,3)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Gıda ve İlaç Örgütü (FDA) tarafından yapılan çalışmalar sonucunda gıdalarla bireylerin alabileceği en fazla günlük kurşun miktarı 25 µg/kg; suyla ise 10 µg/L olarak belirlenmiştir <sup>(3)</sup>. Ancak, solunum yollarından alınan kurşunun % 40’ı absorbe olup, kan dolaşımına katılırken, sindirim kanalından alınan kurşunun ancak % 10-15’i absorbe edilmektedir. Bu nedenle zehirlenme bakımından solunum yolu ile olan maruziyet daha önem taşımaktadır. Organik kurşun bileşikleri deri yolu ile de

absorbe edilebilir <sup>(5)</sup>. İnsan vücuduna giren kurşunun % 85-90’lık kısmı kanda eritrositlerin zarına bağlanarak, % 1’i serbest ve geri kalanı ise albumine bağlı olarak taşınır. Kurşun vücutta depolanan bir metaldir, öncelikle yumuşak dokularda ve parankimal organlarda dağılım gösterir ve daha sonra kemiklerde kalsiyumun yerini alarak depolanır. Erişkinlerde kurşunun % 95’i iskelette depolanır. Kurşun kan-beyin bariyerini yavaş geçer. Plasentanın geçirgen olması nedeniyle fetüs annenin aldığı kurşuna direkt olarak maruz kalır. Vücuttan atılımı ise başlıca idrar yolu ile olmaktadır <sup>(3,6)</sup>.

Ülkemizde çocuklardaki kurşun zehirlenmesinin prevalansı ile ilgili çok az çalışma vardır. Trafikten uzak alanlarda yaşayan çocuklarda dış kurşun seviyelerinin 1.69±0.25 µg/g düzeylerinde olmasına rağmen, özellikle trafiğin yoğun olduğu semtlerdeki çocuklarda 4.99±0.46 µg/g çıkması kurşunu egzoz gazlarından aldıklarını göstermiştir <sup>(7)</sup>. Sevinç ve ark.’nın <sup>(8)</sup> Şanlıurfa ilinde oto tamir atölyelerinde çalışan çocuklarda yaptıkları çalışmada PbB 27.8 µg/dL, saç kurşun düzeyleri ise, 0.38 µg/g olarak ölçülmüştür. Yapıcı ve ark.’nın <sup>(9)</sup> Muğla Yatağan yöresindeki çocuklarda yaptıkları taramada ise, PbB 36.27±16.16 µg/dL olarak tespit edilmiştir. Yılmaz ve ark.’nın <sup>(10)</sup> Elazığ Keban yöresinde yapmış oldukları ölçümlerde ise PbB 3-10±0.25 µg/dL olarak saptanmıştır.

## 1. Kurşunun Organizma Üzerine Etkileri ve Tanı

Kurşunun hayvan ve insanlarda birçok önemli fizyolojik sistem ve organ üzerine etkileri bulunur (Tablo 1).

**Tablo 1. Kurşunun organizma üzerine etkileri.**

Organ-Sistem	Etkiler
Sinir sistemi	Çocuklarda akut formda ensefalopati ile yüksek konsantrasyonlarda nefropati, nöropati, kafaiçi basınç artışı, konvülsiyon ve ölüm; nöroelektrofizyolojik testlerde periferik sinir ileti hızında azalma; subklinik olarak zayıf akademik başarı, davranış bozuklukları, işitme azlığı ve zekâ kaybı.
Kalp-damar sistemi	Yetişkinlerde hipertansiyon ve sigara içimi ile kurşun alınması sonucunda akciğer kanseri.
Üreme sistemi	Kadınlarda spontan abortus, ölü doğum ve düşük ağırlıkta çocuk doğurma frekansında artış; erkeklerde sperm ve testisler üzerine toksik etki, hiperspermi, teratospermi, astenospermi ve hipogonadizm.
Hematolojik sistem	“Hem” sentezinin çeşitli adımları inhibe edilerek, Hb sentezinin azaltılması (mikrositer anemi).
Karaciğer	Akut kurşun maruziyetinde geri dönüşümlü olarak fonksiyonlarda bozukluk (AST ve ALT’de artış).
Böbrekler	Kronik maruziyette hiperürisemi ve kreatinin klerensinde azalma; siçan, fare ve insanlarda renal kanserler.

**Tablo 2. Kurşun zehirlenmesindeki laboratuvar bulguları.**

Bulgular	Özellikler
<b>Akut kurşun zehirlenmesi</b>	↑ BUN (idrar üre nitrojeni), serum kreatinin, serum ürik asit ve idrarda aminoasit, glukoz ve fosfat miktarları.
↓ Eritrosit ALAD	≥ 3 µg/dL (PbB ile ters orantılı).
↑ İdrar ALA	Çocuklarda 25 µg/dL, kadınlarda 35 µg/dL ve erkeklerde 45 µg/dL PbB'den sonra artış gösterir.
↑ Alyuvar protoporfirin (ZnPP)	Yetişkinlerde 30 µg/dL ve çocuklarda ise, 15 µg/dL PbB'nin altında sensitivitesi düşüktür.
CBC (kan hücreleri sayımı)	Bazofilik cisimciklerle karakterize normokromik veya hipokromik anemi, retikülosit miktarında yükselme (tüm değerler 50 µg/dL ve üzerindeki PbB'de görülür).

Diğer taraftan kurşun zehirlenmesinin tanısı zordur; çünkü belirtileri özel değildir. Erişkin hastada kolik ağrısı, anoreksi, kabızlık, uykusuzluk ve irritabilite; bazen düşük Hb seviyeleri ve serum bilirubininde artışın ortaya çıkması ile kurşun zehirlenmesi tanısı konulabilir (Tablo 2) <sup>(2,3,6)</sup>. Tanıda kurşun maruziyeti olan bir işte çalışma öyküsünün yanı sıra klinik belirti ve bulguların da önemi olmakla birlikte; kesin tanı atomik absorpsiyon yöntemi kullanılarak kan kurşun düzeylerinin (PbB) tayini ile yapılır. Çocuklarda ve hamile kadınlarda 10 µg/dL, yetişkinlerde 40 µg/dL'nin üstü PbB anlamlı kabul edilmektedir. Kurşun zehirlenmesinin tanısında kan çinko protoporfirin (ZnPP) seviyesinin ölçülmesinden de yararlanılmaktadır. Erişkin erkeklerde PbB 25 µg/dL'nin üzerinde olduğunda, kadınlarda demir düzeyinin daha az olması nedeniyle daha düşük düzeylerde, çocuklarda ise PbB 15 µg/dL olduğunda ZnPP konsantrasyonu da anlamlı olarak artmaktadır <sup>(3,6)</sup>.

