

Taurin, Melatonin ve N-Asetilsisteinin Kadmiyuma Bağlı Akciğer Hasarındaki Antioksidan Etkileri

The Antioxidant Effects of Taurine, Melatonin and N-Acetylcysteine in Cadmium-Induced Lung Injury

Nurettin AYDOĞDU, Hakan ERBAŞ, Kadir KAYMAK

Başvuru tarihi / Submitted: 14.07.2006 **Kabul tarihi / Accepted:** 19.07.2006

Amaç: Antioksidan özelliği bilinen taurin, melatonin ve N-asetilsisteinin (NAC) kadmiyum klorüre ($CdCl_2$) bağlı olarak gelişen akciğer hasarını önlemedeki ve oluşmuş hasarı tedavi etmedeki etkinlikleri karşılaştırıldı.

Çalışma Planı: Çalışmamızda 90 adet erkek Sprague-Dawley cinsi sıçan dokuz gruba ayrıldı. Üç ay süreyle grup 1'e içme suyu, grup 2'ye 200 ppm $CdCl_2$, grup 3'e 200 ppm $CdCl_2$ ve %1 taurin, grup 4'e 200 ppm $CdCl_2$ ve %0.02 melatonin, grup 5'e 200 ppm $CdCl_2$ ve %0.5 NAC içme sularına katıldı. Grup 6, 7, 8 ve 9'un içme sularına üç ay süreyle 200 ppm $CdCl_2$ katıldıktan sonra; yedi gün süreyle 6. gruba içme suyu, 7. gruba %4 taurin, 8. gruba %0.08 melatonin ve 9. gruba %2 NAC içme sularına katılarak verildi.

Bulgular: Koruyucu amaçla verilen melatonin ve NAC'nin azalmış glutatyon düzeyini artırdığı, hem koruyucu hem de tedavi amaçlı verilen üç ajanın da artmış olan lipit peroksidasyonun son ürünlerinden biri olan malondialdehit düzeylerini azalttığı görüldü.

Sonuç: Taurin, melatonin ve NAC $CdCl_2$ 'e bağlı olarak gelişen akciğer hasarına karşı hem koruyucu hem de tedavi edici rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Asetilsistein; kadmiyum; glutatyon; melatonin; taurin.

Objectives: The potential protective and therapeutic effects of taurine, melatonin and N-acetylcysteine (NAC), which are recognized as antioxidant agents, in cadmium chloride ($CdCl_2$)-induced lung injury were compared.

Study Design: Ninety male Sprague-Dawley rats were divided into 9 groups. During the 3 months treatment period, group 1 received drinking water, group 2 200 ppm $CdCl_2$, group 3 200 ppm $CdCl_2$ and 1% taurine, to, group 4, 200 ppm $CdCl_2$ and 0.02% melatonin, and group 5 received 200 ppm $CdCl_2$ and 0.5% NAC all added into drinking water in each group. After, groups 6, 7, 8 and 9 received 200 ppm $CdCl_2$ in their drinking water for 3 months, group 6 was given drinking water, group 7, 4% taurine, group 8, 0.08% melatonin and group 9, 2% NAC, each for 7 days.

Results: Melatonin and NAC which were given for protective purposes, increased the decreased glutathione levels. The 3 substances that were administered for both protective and therapeutic purposes, decreased the increased malondialdehyde levels, one of the end products of lipid peroxidation.

Conclusion: Taurine, melatonin and NAC play protective and therapeutic roles in $CdCl_2$ induced lung injury.

Key Words: Acetylcysteine; cadmium; glutathione; melatonin; taurine.

