

Kadmiyumun eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) aktivitesine etkisi

Saadet GÜMÜŞLÜ¹, Gülsen ÖNER²

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Biyokimya ABD, ²Fizyoloji ABD, ANTALYA

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tolere edilebilir doz olarak bildirdiği 400 ng/hf ve bunun iki katı olan 800 µg/hf kadmiyum, kadmiyum klorür şeklinde gavajla erkek albino sıçanlara (220-240 g) 4 hafta süreyle verilerek, kadmiyumun eritrosit G-6-PD aktivitesine etkisi araştırıldı. Her iki dozun da eritrositlerin antioksidan indikatörü olan G-6-PD (EG 1.1.1.49) aktivitesini önemli derecede azalttığı bulundu. Kullanılan her iki doz da hayvanların vücut ağırlıklarına ve günlük besin alınımlarına etki etmedi. [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(5):240-244]

Anahtar Kelimeler: Kadmiyum, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, Antioksidan

Organizmadaki hücrelerin fonksiyonel bütünlüğünün devamı için oksijenin eritrositler aracılığı ile taşınarak hücrelere sunulması gereklidir. Sağlıklı oksijen taşınmasının birinci kuralı ise, eritrositlerin oksidan etkilerden korunarak hemoglobin ile oksijenin kolay ayrışabilir bir bağlantı oluşturmasıdır. Bu nedenle eritrositlerde güçlü bir antioksidan aktivitenin mevcudiyetine gereksinim vardır ve bu aktivite Heksoz Monofosfat (HMP) şantı ile sağlanır. HMP şantının amacı, eritrositleri oksidan ajanlardan ve özellikle hidrojen peroksidin zararlarından korumaktır. Eritrositlerde hidrojen peroksidin (H₂O₂) zararlı etkilerini önleyen iki enzim vardır. Bunlar, glutatyon peroksidaz ve katalazdır. HMP şantında üretilen NADPH glutatyon peroksidazin substratı olan redukte glutatyon (GSH) oluşumunu sağlar (1). GSH, diğer hücre elemanlarına oranla daha kolay okside olma eğilimi gösterdiğinden, redukte sulfidril grubu (-SH) taşıyan bazı enzimleri, membran lipoproteinlerini ve hemoglobini otooksidasyondan koruyarak yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlar. GSH ayrıca, glutatyon peroksidazin katalizlediği reaksiyonla eritrositlerde H₂O₂ ve diğer serbest oksijen radikallerinin reduksiyonu için gereklidir (2). Bütün bu olaylar, GSH'in ve dolayısıyla NADPH in sürekli rejenerasyonunu gerektirir ki, bu da G-6-PD enzimi ile sağlanır (3).

G-6-PD enziminin metabolik önemi, eritrositler için tek redukte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fostat (NADPH) kaynağı olan ve onları oksidatif hemolizden

koruyan HMP şantını başlatıcı bir enzim olmasından ileri gelir (4).

Bu enzimin aktivitesinde değişmeye neden olacak faktörlerin dolaylı olarak oksijen taşınmasında olumsuz etkisi kaçınılmazdır. Bazı fonksiyonel gruplar enzimlerin aktivitelerini göstermelerinde önemli rol oynarlar. Bunlar arasında sulfidril grupları da vardır. Bu grupların karakteristik özelliği, ağır metallerle birleşerek merkaptidleri oluşturması ve enzimlerin aktivitelerinde kayıplara yol açmasıdır (5,6). Sulfidril grupları yönünden zengin bir enzim olan G-6-PD'nin aktivitesi öncelikle ağır metallerden etkilenmelidir (7,8). Sheabar ve Vannai (6)'nın G-6-PD ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktivitelerinin kadmiyum ve arsenit mevcudiyetinde azaldığını ortaya çıkaran in vitro çalışmaları bu görüşü desteklemektedir. Ancak kadmiyumun antioksidan enzim aktivitesine etkisini inceleyen araştırmaların sonuçları arasında çelişkiler vardır. Gill, Pal and Nath (9), Sheabar and Yannai (6) kadmiyumun G-6-PD aktivitesini azalttığını bildirirken, Boudreau et al. (10) aksini savunmaktadır.