## 2. Kurşun ve Oksidatif Stres

Kurşunun oluşturduğu oksidatif hasarın mekanizmaları arasında reaktif oksijen türlerinin (Reactive oxygen species-ROS) artışı sonucu lipid peroksidasyonu ile hücrelerdeki sülfhidril (tiyol) grubu taşıyan antioksidan savunma sistemlerinin tüketilmesi başrolü oynamaktadır <sup>(11)</sup>. Yiin ve Lin <sup>(12)</sup> linoleik, linolenik ve araşidonik asidi kurşun ile inkubasyona bırakmış ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit (MDA) miktarının arttığını görmüştür. Daha sonraki çalışmalarda ise kurşuna maruz kalan doku-larda lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı görülmüştür <sup>(11)</sup>. El-Sokkary ve ark. <sup>(13)</sup>, kurşuna maruz bırakılan sıçanların beyin homojenatlarında lipid peroksidasyo-

nunun Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substance (TBARS) olarak, antioksidan enzimler azalırken arttığını tespit etmişlerdir. Karaciğerde de benzer bir durum Sandhir ve Gill tarafından bulunmuştur <sup>(14)</sup>. Çaylak ve ark.'nın <sup>(15)</sup> sıçanlara oral yolla 5 hafta süresince 2000 ppm kurşun asetat vererek yapmış oldukları çalışmada, serumdaki MDA miktarının da arttığı tespit edilmiştir.

Kurşunun membran yapısı ve fonksiyonları üzerine olan oksidatif etkileri de bulunmaktadır ve bu konunun araştırılması için en çok eritrositler kullanılmıştır. Kurşun eritrositlerin yüzeyine yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Eritrositlerin membranlarında ozmotik mekanik geçirgenliği arttırmakta; böylece proteinlerin kompozisyonu ve membrana bağlı enzimlerin aktiviteleri de bozulmaktadır <sup>(16,17)</sup>. Gümüş, civa, bakır ve kurşun gibi +2 değerlikli metallerin eritrositlerde lipid peroksidasyonuna ve hemolize neden olduğu bildirilmiştir <sup>(16,17)</sup>. Çaylak ve ark.'nın <sup>(15)</sup> sıçanlara oral yolla 5 hafta süresince 2000 ppm kurşun asetat vererek yapmış oldukları çalışmada, tam kandaki Hb miktarının azaldığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde kurşun asetat verilen sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda eritrosit sayısı, hematokrit <sup>(18,19)</sup> ve Hb <sup>(18-20)</sup> seviyelerinde önemli azalma olduğu tespit edilmiştir. Araşidonik asit ile araşidonik asit/linoleat oranı, kurşuna maruz kalan civcivlere ait eritrosit membranlarında, karaciğer ve serumda yükselmiş olarak bulunmuştur <sup>(21)</sup>. Yağ asitlerinin zincir uzunluğuna ve doymamışlığına bağlı olarak membranların peroksidasyonunda kurşuna bağlı artış meydana gelmektedir <sup>(22)</sup>. Çalışmalar sonucunda kurşunun direkt olarak lipid peroksidasyonu oluşturmadığı, indirekt yolla bunu yaptığı ortaya çıkarılmıştır <sup>(23)</sup>. Ağır metaller ve kurşunun eritrositlerde oksihb ile etkileşimleri

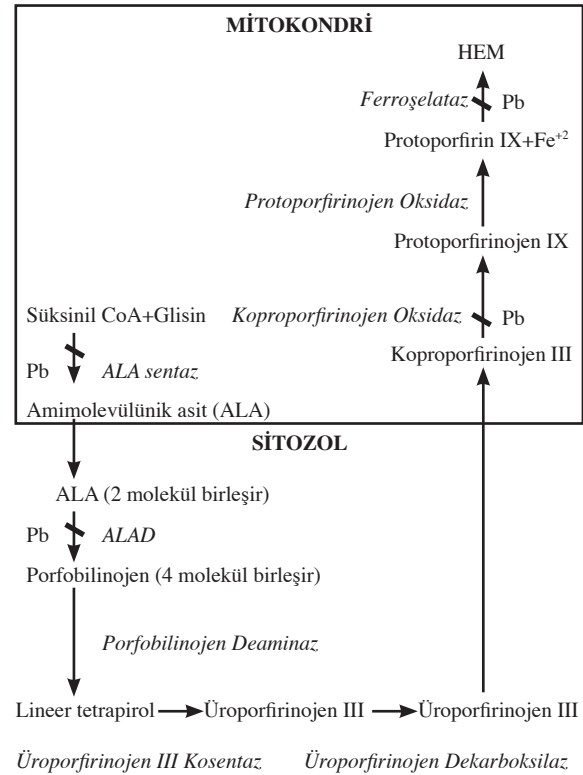
önemli miktarda süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) ortaya çıkarmakta ve buna bağlı olarak oksidatif hasar oluşmaktadır<sup>(23,24)</sup>. Ayrıca, kurşunun in vitro lipozom modelinde Hb otooksidasyonuna neden olduğu da bulunmuştur. Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) ile bu etkinin önlenmesi, bu olayda  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'nin rol oynadığını göstermiştir<sup>(23)</sup>.

Kurşunun diğer bir oksidatif etki mekanizması ise, hücrelerin antioksidan bileşenlerine etki ederek, prooksidan/antioksidan oranında bozulma ile oksidatif hasar oluşturmaktadır. Kurşun, özellikle birçok glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), SOD ve CAT gibi bazı antioksidan enzimlerin -SH (tiyol) grubuna bağlanarak onları inhibe etmektedir<sup>(11,16,25,26)</sup>. Çeşitli enzimler üzerine kurşunun bu inhibitör etkileri sonucu antioksidan sistemin zarar görmesiyle hücreler oksidatif saldırılara açık hale gelmektedir.

## 2.1. Kurşunun hemoglobin (Hb) üzerine etkileri

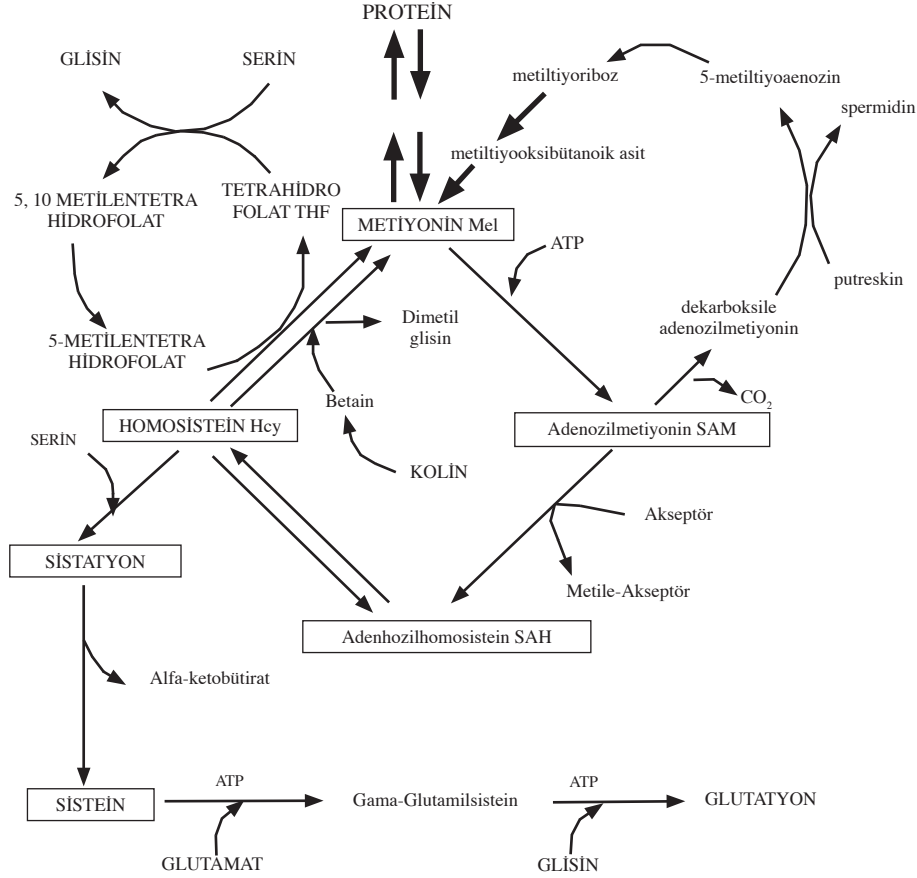
### 2.1.1. Kurşunun Hem biyosentezine etkileri ve biyokimyasal değişiklikler