Ağır metallerin ekolojik sistemde yayılımının, doğal çevrimlerden çok insanın neden olduğu etkiler nedeniyle olduğu görülmektedir. Sürekli ve kullanıma bağlı kirlenmenin yanı sıra kazalar sonucu da ağır metallerin çevreye yayılımı önemli miktarlara ulaşabilmektedir.^[1] En önemli endüstriyel ve çevresel kirleticilerden biri olan ve canlılar üzerindeki çeşitli toksik etkileri bilinen kadmiyum, esansiyel olmayan, ağır metallerden biridir.^[2] İnsan yaşamını etkileyen önemli kadmiyum kaynakları, sigara dumanı, rafine edilmiş yiyecek maddeleri, su boruları, kahve, çay, kömür yakılması, kabuklu deniz ürünleri, kullanılan gübreler ve endüstriyel üretim aşamalarında oluşan baca gazlarıdır. Endüstriyel olarak kadmiyum zehirlenmesi kaynak yapımı sırasında kullanılan alaşım bileşimleri, elektrokimyasal kaplamalar, kadmiyum içeren boyalar ve kadmiyumlu piller ile olur. Kadmiyum önemli miktarda gümüş kaynaklarda ve sprey boyalarda da kullanılmaktadır. Ayrıca sigara önemli bir kadmiyum kaynağıdır ve bir adet sigara 1-2 µg kadmiyum içerir.^[3]

Kadmiyumun oluşturduğu hücrel toksisitenin oksidatif stres ile ilişkili olduğu; başlıca süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve nitrik oksit üretimine yol açtığı ve lipid peroksidasyonunu artırdığı, antioksidan enzimlere zarar verdiği, tiol proteinlerde değişikliklere neden olduğu, enerji metabolizmasını inhibe ettiği, DNA yapısında ve membran fonksiyonunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.^[4-8] Lipitler serbest radikal hasarına karşı en hassas yapılardır. Serbest radikaller, yağ asitlerindeki doymamış bağlarla kolayca reaksiyona girerek lipidlerin peroksidasyonuna neden olurlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasarı kendi kendini devam ettiren zincirleme bir reaksiyon olup geri dönüşümsüz membran hasarlarına neden olur.^[9]

Dokularda, oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalar vardır. Antioksidan enzim sistemleri, iki süperoksit dismutaz (CuZnSOD ve MnSOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir.^[10] Nonenzimatik endojen antioksidanların en önemlilerinden biri glutatyondur (GSH). Glutatyon pek çok dokuda yüksek düzeylerde

bulunan ve glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutatyonun, hidrojen peroksit, hidroksil, süperoksit, alkoksil radikalleri ile direkt olarak etkileşime girerek hücreyi serbest radikallere karşı koruduğu bildirilmektedir.^[11]

Pineal bezden salınan başlıca madde olan melatoninin farklı organ ve dokularda direkt serbest radikal yakalayıcı ve indirekt antioksidan etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Melatonin doğrudan radikal yakalayıcı etkisini, en çok yüksek toksik etkili hidroksil radikali üzerinde gösterir. Ayrıca hidrojen peroksit, singlet oksijen, peroksinitrit anyon, nitrik oksit, peroksil radikali ve hipoklorik asidi de nötralize eder.^[12-14] Araştırmalarda antioksidan özelliği vurgulanan ve tüm memeli dokularında serbest olarak bulunan taurin, organizmada sisteinden sentez edilen, protein yapısına katılmayan bir aminoasittir. Biyolojik sistemlerde gösterdiği antioksidan etkinin, biyomembranların stabilizasyonunda görev alması gibi özelliklerine bağlı olduğu ileri sürülmektedir.^[6,15,16] N-asetilsisteinin (NAC) serbest radikaller tarafından oluşturulan doku hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. N-asetilsisteinin bu etkisini GSH düzeyini artırarak, direkt "scavenger" olarak etki göstererek veya stabil nitrozotil türevleri oluşturarak gerçekleştirdiği bildirilmektedir.^[17-19] Taurin, melatonin ve NAC'nin kadmiyumun oluşturduğu hasarın da içinde olduğu birçok deneysel çalışmada koruyucu rol oynadıkları gösterilmiştir.^[6,14,18,19]