Her ne kadar kadmiyum organizmada bulunan esansiyel metallerden birisi değilse de, günümüzde sanayi ürün artıkları ve gübreleme yöntemleri alınan besinlerdeki kadmiyum düzeyini etkilemekte ve bu nedenle sentetik gübreli toprakta yetiştirilen sebze, meyve ve hububatların diyetle alınmaları sonucunda kadmiyumun organizmaya girişi her geçen gün artmaktadır. Yiyecek, içecek, zooteknolojik ürünlere ilaveten sigara ve atmosfer havası ile de kadmiyum bol miktarda vücuda girmektedir (10,11,12).

Kadmiyumun G-6-PD enzim aktivitesine etkisinin sonuçları arasındaki çelişkilerin çözümlenmesi ve etkili kadmiyum dozunun saptanmasının oksijen taşıma kapasitesi yönünden klinik önemi çok fazladır.

Geliş Tarihi: 15.5.1992

Kabul Tarihi: 14.7.1992

Yazışma Adresi: Saadet GÜMÜŞLÜ
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyokimya ABD, ANTALYA

KADMIYUMUN ERİTROSİT GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ (G-6-PD) AKTİVİTESİNE ETKİSİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün haftalık 400 ug kadmiyum alınmasının zararlı olmadığını bildirmesine karşın (13), in vitro çalışmalarda enzim aktivitesinin çok düşük kadmiyum dozlarından bile etkilenmesi, bu konunun in vivo olarak tekrar incelenmesinin önemli olacağını düşündürmüştür. Bu nedenle, biz tertiplediğimiz deneysel çalışmada bir ay süre ile WHO'nun onayladığı doz ve bunun iki mislinin eritrosit G-6-PD enzim aktivitesine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezinde yapılan bu çalışmada ağırlıkları 220-240 g arasında değişen 24 adet 3 ay 11 günlük erkek albino sıçanlar kullanıldı.

8'erlik 3 gruba ayrılan sıçanlar her kafeste bir grup olacak şekilde muhafaza edildiler.

I. Grubu (kontrol) oluşturan 8 sıçana 4 haftalık deney süresince her gün gavajla 1 ml. distile su, yeterli miktarda yem ve musluk suyu verildi.

II. gruptaki 8 hayvana I. gruptan farklı olarak 1 ml distile su içinde çözülmüş 57.14 ug/gün Cd, CdCl₂ şeklinde verildi.

III. grupta bulunan 8 sıçana ise, 4 hafta süresince yeterince yem ve suya ilaveten gavajla 114.28 ug/gün Cd verildi.

Bütün hayvanların günlük içtikleri su ve yedikleri yem miktarları kaydedildi. Ağırlık değişiklikleri haftalık ölçümlerle izlendi. 4. haftanın sonunda 17 saatlik açlığı takiben, hayvanlar hafif eter anestezisi ile uyutulup heparinize enjektörlerle alınan kan örnekleri çalışılncaya kadar buz içinde saklandılar. Hayvanların karaciğer, böbrek ve beyinleri tartıldı.

Kantitatif G-6-PD aktivitesi eritrosit hemolizatında WHO tarafından önerilen modifiye Zinkham yöntemi ile Beckman Model 26 Spektrofotometresinde 37°C'de ölçüldü (2).

Hemolizat hemoglobin düzeyleri siyanmethemoglobin yöntemi ile tayin edildi (2,3,4).

Eritrosit hemolizatının kadmiyum içeriği uygun dilüsyonlarla Hitachi Model Z-8000 Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde grafit yöntemi (alevsiz yöntem) kullanılarak yapıldı.

Sonuçların değerlendirilmesinde Studenfun "t" testinden yararlanıldı.

BULGULAR

4 haftalık gözlem süresince kontrol grubunu oluşturan sıçanların iştah, büyüme, gelişme ve aktivitelerinin normal olmasına karşın, günde 57.14 ug ve 114.28 ug kadmiyum alan II. ve III. gruptaki hayvanların idrarlarında artış, tüyelerinin parlaklığında azalma, iritabilité ve hiperaktivite gibi davranış değişiklikleri dikkati çekti.