Maruz kalma sonrasında, absorbe edilen kurşun kan dolaşımı ile vücuda dağılmaktadır. Daha sonra ise vücutta özellikle yumuşak dokularda ve karaciğer gibi parankimal organlarda dağılım gösterir ve en son kemiklerde kalsiyumun yerini alarak depolanır. Kurşun zehirlenmesi karmaşık bir bozukluk olup; eritrositler, böbrekler ve sinir sistemini etkilemektedir. En göze çarpan etkisini Hem biyosentezi üzerinde gösterir. Burada kurşun; Hb, sitokrom, katalaz ve peroksidazlar üzerinde yer alan prostetik grubu etkilemektedir. Kurşunun anemi yapması onun Hem biyosentezini etkilediğini düşündürmektedir<sup>(15,27)</sup>. Porfirinler ve Hem halkası, mitokondrisi olmayan olgun eritrositler hariç tüm hücrelerde sentez edilmektedir. Fakat başlıca uzun kemiklerin ilikleri ve karaciğerde daha baskın olarak sentezlenmektedir<sup>(28)</sup>. Hem sentezi sekiz geri dönüşümsüz reaksiyon basamağı ile oluşturulmaktadır (Şekil 1). İlk basamak ve son üç basamak mitokondride, diğer basamaklar ise sitozolde gerçekleşmektedir<sup>(28,29)</sup>. Hem biyosentezi basamaklarındaki bozukluk çeşitli tipte porfiriyalara neden olmaktadır. Primer porfiriyalarda enzim eksikliği, sekonder porfiriyalarda ise, enzim inhibisyonu



Şekil 1. Hem sentezinin basamakları.

mevcuttur. Sekonder porfiriyalarda; heksaklorobenzen, alkol, kloralhidrat, morfin, eter, kurşun ve diğer ağır metallerin Hem biyosentezinde rol alan enzimleri inhibe etmesiyle oluşur. Sekonder porfiriyalarda için idrar koproporfirin artışı ortak bulgudur<sup>(30)</sup>. Vücutta demir alımını engelleyerek etkisini gösterdiği düşünülecek olsa da; zehirlenme sonucunda idrarla porfirinler ve Hem prekürsörü olan ALA atılımının artması kurşunun sentez basamaklarını da etkilediğini kanıtlamaktadır (Tablo 2)<sup>(31)</sup>. Enzim çalışmaları kurşunun ALA sentaz, ALA Dehidrataz (ALAD), koproporfirinojen oksidaz ile ferroşelatazı inhibe ettiğini göstermiştir<sup>(16,31,32)</sup>. Fakat en yüksek etkiyi ALAD üzerine yaptığından dolayı, bu enzim kandaki kurşun seviyesini gösteren bir indikatör olarak kullanılmaktadır. Böylece kurşun zehirlenmesi ve akut porfiriyanın etkisi sonucu kanda ALA düzeyi yükselir. Kurşun; ALAD'ı inhibe ederek önce hücre içi, sonra sırasıyla plazma ve idrar ALA artışına neden olur. Kurşun eritrosit ferroşelataz enzimini de inhibe eder. Dolayısıyla bu enzimin görevi olan demirin protoporfirin IX içine sokulması aksar ve özellikle eritrosit protoporfirininin serbest formu artar. Artan protoporfirin IX içine demir yerine çinkonun girmesi sonucu



Şekil 2. Sülfür içeren amino asitlerin döngüsü <sup>(38,39)</sup>.

çinko protoporfirin (ZnPP) meydana gelir; böylece eritrosit ZnPP düzeylerinde de artış görülür <sup>(31)</sup>. Ayrıca, otonom sinir sisteminin inhibisyonu nedeniyle kas tonusundaki zayıflık, kabızlık ve karın ağrısı gibi belirtiler ile ortaya çıkan nöropatinin, sinir sisteminde ALA'nın  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) reseptörlerinin agonisti olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir <sup>(25)</sup>.

### 2.1.2. ALA ile ROS Oluşumunun İndüklenmesi

Kurşun zehirlenmesinin hedeflerinden biri de hematolojik sistemdir. Kurşun bu sistemi; Hem ve Hb sentezini önleyerek ve eritrosit morfolojisi ile ömrünü değiştirerek etkiler. Kurşun Hem sentezinde ALA sentaz, koproporfirinojen oksidaz, ferroşelataz ve ALAD'ı engeller. Bu ara yolda kurşuna en duyarlı olan enzim ALAD'dır. Kurşun düşük kan seviyelerinde bile (15  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) sitozolik tiyol grubu taşıyan bir enzim olan ALAD'ı engelleyebilir <sup>(11,16)</sup>. Kurşun Hem sentez yolunun son basamağındaki ferroşelatazı da

engeller. İki ALA molekülünden ALAD'la porfobilinojen oluşumu ve protoporfirin IX'a demirin ferroşelataz ile sokulmasının engellemesi sonucunda Hem sentezi bozulmaktadır. Hem sentezinin baskılanması ise, negatif geri besleme yoluyla ALA üretiminin yükselmesine ve 2 ALA molekülünün birleşerek porfobilinojene dönüşümünün baskılanmasına; böylece kan dolaşımındaki ve idrardaki ALA miktarının yükselmesine neden olur <sup>(11,16,31)</sup>.

ALA'nın ROS oluşumunu indüklemesi üzerine birçok araştırma yapılmıştır <sup>(11,16,25,33)</sup>. ALA, pH 7.0-8.0'de sırasıyla tautoizomerizasyona ve enol forma dönüşür; ALA, moleküler oksijene elektron vererek oksihb'in metHb'e dönüşümüne ve ALA radikali oluşumuna yol açar. ALA ve ALA/oksiHb otooksidasyon çifti etkileşerek, ROS bileşikleri içinde en yüksek reaksiyon kabiliyetine sahip OH $\cdot$  ve O<sub>2</sub> $\cdot^-$  radikalleri ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i oluştururlar. Bu bilgiyi SOD, CAT ve mannitolün ALA/oksiHb çiftinin oksidasyonunu önlemesi sonucunda yukarıdaki radikallerin ortaya

çıkması da desteklemektedir <sup>(11,16)</sup>. Sonuç olarak, kurşun zehirlenmesinin patofizyolojisinde kabul edildiği gibi ALA birikiminin ROS oluşumu ve oksidatif hasarın kaynağı olduğu görüşüne varılmıştır <sup>(16)</sup>. Buna ek olarak nükleozid ve izole DNA'dan elde edilen guanozini etkili bir şekilde alkilleyen 4,5-diokzovaleik asidin, ALA'nın bir oksidasyon ürünü olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca, kronik olarak ALA verilmiş ratların DNA'larında; ALA'nın indüklediği DNA hasarına yol açan OH. oluşumu sonucunda 8-okzo-7,8-dihidro-29-deoksiguanozin ve 5-hidroksi-29-deoksisistidin düzeylerinin yükseldiği de rapor edilmiştir <sup>(33)</sup>. Bu bulgular aynı zamanda ALA'nın genotoksik etkilerini de göstermektedir.