Çalışmamızda kadmiyuma bağlı olarak oluşan akciğer dokusundaki oksidatif hasara karşı antioksidan özelliği bilinen taurin, melatonin ve NAC'nin koruyucu ve ayrıca oluşmuş hasarı tedavi etmedeki etkinliğine bakarak bu etkileri karşılaştırmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra 340-370 g ağırlığında 90 adet erkek Sprague-Dawley sıçan eşit sayıda dokuz gruba ayrıldı. Üç ay süreyle 1. gruba içme suyu, 2. grubun içme suyuna 200 ppm CdCl₂ (cadmium chloride) (Fluka, USA), 3. grubun içme suyuna 200 ppm CdCl₂ ve %1 oranında taurin (Sigma,

USA), 4. grubun içme suyuna 200 ppm CdCl₂ ve %0.02 oranında melatonin (Sigma, USA), 5. grubun içme suyuna 200 ppm CdCl₂ ve %0.5 oranında NAC (Sigma, USA) katıldı. Tedavi amacıyla 6, 7, 8 ve 9. grupların içme suyuna üç ay süreyle 200 ppm CdCl₂ katıldı ve bu sürenin sonunda yedi gün boyunca 6. gruba içme suyu, 7. grubun içme suyuna %4 oranında taurin, 8. grubun içme suyuna %0.08 oranında melatonin ve 9. grubun içme suyuna %2 oranında NAC katıldı. Tedavi sürelerinin sonunda 10 mg/kg intramusküler ksilazin (Rompun®, Bayer, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, Türkiye) anestezisi altında deneklerin akciğer dokusu alındı ve biyokimyasal analizler yapılmaya kadar -80 °C'de saklandı.

Akciğer dokusu malondialdehit (MDA) ve GSH için 0.15 M KCl solüsyonu ile %10'luk (w:v) olacak şekilde hazırlandı. Akciğer homojenatlarında lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeylerinin tayini için Ohkawa ve ark.nun^[20] spektrofotometrik yöntemi kullanıldı. Yöntem, doku homojenatında peroksit lipitlerin yıkım ürünü olan MDA'nın, tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu sonucunda oluşan renkli ürünün miktar tayini prensibine dayanmaktadır. Akciğer lipit peroksidasyonu sonuçları, nmol MDA/g doku olarak verildi. Glutasyon düzeyinin ölçümü, akciğer homojenatlarındaki serbest sülfidril gruplarının Ellman^[21] ayracı ile oluşturduğu rengin spektrofotometrik olarak saptanması yöntemine göre gerçekleştiril-

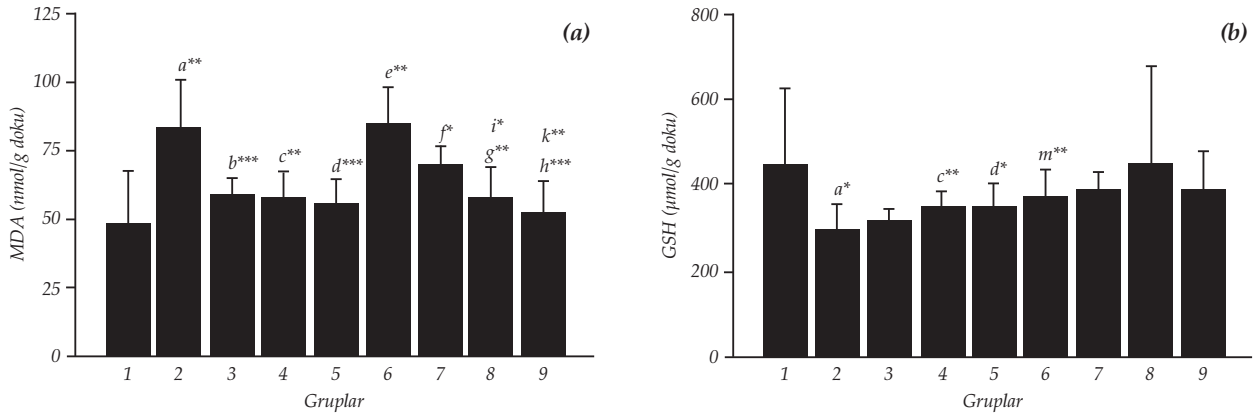
di. Doku GSH düzeylerine ait sonuçlar, µmol GSH/g doku olarak gösterildi.