Ağırlık değişiklikleri

Deney süresince, bütün gruplardaki hayvanlarda ağırlık artışı saptandı ise de kontrol grubu ile kıyaslandığında

II. gruptaki sıçanların ağırlık değişikliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak günde 114.28 ug kadmiyum alan III. gruptaki sıçanların ağırlık artışı 4. haftaya kadar önemli iken ($p < 0.01$), 4. haftada bu artış önemini yitirdi (Şekil 1).

Günlük besin alınımı

Tablo 1'de görüldüğü gibi, kontrol grubundaki hayvanların büyümeleri nedeniyle zamana bağımlı olarak sıçanların almış oldukları günlük yem miktarında artış görüldü.

II. gruptaki sıçanlar, kontrol grubu ile kıyaslandığında I. ve 4. hafta hariç diğer haftalarda yedikleri yem miktarları kontrol hayvanlarınınkinden farksızdı (Tablo 1). Halbuki günde 114.28 ug Cd alan III. gruptaki sıçanların iştahları 1. haftadan itibaren anlamlı olarak arttı ve bu artış 4. haftaya kadar korundu.

Günlük su tüketimi

Kontrol grubundaki sıçanlar 1. ve 2. haftada tedavi amacıyla verilen 1 ml suya ilaveten günde ortalama 39.26 ± 6.15 ml su içerken, 3. ve 4. haftalarda bu miktarın azaldığı dikkati çekti (Tablo 2).

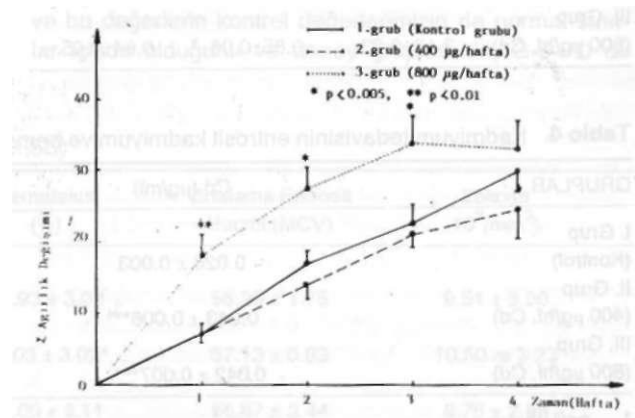
400 ug/hf. Cd alan II. grubun günlük su alımı kontrole göre daha az olduğu halde, 800 ug/hf. Cd alan III. gruptaki sıçanların günlük içtikleri su miktarı kontrolün aldığı su miktarından fazla idi (Tablo 2).

57.14 ug/gün Cd, sıçanların su tüketimini azalttığı halde, 114.28 ug/gün Cd tedavisi su içmeyi arttırıcı yönde etkiledi.

Organ ağırlıkları

Sıçanlar sakrifiye edildikten hemen sonra tartılan organların yaş ağırlıkları vücut ağırlığının %'si olarak hesaplandığında, karaciğer ve böbrek ağırlıkları açısından gruplar arasında fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Düşük doz kadmiyum, beyin ağırlığına önemli olmakla birlikte arttırıcı yönde etki ederken, 800 ug/hf Cd'un beyin ağırlığına etkisi gözlenmedi (Tablo 3).



Şekil 1. Kadmiyumun vücut ağırlığına etkisi (Başlangıç değerinin yüzdesi olarak) (Ort. 1 SH).