### 3. Sülfürlü Bileşikler ve Antioksidan Etkileri

Sülfür, 32.064 atom ağırlığına ve 16 atom numarasına sahip bir elementtir. Birçok kaynak bu elementin diyetteki ana kaynağının sülfür içeren amino asit (SİA)'ler olduğu görüşünde birleşmektedirler. SİA'ların vücuttaki döngüsü Şekil 2'de görülmektedir. Bunlar metiyonin, sistein ve taurindir. Organizmada sülfür, tiyol gruplarının bir parçası olarak asetat gibi moleküllerin aktivasyonu için gerekli tiyoester bağlarını oluşturur. Sülfür atomları süksinat dehidrojenaz ve NADH dehidrojenaz gibi demir içeren flavoenzimler için de önemlidir. Ayrıca, sistein içindeki sülfür atomları; stabilize proteinlerin oluşumunu ana kovalan bağlar ve iki sistein molekülü arasındaki disülfid köprüleri ile sağlar <sup>(34,35)</sup>.

Tiyol terimi -SH grubu içeren bileşikler gösterir. Plazma tiyoller, fizyolojik olaylar üzerinde prooksidan veya antioksidan etkilere sahiptir; ama genel olarak antioksidan olarak kabul edilirler <sup>(34,35)</sup>. Tiyollerin anti- veya prooksidan etki gösterip göstermeyeceği oksidan stres, fizyolojik koşullar ve SİA'ların ortamdaki konsantrasyon düzeyi tarafından belirlenir. Plazma tiyoller arasında en çok sistein bulunur, homosistein ve GSH onu takip eder. Bu tiyollerdeki -SH grubunun oksidatif strese karşı koruyucu öneminin olduğuna inanılır. Tiyoller Cu<sup>+2</sup> veya Fe<sup>+3</sup>'ü, direkt olarak radikalleri tutabilen Cu<sup>+1</sup> ve Fe<sup>+2</sup>'ye kendileri disülfite okside olarak indirgeyebilir. Bu indirgenmiş metal iyonları bir süperoksitle reaksiyona girerek yine yükseltgenebilir. SOD, süperoksidi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye dönüştürür. Kısaca, bu reaksiyonlar süperoksit, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve hidroksil radikalleri gibi ROS'ları

üretir. Tiyol bileşikleri ile indüklenen prooksidan etkiler, böbrek iskemisi, karaciğer yetmezliği ile kalp-damar ve serebrovasküler dokuların hastalıklarında bildirilmiştir <sup>(36,37)</sup>.

Kurşuna maruz kalan dokularda ROS oluşumu artmakta ve hücredeki antioksidan mekanizmalarının tüketilmesi ile prooksidan/antioksidan denge bozulmaktadır. Hücredeki kritik moleküllerin oksidatif hasara uğraması ile doku zedelenmesi oluşmaktadır. Oksidatif stresin kurşun zehirlenmesi ile olduğu durumlarda, uzun süreli tedavide hücrelerin antioksidan kapasitesinin artırılması yoluna gidilebilir. Kurşun zehirlenmesinde kullanılan yapılarında tiyol grubu içeren antioksidanlar (pridoksin, metiyonin, S-adenozilmetiyonin, N-asetilsistein, alfa-lipoik asit, kaptopril, taurin, homosistein) kurşunun bağlandığı bileşiklerde onun yerine bağlanarak, dokulardan kurşunu uzaklaştırır ya da vücutta endojen olarak kurşunun oluşturduğu oksidatif hasara karşı koyarlar. Kurşunun oluşturduğu oksidatif stresin azaltılmasında antioksidanlar tek başlarına ya da şelatör maddelerle birlikte kullanılabilirler <sup>(11,16,26)</sup>.

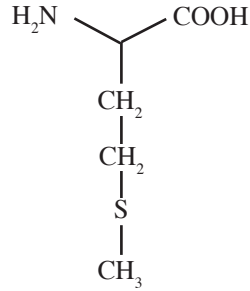
#### 3.1. Vitamin B6 (Pridoksin)

Tandon ve ark. <sup>(40)</sup>, vitamin B6'nın kurşun intoksikasyonundaki etkilerini incelemişler ve kurşuna bağlı artmış ALAD aktivitesi inhibisyonunu ve ZnPP seviyelerini azalttığını göstermişlerdir. Vitamin B6 verilen ratlarda kan, böbrek ve karaciğer kurşun seviyelerinin düştüğü; beyin kurşun seviyesinde ise bir azalmanın olmadığı görülmüştür <sup>(40)</sup>. Bu etkileri vitaminin pirimidin halkasındaki azot atomu ile amino grubu ya da tiyazol halkasındaki sülfür atomu ve yan zincirdeki hidroksil grubunun kurşun ile şelat oluşturması yoluyla veya kurşunun emilimini azaltarak yaptığı ileri sürülmüştür <sup>(26,40)</sup>. Vitamin B6 ile yetersiz beslenen ve kurşuna maruz bırakılmış ratlarda kontrole göre GSH düzeyleri daha düşük bulunmuştur <sup>(41)</sup>. Vitamin B6'nın bu durumu GSH metabolizmasındaki transsülfürasyon yolunda kofaktör olmasıyla açıklanmıştır <sup>(11,41)</sup>. GSH'nın prekürsörü olan sisteinin çoğu, diyetle alınan metiyoninden sentezlenmektedir. Bundan dolayı vitamin B6 alımındaki bir eksiklik metiyonine bağımlı sisteinden GSH sentezini önlemektedir. Bu sonuç kurşuna maruz kalan ratlarda vitamin B6'nın GSH sentezini artırarak indirekt olarak antioksidan bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır

<sup>(11)</sup>.Ayrıca pridoksinin dokulardan kurşunu ayırıp, atılabilir bileşikler oluşturarak etkisini gösterdiği de düşünülmektedir. CaNa<sub>2</sub>EDTA ile birlikte pridoksin verilmesi beyinin de arasında bulunduğu dokulardan kurşunun ayrılarak, idrarla daha fazla atılmasına ve kurşunun oluşturduğu biyokimyasal parametrelerde düzelmeye neden olmuştur <sup>(26)</sup>.

### 3.2. Metiyonin

Metiyonin, SİA'lardandır ve vücudun ana sülfür kaynaklarından biridir. İnsanlar tarafından metiyonin inorganik sülfürden sentezlenemediği için gıdalarla birlikte alınması zorunlu olan esansiyel bir amino asittir (Şekil 3). Protein sentezinde metiyonin önemli bir metil vericisidir <sup>(34,35)</sup>. Biyolojik sistemlerdeki dinamik dengenin devamlılığı, özellikle de metiyonin rezidüsünün oksidasyon ve reduksiyon dengesi, proteinlerin regülasyonunda önemlidir. Metiyonin rezidüleri oksidatif stres altındaki proteinlerin oksidasyondan korunması için son şans antioksidan savunma sistemi olarak davranırlar <sup>(34)</sup>. Kurşun zehirlenmesindeki metiyoninin koruyucu etkisini in vivo olarak reaktif oksijen türevlerini azaltan GSH sentezi için gerekli sisteine dönüşerek gösterdiği düşünülmektedir <sup>(26)</sup>. Ayrıca, metiyonin yapısında sülfür grubu taşınması nedeniyle kurşun ile şelat oluşturabilme yeteneği de taşımaktadır <sup>(35)</sup>.