Verilerin istatistiksel analizleri için, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve değişkenlerin hiçbiri normal dağılım göstermedi. Bu nedenle veriler Mann Whitney U-testi ile değerlendirildi; p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince 7. grupta bir ve 8. grupta iki adet sıçan öldü. Çalışma gruplarına ait akciğer dokusunda saptanan MDA düzeyleri Şekil 1a'da, GSH düzeyleri Şekil 1b'de gösterildi. Çalışmamızda kontrol (1. grup) grubuna göre; 2. grupta MDA düzeyinin arttığı (p<0.01), GSH düzeyinin azaldığı (p<0.05) görüldü. Kadmiyum klorid ile birlikte taurin verilen grupta (3. grup) sadece CdCl₂ verilen 2. gruba göre; MDA azalırken (p<0.001), GSH düzeyinde anlamlı farklılık görülmedi. Kadmiyum klorid ile birlikte melatonin verilen grupta (4. grup) sadece CdCl₂ verilen 2. gruba göre; MDA düzeyinin azaldığı (p<0.01), GSH düzeyinin arttığı (p<0.01) saptandı. Kadmiyum klorid ile birlikte NAC verilen grupta (5. grup) sadece CdCl₂ verilen 2. gruba göre; MDA düzeyi azaldı (p<0.001), GSH düzeyi arttı (p<0.05).

Üç ay boyunca CdCl₂ verilen ve yedi gün sadece su verilen 6. grup ile 1. grup parametrelerine göre; MDA düzeylerinin arttığı (p<0.01), GSH düzeyinde ise anlamlı farklılık görülmedi-



Şekil 1. Çalışma gruplarında akciğer dokusu (a) malondialdehit ve (b) glutatyonur düzeyleri. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001. Karşılaştırmalar: a: Grup 1 ile 2; b: Grup 2 ile 3; c: Grup 2 ile 4; d: Grup 2 ile 5; e: Grup 1 ile 6; f: Grup 6 ile 7; g: Grup 6 ile 8; h: Grup 6 ile 9; i: Grup 7 ile 8; j: Grup 7 ile 9; m: Grup 2 ile 6.

ği saptandı. Altıncı grup ile üç ay boyunca CdCl₂ verildikten sonra ve yedi gün içme sularına %4 oranında taurin eklenen 7. grup arasında; MDA düzeyinin azaldığı (p<0.05), GSH düzeyinde ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Altıncı grup ile üç ay boyunca CdCl₂ verildikten sonra ve yedi gün içme sularına %0.08 oranında melatonin verilen 8. grup arasında; MDA düzeyi azalırken (p<0.01), GSH düzeyinde anlamlı farklılık görülmedi. Altıncı grup ile üç ay boyunca CdCl₂ verildikten sonra ve yedi gün içme sularına %2 oranında NAC verilen 9. grup arasında; MDA düzeyinin azaldığı (p<0.001), GSH düzeyinde ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Çalışmamızda üç ay içme suyuyla CdCl₂ verilen 2. gruba göre, üç ay CdCl₂ verildikten sonra 7 gün süresince içme suyu verilen 6. grupta GSH düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu (p<0.01) görüldü.

Üç ay boyunca CdCl₂ verildikten sonra yedi gün yüksek dozda taurin verilen 7. gruba göre; hem yüksek dozda melatonin hem de NAC verilen 8. ve 9. gruplardaki MDA düzeyleri (sırasıyla: p<0.05, p<0.01) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Diğer grupların parametreleri arasında ise anlamlı farklılık görülmedi.