Tablo 1. Besin tüketimi (g/gün) (Ortalama \pm SS)

GRUPLAR	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta
I. Grup (Kontrol)	20.69 \pm 1.73	28.0 \pm 3.67	27.22 \pm 2.08	24.42 \pm 1.60
II. Grup (400 ug/hf. Cd)	23.34 \pm 2.36*	27.54 \pm 2.79	28.70 \pm 3.92	27.02 \pm 2.44*
III. Grup (800 Mg/hf.Cd)	30.15 \pm 3.96**	31.34 \pm 1.86*	26.91 \pm 1.37	28.44 \pm 2.87**

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001

Tablo 2. Su tüketimi (ml/gün) (Ortalama \pm SS)

GRUPLAR	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta
I. Grup (Kontrol)	39.26 \pm 6.15	39.82 \pm 5.19	36.43 \pm 2.36	36.67 \pm 2.52
II. Grup (400 ug/hf. Cd)	34.82 \pm 4.43	33.39 \pm 1.07*	34.38 \pm 2.48	34.58 \pm 2.55
III. Grup (800 jg/hf. Cd)	43.39 \pm 5.68	38.93 \pm 4.08	37.23 \pm 5.18	37.50 \pm 3.66

p<0.01

Kan kadmiyum ve hemoglobin düzeyleri

4. haftanın sonunda sıçanlardan alınan kan örneklerinin eritrosit kadmiyum ve hemoglobin içerikleri ölçüldü. Gruplar arası önem kontrolü yapıldığında, kadmiyum alan hayvanlarda eritrosit kadmiyum artışı anlamlı bulundu (p<0.001). Kadmiyumu artmış olan bu eritrositlerin hemoglobin değerleri de artmış olarak bulundu.

Tablo 3. 4. Haftadaki vücut ağırlığının %'si olarak organ ağırlıklarından değişiklikler (Ortalama \pm SS)

GRUPLAR	Karaciğer	Böbrek	Beyin
I. Grup (Kontrol)	3.16 \pm 0.21	0.79 \pm 0.05	0.68 \pm 0.04
II. Grup (400 ug/hf.Cd)	3.19 \pm 0.51	0.84 \pm 0.10	0.73 \pm 0.07
III. Grup (800 ug/hf. Cd)	3.18 \pm 0.23	0.85 \pm 0.06	0.64 \pm 0.05

Ancak haftada 400 ug kadmiyum alan grupta hemoglobin artışı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemsiz (p>0.05) görülürken, haftada 800 ug kadmiyum alan gruptaki hemoglobin artışı önemli bulundu (p<0.05) (Tablo 4). Kadmiyum/hemoglobin oranı şeklinde değerlendirildiğinde II. grupta gözlenen anlamlı artış, hemoglobin değişmemesine karşın kadmiyum düzeylerinin önemli artışından kaynaklanmakta idi. Kadmiyum/hemoglobin oranı ile G6PD arasında ve eritrosit kadmiyumu ile G6PD arasındaki korrelasyon anlamlı değildi (p>0.05)

Kadmiyumun G-6-PD'ye etkisi

4. haftanın sonunda kontrol grubundaki sıçanlarda G-6-PD değeri ortalama 14.73 \pm 1.86 IU/g.Hb, 400 ug/hf. Cd alan II. grupta 11.52 \pm 0.79 IU/g.Hb, 800 ug/hf. Cd alan III. grupta ise 10.66 \pm 0.89 IU/g. Hb olarak bulundu. Gruplar arası önem kontrolü yapıldığında, kadmiyum alan gruplardaki azalış çok anlamlı idi

Tablo 4. Kadmiyum tedavisinin eritrosit kadmiyum ve hemoglobin düzeylerine etkisi (Ortalama \pm SS)

GRUPLAR	Cd ^u g/ml)	gHb/ml	ug Cd/g Hb
I. Grup (Kontrol)	0.026 \pm 0.003	0.41 \pm 0.08	0.065 \pm 0.00
II. Grup (400 ug/hf. Cd)	0.043 \pm 0.006***	0.44 \pm 0.21	0.129 \pm 0.087*
III. Grup (800 ug/hf. Cd)	0.042 \pm 0.007***	0.50 \pm 0.08*	0.085 \pm 0.018**

p<0.05

p<0.02

p<0.001

($p < 0.001$), ancak kadmiyum doz artışının etkisi önemli bulunmadı ($p > 0.05$) (Şekil 2).