Şekil 3. Metiyonin yapısı.

Patra ve ark. <sup>(43)</sup>, sıçanlara 4 hafta boyunca kurşun asetat vermiş ve takip eden 5. hafta boyunca oral yolla metiyonin vermişler; bu uygulamanın kan kurşun ve karaciğer, böbrek ve beyin MDA düzeylerini düşürdüğünü tespit etmiştir. Çaylak ve ark.'nın <sup>(44)</sup> sıçanlara oral yolla 5 hafta süresince 2000 ppm kurşun asetat ile birlikte koruyucu etki için metiyonin (ağızdan 100 mg/kg/gün) vererek yapmış oldukları çalışmada, kurşunla uyarılan oksidatif strese bağlı

artmış serum MDA, eritrosit SOD ve GSH-Px;<sup>15</sup> karaciğer, böbrek ve beyin dokularına ait CAT <sup>(44)</sup> seviyeleri düşmüş; kurşuna bağlı azalan plazma vitamin A ve E düzeyleri <sup>(15)</sup> ile böbrek ve beyin total antioksidan kapasitesi <sup>(45)</sup> ise yükselmiştir.

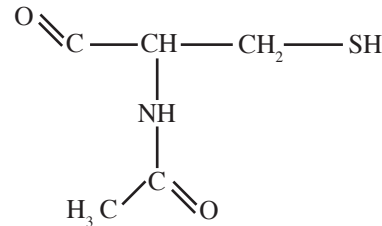
### 3.3. S-adenozil-L-metiyonin (SAM)

S-adenozilmetiyonin SİA'lardan metiyoninin bir metaboliti ve önemli bir metil vericisidir. SAM de metiyonin gibi vücudun sülfür gerektiren birçok metabolik yolunda gereklidir. Vücut tüm gerekli SAM'i metiyoninden sentezleyebilir; molekülden transsülfürasyonla bir metil grubunun ayrılması ile S-adenozil-homosistein oluşabilir. Bu bileşik homosisteine ve sonra glutatyonun öncülü olan sisteine dönüşür <sup>(34,35,46)</sup>.

GSH'nın prekürsörü de olan SAM'in kurşun+etanol verilen ratlarda yararı araştırılmış; beyin, kan ve karaciğere ait bazı biyokimyasal parametreleri (kan ALAD ile GSH; beyin ve karaciğer lipit peroksidasyon ölçütleri ile GSH) koruduğu görülmüştür <sup>(46)</sup>. Bundan dolayı SAM'in, beyin ve karaciğerin kurşun+etanolla indüklenen oksidatif hasarın şelasyon tedavisinde, şelatör ilaçların adjuvantı olarak kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

### 3.4. N-asetilsistein (NAC)

N-asetilsistein (NAC), sülfür içeren amino asitlerden sisteinin glutatyona dönüşümünde oluşan bir ara üründür. Şekil 4'te N-asetilsisteinin yapısı görülmektedir:



Şekil 4. N-asetilsisteinin yapısı.

Endojen olarak sentezlenen NAC da, sistein gibi serbest radikalleri sülfhidril grubuyla bağlar. Oral NAC verilmesi, hücre içi sistein ve GSH düzeylerini artırır. İn vivo NAC; L-sistein, sistin, L-metiyonin ve glutatyonun oluşmaktadır <sup>(34,35)</sup>. NAC, yapısında tiyol

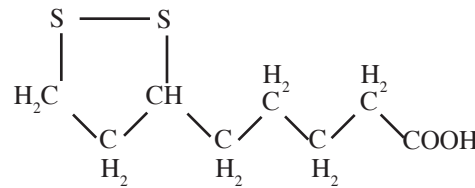
bileşiği taşıyan bir antioksidan olmasından dolayı kurşunun yaptığı oksidatif strese karşı vücudu korumaktadır <sup>(11,26)</sup>. Ercal ve ark.'nın <sup>(47)</sup> Çin hamsteri ovaryumunu kullandıkları in vitro bir modelde hücrelerin kurşuna maruz bırakılmasıyla oksidatif hasar meydana getirilmiştir; GSH/GSSG oranının azaldığı ve MDA ile CAT seviyelerinin yükseldiği belirlenmiştir. Kurşuna maruz kalan Çin hamsteri ovaryumuna GSH prekürsörü olan NAC verildiğinde oksidatif stresin minimuma indiği bulunmuştur <sup>(47)</sup>. NAC'ın toksisite eşliğinin yüksek ve terapötik penceresinin geniş olması şeklinde iki dezavantajı vardır. Antioksidan etkisi direkt ROS ile reaksiyona girmesi veya GSH sentezini uyarmasından kaynaklanmaktadır <sup>(11,19)</sup>. Bu avantajları nedeniyle kurşun zehirlenmesinin tedavi protokolüne eklenebilir. Antioksidan etkisinin yanı sıra kurşunla beraber verildiğinde ROS oluşumunu azaltır <sup>(19,47,48)</sup>. Kurşuna maruz bırakılmış C57BL/6 farelerinin beyin ve karaciğerlerinde oluşan oksidatif stres, NAC kullanımı ile azaltılmıştır. Fakat ağızdan 5.5 mmol/kg olarak haftada bir verildiğinde kan, karaciğer ve beyin kurşun düzeylerini düşürmemiş; böylece oral yolla şelat yapma etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır <sup>(48)</sup>. Gurer ve ark.'nın <sup>(19)</sup> 5 hafta içme sularıyla 2000 ppm kurşun asetat verdikleri sıçanlara daha sonra bir hafta boyunca NAC ile tedavi ettikleri çalışmada kan kurşun düzeyleri tedavi sonrası % 27.3 oranında düşmüştür. NAC kuvvetli bir şekilde kurşun şelasyonu yapan succimerin (dimerkaptosüksinik asit-DMSA) kandan kurşunu temizleme oranını da epey (% 92.8) yükseltmiştir. Bu bulgulara göre NAC etkisini, kurşunu hedef dokulardan ayırmadan yalnızca serbest tiyol grubu sayesinde göstermektedir <sup>(11,47,48)</sup>. Bundan dolayı NAC'ın kurşun zehirlenmesi tedavisinde şelat yapıcı ajanların adjuvantı olarak kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

NAC'ın bir diğer yararlı etkisi ise kurşun tarafından ALAD'ın inhibisyonu sonucu Çin hamsteri ovaryumu hücrelerinde biriken ALA'nın indüklediği oksidatif hasarı (GSH/GSSG oranını düşürmekte, MDA artmakta ve koloni oluşumu inhibe olmaktadır) geri çevirerek, GSH/GSSG oranını yükseltmesi ve koloni oluşumunun devamını sağlamasıdır <sup>(49)</sup>. Çaylak ve ark.'nın <sup>(44)</sup> sıçanlara oral olarak 5 hafta süresince 2000 ppm kurşun asetat ile birlikte koruyucu amaçlı verdikleri NAC (ağız 800 mg/kg/gün), kurşunla uyarılan oksidatif strese bağlı artmış serum MDA, eritrosit SOD ve GSH-Px <sup>(15)</sup> ile karaciğer, böbrek ve beyin

dokularına ait CAT seviyelerini düşürmüştür; kurşuna bağlı azalan plazma vitamin A ve E düzeyleri <sup>(15)</sup> ile böbrek ve beyin total antioksidan kapasitesini <sup>(45)</sup> ise yükseltmiştir. Bu çalışmalar sonucunda da NAC'ın etkisini direkt olarak serbest sülfhidril grubuyla oluşturduğu düşünülmektedir.