TARTIŞMA

Farklı endüstriyel alanlarda yaygın olarak kullanılan ve en önemli çevresel kirleticilerden biri olan kadmiyum bileşiklerinin insan ve hayvanlarda değişik toksik etkilere neden olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.^[1-4,14,18,19,22-26] Kadmiyum başlıca böbrek ve karaciğerde birikmesine rağmen, sigara içenlerin akciğerlerinde kadmiyum konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir.^[1,3,25] Kadmiyumun oluşturduğu sitotoksik etkilerden serbest radikaller oluşturması ve antioksidan savunma sisteminde bozukluğa neden olması sorumlu tutulmaktadır.^[7,8] Serbest radikaller hücrede proteinleri, DNA'yı ve membran lipitlerini etkileyerek hücre fonksiyonlarının ve bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu uzun süreden beri kadmiyum toksisitesi için primer mekanizma olarak düşünülmektedir.^[7,8,19] Bu yüzden kadmiyumun oluşturduğu

oksidatif strese karşı koruyucu ve tedavi amacıyla antioksidan etkili ajanların verilmesi gerektiğine inanılmaktadır.^[22]

Bu çalışmada, antioksidan özelliği çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilen taurin, melatonin ve NAC'nin kadmiyumun oluşturduğu oksidatif akciğer hasarına karşı hem koruyucu hem de tedavi edici etkileri karşılaştırılmıştır. Daha önce kadmiyum verilerek oluşturulan hasara karşı taurin, melatonin ve NAC'nin farklı organlar üzerinde koruyucu etkileri gösterilmiştir.^[6,14,18,19,23,24] Ancak çalışmamızda kadmiyum ve antioksidanların verilme süreleri, dozları, uygulama yolu önceki çalışmalardan farklılık göstermektedir. Ayrıca yapılan literatür araştırmalarımıza göre kadmiyum toksisitesine karşı melatoninin akciğerde lipit peroksidasyonu azalttığını bildiren çalışma dışında taurin ve NAC verilen çalışmalarda akciğer dokusu üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmadı.^[14]

Çalışmamızda üç ay süresince CdCl₂'e maruz bırakılan 2. grupta GSH düzeyinin azaldığı, MDA düzeyinin arttığı görüldü. Farklı deney hayvanlarında, farklı dozlarda, farklı sürelerde, farklı yollarla kadmiyum toksisitesine maruz kalmanın lipit peroksidasyonunu artırdığı ve GSH düzeyinde azalmaya neden olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^[4,6-8,14,18,19,22-24,26] Karbownik ve ark.^[14] hamsterlerde intraperitoneal kadmiyum enjeksiyonunun akciğer, beyin ve kalpte lipit peroksidasyon düzeyini artırdığını bildirmişlerdir. Bu bulgu çalışmamızda artmış lipit peroksidasyonu sonucu ile benzerlik göstermektedir. Kirschvink ve ark.^[26] CdCl₂ inhale ettirilen sıçanların bronkoalveoler lavaj sıvısındaki GSH düzeyinin 1. saatte yükseldiği, fakat 3, 5 ve 5. haftadan sonra iki hafta CdCl₂ inhale ettirilmeyen sıçanlarda azaldığını bildirmişlerdir. Bu bulgular çalışmamızda artmış lipit peroksidasyonu ve azalmış GSH düzeyi ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda üç ay CdCl₂ verildikten sonra yedi gün içme suyu verilen 6. grupta, kontrol grubuna göre MDA düzeyi yüksek olmasına rağmen, GSH düzeyindeki azalma anlamlı değildi. Ayrıca üç ay boyunca CdCl₂ verilen 2. gruba göre, üç ay CdCl₂ verildikten sonra yedi gün sadece içme suyu verilen 6. grupta GSH düzeyinde artma gözlemlendi. Ancak MDA

düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadı. Bu bulgular, kadmiyum maruziyetinin ortadan kalkması ile hücre içi non-enzimatik önemli antioksidanlardan biri olan glutatyon düzeyinde düzelme meydana geldiğini göstermektedir.