Kadmiyumun kan parametrelerine etkisi

Tablo 5'de görüldüğü gibi haftada 400 ug Cd alan grubun eritrosit sayısının anlamlı olarak azalmasına ($p < 0.01$) rağmen, 800 ug/hf. Cd alan grubun eritrosit sayısı kontrol grubununki ile aynı bulundu. Aynı şekilde II. grubun hematokrit değerleri önemli derecede azalırken ($p < 0.05$), III. grubun değerleri kontrolden farksızdı. MCV ve lökosit sayısı yönünden gruplar arasında farklılık yoktu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmalar kronik olarak kadmiyuma maruz kalan insan ve hayvanlarda kadmiyumun öncelikle eritrositlerde lokalize olduğunu göstermiştir (13,14). Tavşanlarda alınan kadmiyumun %90'dan fazlasının eritrositlerde biriktiği bildirilmiştir (14), tek doz kadmiyumla yapılan çalışmaların sonuçları da bu bilgiyi doğrulamıştır. Kadmiyumun tek dozda intravenöz olarak verilmesinden sonra eritrositlerin membran ve sitozollerinde arttığı ve eritrosit yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir, kadmiyumun eritrosit fonksiyonuna olumsuz etkisi tiyol-reaktif bir metal olması nedeni ile, hücre iskeleti ve hücre membranı komponentlerindeki sulfidril gruplar arasın-

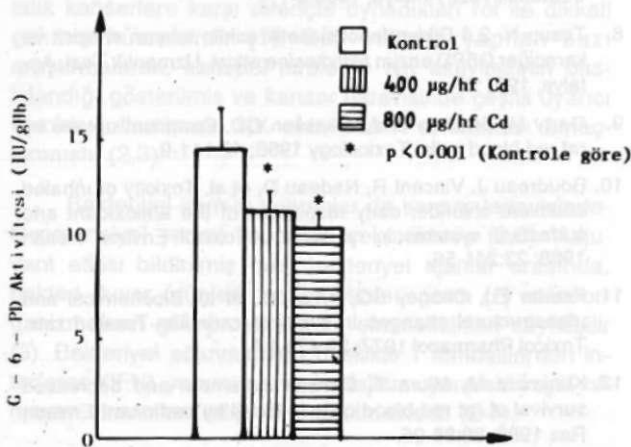
da çapraz bağ oluşturması ile açıklanmaktadır (5). Bu nedenle hücre ne kadar fazla kadmiyuma maruz kalırsa o ölçüde hücre fonksiyonlarında bozulma olacaktır.

Toplumların sanayileşme düzeyi yükseldikçe organizmaya alınan kadmiyum miktarı da artmaktadır. İnsan için emniyetle alınabilir kadmiyum düzeyini haftada 400 ug olarak bildiren VVHO raporu dikkate alındığında, bizim bu dozu kullandığımız sıçanlarda klinik bulgu gözlenmemesi en doğal beklentidir. Nitekim haftada 400 ug Cd'u gavaj şeklinde alan sıçanların tüylerinin hafifçe matlaşması ve aktivitelerinde çok önemli olmayan artışın dışında genel durumlarında anlamlı değişim olmadığı gibi, vücut ağıdıklarında da önemli azalış gözlenmeyiş VVHO'nun görüşünü destekler mahiyettedir.

Ancak bu emniyet kavramının izleme parametresine bağlı yanıltıcı bir güvence olduğunu, izleme parametrelerinin enzimatik düzeye kaydırılması halinde 400 ug haftalık kadmiyum alınmasının bile zararlı etkiye sahip olabileceğini eritrosit G-6-PD düzeylerindeki anlamlı azalış belirgin şekilde göstermektedir.

400 ug/hf kadmiyum ile 4 hafta beslenen sıçanların 1 ml eritrosit paketindeki kadmiyum miktarlarında gözlenen %165'lik artışa karşın, ne eritrositin hacminde ne de içerdiği hemoglobin miktarında önemli değişim olmayışı eritrositin oksijen taşıma kapasitesinin etkilenmediğini düşündürmekte ise de, hemoglobini oksidan ajanlara karşı koruyan G-6-PD düzeyinin azalmış olması, VVHO'nun belirlediği emniyet sınırının yanıltıcı olduğunu kanıtlar.