### 3.5. $\alpha$ -Lipoik asit (LA) (tiyotik asit)

Alfa-lipoik asit, mitokondride enerji ile ilgili pirtivat ve  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrojenaz multienzim komplekslerinde kofaktör olarak rol alır <sup>(50,51)</sup>. Terapötik olarak serbest radikallerin hücrelere vereceği zararların önlenmesinde, antioksidan etkisiyle oksidatif stresin azaltılmasında ve kan glukozunun düşürülmesinde yararlanılmaktadır <sup>(26,35,50,51)</sup>. Antioksidan olarak 20-100 mg/gün şeklinde insanların günlük kullanımına girmiştir <sup>(35)</sup>. Aköz ve hidrofobik ortamlarda yapılan çalışmalarda  $\alpha$ -lipoik asidin koenzim Q10 ve hücre içi GSH düzeylerini de arttırdığı görülmüştür. Oral verildikten sonra  $\alpha$ -lipoik asit tamamen absorbe edilmekte ve indirgenerek dihidrolipoik aside (DHLA) dönüşmektedir <sup>(35,50,51)</sup>. Şekil 5'te  $\alpha$ -lipoik asidin yapısı görülmektedir:



Şekil 5. Alfa-lipoik asidin yapısı.

Antioksidan etkisi ile LA, kurşunun bazı toksik etkilerini azaltmaktadır. İndirgenmiş formu olan dihidrolipoik asit (DHLA) iki adet serbest sülfhidril grubu içermektedir <sup>(52)</sup>. LA ve DHLA'nın ikisi de bazı ROS'ları temizleyebilir; vitamin E, vitamin C, GSH gibi bazı antioksidanları radikal ya da inaktif formundan yeniden oluşturur ve ağır metallerle şelat yapabilir <sup>(26,50,52,53)</sup>. GSH'nın yeniden oluşturulmasında milimolar konsantrasyonlarda NAC gerekirken, mikromolar düzeyde LA yeterlidir. Ayrıca LA kurşunun hedef dokularından biri olan beyne, kan-beyin engeli aşarak geçebilmektedir <sup>(26,53)</sup>. Kurşunla oksidatif stres oluşturulmuş Çin hamsteri ovaryumu hücreleri ile birlikte LA'nın inkübasyonu, koloninin canlı kalmasını sağlamış; MDA seviyeleri ile CAT aktivitesini düşürmüştür ve GSH içeriğini arttırmıştır. Aynı çalışma-



nın in vivo kısmında ise 2000 ppm kurşuna içme suları ile 5 hafta maruz bırakılmış ratlarda zehirlenmeyi takiben yapılan bir haftalık 25 mg/kg/gün LA uygulaması; eritrosit, beyin GSH seviyelerini yükseltmiştir. Eritrosit, beyin, böbrek MDA seviyelerini azaltmış; CAT ve G6PD'yı ise normal değerlerine döndürmüştür<sup>(53)</sup>. Çaylak ve ark.'nın<sup>(44)</sup> sıçanlara oral yolla 5 hafta süresince 2000 ppm kurşun asetat ile birlikte koruyucu etki için verdikleri LA (peritonici 25 mg/kg/gün), kurşunla uyarılan oksidatif strese bağlı artmış serum MDA, eritrosit SOD ve GSH-Px<sup>(15)</sup> ile beyin ve böbrek dokularına ait CAT seviyelerini düşürmüştür; kurşuna bağlı azalan beyin ve böbrek total antioksidan kapasitesini<sup>(45)</sup> ise yükseltmiştir. Bu ve benzer çalışmalarda kan, beyin ve böbrek kurşun düzeylerinde bir değişiklik tespit edilmediği için LA'nın kurşunla herhangi bir şelat yapma etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Bundan dolayı LA'nın kurşuna karşı etkisini hedef moleküllerden kurşunu ayırarak değil, bünyesindeki tiyol grubu nedeniyle var olan antioksidan kapasitesi ile gösterdiği sonuca varılmıştır.

### 3.6. Kaptopril

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (Angiotensin Converting Enzyme-ACE) inhibitörü olan kaptoprilin antihipertansif etkisinin yanısıra, antioksidan etkisi de vardır. Kaptoprilin yapısında bulunan terminal -SH grubunun ROS'ları temizlemedeki etkisi gösterilmiştir<sup>(11,54)</sup>. Bu tiyol grubu muhtemelen ağır metallerle şelat oluşturmakta ve böylece itrahatlarını arttırmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı kaptoprilin kurşun zehirlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Gürer ve ark.'nın<sup>(54)</sup> yapmış olduğu çalışmada, kurşunla oluşturulmuş oksidatif stres sonrası ratlara kaptopril verilmesi ile beyin, karaciğer ve böbreklerdeki GSH/GSSG oranı yükselmiş, MDA düzeyi hafif azalmış; CAT aktivitesi etkilenmemiştir. Bu ratlara 1 hafta boyunca 10 mg/gün kaptopril verilmesinin kan kurşun düzeylerinin azaltması, kurşun zehirlenmesinin tedavisinde şelat yapıcı bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Kurşunla artan hipertansiyon ise endotelium kaynaklı nitrik oksidin inaktivasyonunu arttırmamasından ve ROS oluşturmamasından kaynaklanabilir. Ding ve ark.<sup>(55)</sup>, hipertansiyonun kurşunun oluşturduğu hidroksil radikallerinin endotelial disfonksiyona yol açmasıyla oluştuğunu bildirmiştir. Sonuç olarak, kaptoprilden kurşun zehir-

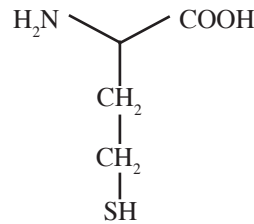
lenmesinde antihipertansif, şelat yapıcı ve olası antioksidan etkileri nedeniyle yararlanılabilir.

### 3.7. Taurin

Taurin, yapısındaki serbest sülfhidril grubu ile ROS temizlenmesinde direkt etkili ve oksidatif hasardan kaynaklanan membran permeabilitesinin önlenmesinde ise, indirekt etkili bir antioksidandır<sup>(26,56)</sup>. Taurin kurşunla indüklenen oksidatif hasar üzerine olan etkilerini lipid peroksidasyonunu azaltarak göstermektedir. İçme sularına 5 hafta boyunca 2000 ppm kurşun verilerek oluşturulan oksidatif hasar sonrası, sıçanlara bir hafta 1.1 g/kg/gün taurin verilmesi GSH miktarını arttırmakta; kurşunla artmış CAT, G6PD aktiviteleri ile MDA seviyelerini ise düşürmekte ve Çin hamsteri ovaryumu hücrelerinin yaşam süresini uzatmaktadır<sup>(56)</sup>. Taurinin kan, beyin, karaciğer ile böbrek kurşun düzeylerini düşürmediği ve etkisini şelasyon ile değil de antioksidan etkisiyle gösterdiği bildirilmiştir<sup>(26,56)</sup>. İnsanlar üzerine toksik etkisi bulunmamasından dolayı şelat yapıcı maddelerin (özellikle DMSA) enjeksiyon emülsiyonlarında çözücü kısım olarak kullanılabilir.