Taurinin antioksidan etkisi kadmiyumun oluşturduğu toksik etkinin de içinde olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.^[6,15,16] Çalışmamızda CdCl₂ ile birlikte koruyucu amaçla taurin verilen 3. grupta ve üç ay CdCl₂ verildikten sonra yüksek dozda tedavi amacıyla yedi gün taurin verilen 7. grupta MDA düzeyinin azaldığı saptandı. Ancak GSH düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hwang ve Wang, sıçanlara diyetle kadmiyum verilmesinin sekiz hafta sonra karaciğerde GSH düzeyini azalttığını, hem karaciğerde hem de plazmada MDA düzeyini artırdığını, kadmiyumla birlikte taurin uygulamasının GSH düzeyini artırdığını, plazma ve karaciğerde ise MDA düzeyini azalttığını bildirmişlerdir.^[6] Taurinin farklı deneysel modellerde lipit peroksidasyonunu azalttığı ve antioksidan savunma sistemi üzerinde koruyucu rol oynadığı bildirilmiştir.^[6,15,16] Çalışmamızda taurinin lipit peroksidasyon üzerindeki etkisi önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ancak sonuçlarımızdaki GSH düzeyi daha önce taurin verilen çalışma sonuçları ile uyumsuzdur. Bu durum, çalışmamızda CdCl₂ ve taurinin verilme süreleri, dozları, uygulama yollarının farklı olmasından kaynaklanabilir.

Melatoninin güçlü bir antioksidan olduğu ve dokularda lipit peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir.^[12-14] Çalışmamızda koruyucu amaçla CdCl₂ ile birlikte melatonin verilen 4. grupta GSH düzeyinin arttığı, MDA düzeyinin azaldığı görüldü. Üç ay CdCl₂ verildikten sonra tedavi amacıyla yüksek dozda melatonin verilen 8. grupta ise MDA düzeyinde azalma meydana geldiği, GSH düzeyinde ise anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Kadmiyum toksisitesine karşı farklı deney hayvanı türlerinde, farklı dozlarda, farklı yollarla melatonin verilmesinin farklı organlarda koruyucu rol oynadığı rapor edilmiştir.^[12,23,24] Melatonin uygulaması ile elde ettiğimiz bulgularımız, bu çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

N-asetilsistein etkin bir antioksidan ve glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynamaktadır.^[17-19] Kadmiyum klorid ile birlikte koruyucu amaçla NAC verilen 5. grupta MDA düzeyinin azaldığı, GSH düzeyinin arttığı görüldü. Üç ay boyunca CdCl₂ verildikten sonra yedi gün içme sularına %2 oranında tedavi amacıyla NAC verilen 9. grupta MDA'nın azaldığı, GSH düzeyinde ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Shaikh ve ark.^[19] haftada beş kez 22 hafta derialtı CdCl₂ enjeksiyonunun, sıçanlarda karaciğer GSH ve MDA düzeyini artırdığını, dokuzuncu haftadan sonra NAC verilmesinin GSH düzeyinde değişikliğe neden olmadığını, MDA düzeyini ise 2.3 kat daha azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda NAC uygulanan gruplarda elde ettiğimiz bulgular bu çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular göz önüne alındığında melatonin ve NAC uygulamasının hem koruyucu hem de tedavi edici olarak daha iyi rol oynadığı söylenebilir.

Sonuç olarak, CdCl₂ uygulanmasının sıçan karaciğer dokusunda lipit peroksidasyonunu artırdığı, hücre içi en önemli non-enzimatik antioksidanlardan biri olan GSH düzeyini düşürdüğü saptandı. Kadmiyum klorid uygulamasının kesilmesinin ise GSH düzeyinin düzelmesine neden olduğu görüldü. Hem koruyucu amaçla CdCl₂ ile birlikte hem de tedavi amacıyla CdCl₂ uygulanmasından sonra taurin, melatonin ve NAC uygulamasının lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen MDA düzeyini düşürdüğü tespit edildi. Taurin, melatonin ve NAC'nin CdCl₂ bağlı olarak gelişen akciğer hasarına karşı hem koruyucu hem de tedavi edici amaçla uygulamasının antioksidan savunma sistemini güçlendirmeye yönelik olarak önem taşıdığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Baldwin DR, Marshall WJ. Heavy metal poisoning and its laboratory investigation. *Ann Clin Biochem* 1999;36:267-300.
2. Karabulut-Bulan Ö, Koyutürk M, Bolkent Ş, Yanardağ A, Tabakoğlu-Oğuz A. Sıçan tiroid bezinde kadmiyum hasarına karşı C vitamini, E vitamini ve selenyumun kombine kullanımının etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004;35:174-80.
3. Public Health Statement for Cadmium, July 1999.

- Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/phs5.html>.
- Jurczuk M, Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Galazyn-Sidorczuk M, Kulikowska-Karpinska E. Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol. *Food Chem Toxicol* 2004;42:429-38.
 - Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg* 2004;15:91-6.
 - Hwang DF, Wang LC. Effect of taurine on toxicity of cadmium in rats. *Toxicology* 2001;167:173-80.
 - Casalino E, Calzaretto G, Sblano C, Landriscina C. Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicology* 2002;179:37-50.
 - Lopez E, Arce C, Oset-Gasque MJ, Canadas S, Gonzalez MP. Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radic Biol Med* 2006;40:940-51.
 - Szymanska E, Laskowska-Klita T. Effect of cadmium (CdCl₂) on lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes. *Acta Biochim Pol* 1993;40:144-6.
 - Dobashi K, Ghosh B, Orak JK, Singh I, Singh AK. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. *Mol Cell Biochem* 2000;205:1-11.
 - Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983;52:711-60.
 - Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2001;426:1-10.
 - Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech Ageing De* 2002;123:1007-19.
 - Karbownik M, Gitto E, Lewinski A, Reiter RJ. Induction of lipid peroxidation in hamster organs by the carcinogen cadmium: melioration by melatonin. *Cell Biol Toxicol* 2001;17:33-40.
 - Nakamura T, Ogasawara M, Koyama I, Nemoto M, Yoshida T. The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by oxygen radicals. *Biol Pharm Bull* 1993;16:970-2.
 - Redmond HP, Stapleton PP, Neary P, Bouchier-Hayes D. Immunonutrition: the role of taurine. *Nutrition* 1998;14:599-604.
 - Abbasoğlu SD, Balkan J, Kanbağlı Ö, Çevikbaş U, Toker GA, Uysal M. Aminoguanidin ve NACin endotoksemik sirozlu sığınlarda karaciğer hasarı, oksidatif ve nitrozatif stres üzerine etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5:27-32.
 - Tandon SK, Singh S, Prasad S, Khandekar K, Dwivedi VK, Chatterjee M, et al. Reversal of cadmium induced oxidative stress by chelating agent, antioxidant or their combination in rat. *Toxicol Lett* 2003;145:211-7.
 - Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154:256-63.
 - Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8.
 - Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82:70-7.
 - Santos FW, Zeni G, Rocha JB, Weis SN, Fachinetto JM, Favero AM, et al. Diphenyl diselenide reverses cadmium-induced oxidative damage on mice tissues. *Chem Biol Interact* 2005;151:159-65.
 - Kim CY, Lee MJ, Lee SM, Lee WC, Kim JS. Effect of melatonin on cadmium-induced hepatotoxicity in male Sprague-Dawley rats. *Tohoku J Exp Med* 1998;186:205-13.
 - Chwelatiuk E, Wlostowski T, Krasowska A, Bonda E. The effect of orally administered melatonin on tissue accumulation and toxicity of cadmium in mice. *J Trace Elem Med Biol* 2006;19:259-65.
 - Grasseschi RM, Ramaswamy RB, Levine DJ, Klaassen CD, Wesselius LJ. Cadmium accumulation and detoxification by alveolar macrophages of cigarette smokers. *Chest* 2003;124:1924-8.
 - Kirschvink N, Martin N, Fievez L, Smith N, Marlin D, Gustin P. Airway inflammation in cadmium-exposed rats is associated with pulmonary oxidative stress and emphysema. *Free Radic Res* 2006;40:241-50.