Araştırmamızda 4 hafta süre ile haftada 400 ug kadmiyum alan sıçanlar da eritrosit G-6-PD düzeylerinin önemli azalışı ve dozun 800 ug/hf çıkarılması ile azalışın devam etmesi bu enzimin kadmiyumdan zarar gördüğünün göstergesidir. Literatürde kontrolün yüzdesi şeklinde ifade edilmesinin yaygınlığı nedeni ile bizim kontrolümüzü oluşturan sıçanların eritrosit G-6-PD değerlerini literatür bulguları ile karşılaştırma olanağına sahip değilsek te, laboratuvarlarımızda aynı yöntemle yapılan ölçümlerde G-6-PD düzeylerinin sağlıklı insanlar da 8.37- 18.27 IU/gHb (3) ve kontrol tavşan eritrositlerinde 13.32 ± 1.08 IU/gHb (15) saptanmış olması ve bu değerlerin kontrol değerlerimizin de normal sınırlar içinde olduğunu ve deney gruplarında, G-6-PD de



Şekil 2. Kadmiyumun G-6-PD'ye etkisi (Ort. ± SS).

Tablo 5. Kadmiyumun kan parametrelerine etkisi (Ortalama ± SS)

GRUPLAR	Eritrosit ($10^6/mm^3$)	Hematokrit (%)	Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	Lökosit $10^6/mm^3$
I. Grup (Kontrol)	7.41 ± 0.49	41.93 ± 3.02	56.25 ± 1.75	9.51 ± 5.00
II. Grup (400 µg/hf. Cd)	6.65 ± 0.49**	38.03 ± 3.02*	57.13 ± 0.83	10.50 ± 3.23
III. Grup (800 ug/hf. Cd)	7.64 ± 0.32	44.00 ± 3.11	56.87 ± 3.44	8.75 ± 2.59

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

saptanan azalmanın sorumlusunun kadmiyum birikimi olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda hem 400 ug/hf, hem 800 ug/hf Cd alan sıçanların besin ve su tüketimindeki değişiklikler, hayvanların kilo değişiklikleri ile paralellik göstermiştir. Stacey, Graig ve Müller (16) de su tüketiminin değişmediği görüşümüzü paylaşmaktadırlar.

Kadmiyum vücut ağırlığına etkisini inceleyen araştırmacılar bir kısmının sonuçları (9,14,16) bizim sonuçlarımız desteklerken, bizim bulgularımızla çelişen sonuçlar da mevcuttur (17). Bu farkın çalışmalarda kullanılan kadmiyum dozunun farkından ileri geldiği kanısındayız.

Vücut ağırlığının yüzdesi olarak incelenen iç organ ağırlıklarının da Cd dan etkilenmeyişi ve bunun Sato ve Nagai'nin (17) sonuçlarını teyid etmesi de vücut ağırlığına kadmiyumun etkisinin önemli olmadığı şeklinde yorumlanmasına yol açmıştır.

Sonuçlarımız, haftalık 400 ug kadmiyum ile 4 hafta süre ile beslenen sıçanların genel görünümünde kan parametrelerinde anlamlı değişme olmayışı nedeni ile hayvanların sağlıklı olduğunu düşündürebilirse de eritrosit G-6-PD seviyelerinin düşmüş olması ile oksijen taşıma kapasitesinin değiştiğini göstermektedir.

Hemoglobindeki demirin iki değerlikli muhafazasının doku oksijenasyondaki önemi dikkate alındığında, eritrosit içi G-6-PD azalışının methemoglobin oluşumuna meyli arttırarak doku oksijenasyonunu bozacağı çok iyi bilinmektedir. Bu, bilinenlerin ışığı altında değerlendirildiğinde haftada 400 ug kadmiyum verilen sıçanlarda doku oksijenasyonunun risk altında olduğu ve bu hayvanların egzersiz veya fizik aktiviteye dirençlerinin az olacağı düşünülmektedir. Bu grupta eritrosit sayısının azalmış olması da doku oksijenasyonunun risk altında olduğunu bir başka göstergesidir.