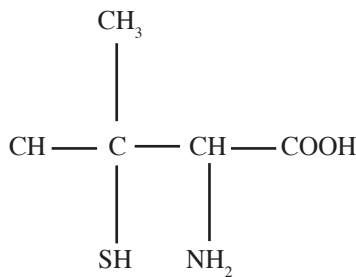
### 3.8. Homosistein (Hcy)

Homosistein protein olmayan SİA olup, metiyoninin demetilasyonu ile ortaya çıkan bir tiyol formudur (Şekil 6). Gıdalarla alınan homosisteinin kullanılması iki yolla düzenlenir. Gıda ile birlikte fazla miktarda metiyonin insana verildiğinde homosistein siklusu bazal seviyelere iner. Metiyonin metaboliti olan S-adenozilmetiyonin (SAM), homosistein moleküllerinin sentezinin oranını etkiler<sup>(35)</sup>. Bilim dünyasında Hcy yüksek konsantrasyonlarda ateroskleroz ve vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmesine rağmen<sup>(57)</sup>; bazı yazarlara göre mikromolar konsantrasyonlarda moleküler yapısında bulunan sülfür grubu ile antioksidan özellik de göstermektedir<sup>(57,58)</sup>.



Şekil 6. Homosisteinin yapısı.

Organizmada Hcy in vivo konsantrasyonu düşük olduğu zaman metiyonine veya sisteine dönüştürülebilir. Zappacosta ve ark. (59) Hcy'nin önemli miktarda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretmediğini (1 mol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretimi için 4000 mol Hcy gerekir) ileri sürmüştür. Aynı çalışmada, yüksek derecede okside olabilen sırasıyla "luminol ve dihidrodamin" in hipoklorit ve peroksinitrit tarafından "aminofaleyt" ve "rodamin" e oksidasyonunu engelleyerek ya da ferrilmyoglobinin metmyoglobine dönüşümünü artırarak Hcy'nin antioksidan bir etki sergilediğini de belirtmişlerdir. Hücresel ve kimyasal sistemlerde mikromolar konsantrasyonlarda prooksidan etki yerine antioksidan etki gösterdiğini rapor etmişlerdir (57,59). Hcy'nin D-penisilamine olan yapısal benzerliği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (60,61). Her ne kadar birçok yazar prooksidatif etkileri nedeniyle Hcy'nin kalp-damar hastalıkları ile ilişkisinin olduğunu ileri sürseler de Hcy, büyük olasılıkla kurşun zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan "D-penisilamin" e yapısal olarak benzerliğinden dolayı (Şekil 7) kurşunla şelat oluşturabilme yeteneği göstermektedir. Ayrıca, Hcy'nin yapısında yer alan sülfür grubunun da ağır metallerle şelat oluşturarak vücuttan atılmalarını artırdığı tahmin edilmektedir. Çaylak ve ark.'nın (45) sıçanlara oral yolla 5 hafta süresince 2000 ppm kurşun asetat ile birlikte koruyucu etki için vermiş oldukları Hcy (ağızdan 50 mg/kg/gün), çalışmada kurşunla uyarılan oksidatif strese bağlı artmış serum MDA, eritrosit SOD ve GSH-Px (15) ile böbrek dokusuna ait CAT (44) seviyelerini düşürmüştür; kurşuna bağlı azalan böbrek ve beyin total antioksidan kapasitesini ise yükseltmiştir.



Şekil 7. D-penisilaminin yapısı.

## SONUÇ

Kurşun maruziyetine bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin meydana gelmesi hücrelerin antioksidan elemanlarının salınımına ve sonrasında tükenmesine neden olur. Kurşunun neden olduğu oksidatif stresin

ana nedeni hücrelerin prooksidan/antioksidan dengesini bozmasıdır. Birçok araştırmacının da hemfikir olduğu gibi kurşunla artırılmış oksidatif hasar, sülfür içeren antioksidan bileşiklerin hayvan ve insanlara koruyucu ve tedavi edici olarak verilmesi ile azaltılabilir. Gelecekte akut veya kronik kurşun maruziyeti sonrası ve sülfürlü bileşiklerin kombine kullanıldığı deneysel çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Nriagu JO, Pacyna JM:** Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 1988; 333(6169):134-9.
2. **Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A, editörler.** Toxicology in Veterinary Medicine [Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji]. Metaller ve diğer inorganik ve radyoaktif maddeler. I. Baskı. Ankara: Medisan Yayınevi; 1998: 134-8.
3. **WHO.** Environmental Health Criteria 165-Inorganic lead, Geneva: 1995.
4. **Walter SD, Yankel AJ, von Lindern IH.** Age-specific risk factors for lead absorption in children. *Arch Environ Health* 1980; 35(1):53-8.
5. **WHO.** Major poisoning episodes from environmental chemicals, s.3-15, Geneva: 1992: 3-15.
6. **Grandjean P.** Health significance of metals- lead. In: Wallace RB, Kohatsu H, eds. *Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008: 609-11.
7. **Karakaya A, Ilko M, Ulusu T, Akal N, Karakaya AE.** Deciduous teeth of children from Urban and Suburban regions in Ankara (Turkey). *Bull Environ Contam Toxicol* 1996; 56(1):16-20.
8. **Sevinç E, Kösecik M, Koçyiğit A, et al.** The blood lead level and the effect of lead on hematological parameters in auto industry apprentices in Sanlıurfa [Şanlıurfa ilinde oto tamir atölyelerinde çalışan çıraklarda saç ve kan kurşun düzeyleri ve hematolojik değerler üzerine etkileri. *Harran Tıp Fak Der* 2004; 1(4):33-8.
9. **Yapıcı G, Can G, Kiziler AR, Aydemir B, Timur IH.** Childhood lead and cadmium exposure in a coal mining area in Yatağan, Turkey. *CEHCA*. 2005; 1(2):216.
10. **Yılmaz B, Aydın M, Kaya H, et al.** Environmental lead contamination and blood lead levels in children and adults in Keban district. *CEHCA*. 2005; 1(2):217.
11. **Gurer H, Ercal N.** Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med* 2000; 29(10):927-45.
12. **Yiin SJ, Lin TH.** Lead-catalyzed peroxidation of essential unsaturated fatty acid. *Biol Trace Elem Res* 1995; 50(2):167-72.
13. **El-Sokkary GH, Kamel ES, Reiter RJ.** Prophylactic effect of melatonin in reducing lead-induced neurotoxicity in the rat. *Cell Mol Biol Lett* 2003; 8(2):461-70.
14. **Sandhir R, Gill KD.** Effect of lead on lipid peroxidation in liver of rats. *Biol Trace Elem Res* 1995; 48(1):91-7.
15. **Çaylak E, Aytakin M, Halifeoğlu I.** Antioxidant effects of methionine, alpha-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60(4-5):289-94.
16. **Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N.** Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem* 2001; 1(6):529-39.
17. **Levander OA, Morris VC, Ferretti RJ.** Filterability of erythrocytes from vitamin E-deficient lead-poisoned rats. *J Nutr*. 1977; 107(3):363-72.
18. **Othman AI, El Missiry MA.** Role of selenium against lead toxicity in male rats. *J Biochem Mol Toxicol* 1998; 12(6):345-9.
19. **Gurer H, Ozgunes H, Neal R, Spitz DR, Ercal N.** Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. *Toxicology* 1998; 128(3):181-9.
20. **El-Missiry MA.** Prophylactic effect of melatonin on lead-

- induced inhibition of heme biosynthesis and deterioration of antioxidant systems in male rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2000; 14(1):57-62.
21. Knowles SO, Donaldson WE. Dietary modification of lead toxicity: effects on fatty acid and eicosanoid metabolism in chicks. *Comp Biochem Physiol C* 1990; 95(1):99-104.
  22. Lawton LJ, Donaldson WE. Lead-induced tissue fatty acid alterations and lipid peroxidation. *Biol Trace Elem Res* 1991; 28(2):83-97.
  23. Ribarov SR, Benov LC. Relationship between the hemolytic action of heavy metals and lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1981; 640(3):721-6.
  24. Kumar KS, Rowse C, Hochstein P. Copper-induced generation of superoxide in human red cell membrane. *Biochem Biophys Res Commun*. 1978; 83(2):587-92.
  25. Costa CA, Trivelato GC, Pinto AM, Bechara EJ. Correlation between plasma 5-aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead-exposed workers. *Clin Chem* 1997; 43(7):1196-202.
  26. Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health* 2005; 47(1):1-21.
  27. Solliway BM, Schaffer A, Pratt H, Yannai S. Effects of exposure to lead on selected biochemical and haematological variables. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78(1):18-22.
  28. Warren MJ, Cooper JB, Wood SP, Shoolingin-Jordan PM. Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolaevulinic acid dehydratase. *Trends Biochem Sci* 1998; 23(6):217-21.
  29. Murray RK. Porphyrins and Bile Pigments. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds. *Harper's Biochemistry*. 25th ed. Stamford: Appleton & Lange; 2000; p. 359-73.
  30. James MF, Hift RJ. Porphyrins. *Br J Anaesth*. 2000; 85(1):143-53.
  31. Fujita H, Nishitani C, Ogawa K. Lead, chemical porphyria, and heme as a biological mediator. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196(2):53-64.
  32. Ercal N, Treeratphan P, Lutz P, Hammond TC, Matthews RH. N-acetylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress. *Toxicology* 1996; 108(1-2):57-64.
  33. Hermes-Lima M, Valle VG, Vercesi AE, Bechara EJ. Damage to rat liver mitochondria promoted by delta-aminolevulinic acid-generated reactive oxygen species: connections with acute intermittent porphyria and lead-poisoning. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1056(1):57-63.
  34. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J* 2004; 45(5):776-88.
  35. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev* 2002; 7(1):22-44.
  36. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18(10):872-9.
  37. Yardim-Akaydin S, Ozkan Y, Ozkan E, Torun M, Simsek B. The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2003; 338(1-2):99-105.
  38. Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ. Methionine metabolism in mammals. The methionine-sparing effect of cystine. *J Biol Chem* 1998; 263(24):11750-4.
  39. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143(9):845-59.
  40. Tandon SK, Flora SJ, Singh S. Influence of pyridoxine (vitamin B6) on lead intoxication in rats. *Ind Health* 1987; 25(2):93-6.
  41. McGowan C. Influence of vitamin B6 status on aspects of lead poisoning in rats. *Toxicol Lett* 1989; 47(1):87-93.
  42. Stadtman ER, Van Remmen H, Richardson A, Wehr NB, Levine RL. Methionine oxidation and aging. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1703(2):135-40.
  43. Patra RC, Swarup D, Dwivedi SK. Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology* 2001; 162(2):81-8.
  44. Çaylak E, Halifeoğlu I. Effects of sulfur-containing antioxidants on malondialdehyde and catalase levels of liver, kidney and brain in lead-exposed rats [Sülfür içeren antioksidanların kurşuna maruz kalmış ratlarda karaciğer, böbrek ve beyin MDA ve katalaz düzeylerine antioksidan etkileri]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27(1):1-8.
  45. Caylak E, Halifeoglu I, Aydin S, Telo S, Bulmus O, Celik H. The effects of sulfur-containing compounds on total antioxidant capacity levels of liver, kidney and brain in lead-exposed rats. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27(6):823-8.
  46. Flora GJ, Seth PK. Beneficial effects of S-adenosyl-L-methionine on aminolevulinic acid dehydratase, glutathione, and lipid peroxidation during acute lead-ethanol administration in mice. *Alcohol* 1999; 18(2-3):103-8.
  47. Ercal N, Treeratphan P, Lutz P, Hammond TC, Matthews RH. N-acetylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress. *Toxicology*. 1996; 108(1-2):57-64.
  48. Ercal N, Treeratphan P, Hammond TC, Matthews RH, Grannemann NH, Spitz DR. In vivo indices of oxidative stress in lead-exposed C57BL/6 mice are reduced by treatment with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or N-acetylcysteine. *Free Radic Biol Med* 1996; 21(2):157-61.
  49. Neal R, Yang P, Fiechtl J, Yildiz D, Gurer H, Ercal N. Pro-oxidant effects of delta-aminolevulinic acid (delta-ALA) on Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Lett* 1997; 91(3):169-78.
  50. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(2):227-50.
  51. Sivaprasad R, Nagaraj M, Varalakshmi P. Combined efficacies of lipoic acid and 2,3-dimercaptosuccinic acid against lead-induced lipid peroxidation in rat liver. *J Nutr Biochem* 2004; 15(1):18-23.
  52. Moini H, Packer L, Saris NE. Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 182(1):84-90.
  53. Gurer H, Ozgunes H, Oztezcan S, Ercal N. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(1-2):75-81.
  54. Gurer H, Neal R, Yang P, Oztezcan S, Ercal N. Captopril as an antioxidant in lead-exposed Fischer 344 rats. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18(1):27-32.
  55. Ding Y, Gonick HC, Vaziri ND. Lead promotes hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in cultured aortic endothelial cells. *Am J Hypertens* 2000; 13(5 Pt 1):552-5.
  56. Gurer H, Ozgunes H, Saygin E, Ercal N. Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2001; 41(4):397-402.
  57. Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32(4):385-9.
  58. Zappacosta B, Mordente A, Persichilli S, Giardina B, De Sole P. Effect of homocysteine on polymorphonuclear leukocyte activity and luminol-dependent chemiluminescence. *Luminescence*. 2000; 15(4):257-60.
  59. Zappacosta B, Mordente A, Persichilli S, et al. Is homocysteine a pro-oxidant? *Free Radic Res* 2001; 35(5):499-505.
  60. Kang AH, Trelstad RL. A collagen defect in homocystinuria. *J Clin Invest* 1973; 52(10):2571-8.
  61. Zhou J, Moller J, Danielsen CC, et al. Dietary supplementation with methionine and homocysteine promotes early atherosclerosis but not plaque rupture in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(9):1470-6.