Kadmiyumun birikici metal özelliği nedeni ile klinikte uzun vadede emniyetli olduğu varsayılan dozlarla bile patolojinin ortaya çıkacağı, bu nedenle de metalin emniyet sınırının daha hassas fonksiyonel parametrelerle tekrar incelenmesi gerektiği kanısındayız.

Sonuç olarak, VVHO tarafından emniyetli olarak bildirilen Cd dozunun sıçanlarda eritrosit antioksidan kapasiteyi anlamlı olarak bozduğu, bu çalışmanın bulgularına istinaden ileri sürülebilir.

Effect of cadmium on glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) activity in rat red blood cells

Since 400 ug of cadmium per week was accepted as a safe dose by WHO, the male albino rats weighing 220-240 g were given 400 ug and 800 mg of cadmium per week as cadmium chloride by gavage for 4 weeks and the effects of cadmium on G-6-PD (EC 1.1.1.49) enzyme activity in RBC were investigated. Both doses were found to

cause a significant decline in G-6-PD enzyme which is an indicator of antioxidant capacity of RBC without affecting both body weight and daily food intake of animals

[Turk J Med Res 1992; 10(5):240-244]

KeyWords: Cadmium, Glucose-6-phosphate-dehydrogenase, Antioxidant

KAYNAKLAR

1. Yoshida A. Change of activity and substrate specificity of human glucose 6-phosphate dehydrogenase by oxidation. Archives of Biochemistry and Biophysics 1973; 159:82-8.
2. Dolunay M. Antalya il merkezinde G6PD yetmezliği prevalansı ve Antalya kökenli yetmezlikli bireylerde biyokimyasal görünüm, Uzmanlık Tezi. Antalya 1988: 3-35.
3. Esen GF. Eritrosit G6PD enzimine ait temel laboratuvar yöntemleri, normal değerleri ve bazı kinetik parametrelerin belirlenmesi, Uzmanlık Tezi. Antalya, 1986:3-8.
4. Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology In: Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986:1495-1584, 1532-4.
5. Albert LL. Biochemistry 2nd ed. Worth, 1970:85-6.
6. Sato M, Nagai Y. Sex-related differences in NADP-depent lipid peroxidation induced by cadmium. Arch Toxicol 1986; 59:156-9.
7. Kurklu K. Su sertliğinin kadmiyum biyoyorulanımına etkisi Uzmanlık Tezi. Antalya, 1990:3-7.
8. Tosun N. 2,4-Diklorofenoksiasetik asidin tavşan eritrosit ve karaciğer G6PD enzim aktivitesine etkisi. Uzmanlık Tezi. Antalya, 1991:47.
9. Garty M, Bracken WM, Klaassen CD. Cadmium uptake by rat red blood cells. Toxicology 1986; 42:111-9.
10. Boudreau J, Vincent R, Nadeau D, et al. Toxicity of inhaled cadmium chloride: early responses of the antioxidant and surfactant systems in rat lung. J Toxicol Environ Health 1988;23:241-56.
11. Faeder EJ, Chaney SQ, King LC, et al. Biochemical and ultrastructural changes in livers of cadmium-Treated rats. Toxicol Pharmacol 1977; 39:473-87.
12. Kunimoto M, Miura T. Density increment and decreased survival of rat red blood cells induced by cadmium. Environ Res 1986; 39:86-95.
13. Foulkes EC. Absorption of cadmium. In: Faulkes EC, ed. Handbook of experimental pharmacology. New York. Springer Verlag, 1986; 75-100.
14. Gill KD, Pal R, Nath R. Effect of cadmium on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in undernourished weanling rat brain. Pharmacol Toxicol 1989; 65:73-7.
15. Stacey NH, Craig G, Müller L. Effects of cadmium on natural killer cell functions in vivo. Environ Res 1988; 45:71-7.
16. Sheabar FZ, Yannai S. In vitro effects of cadmium and arsenite on glutathione peroxidase, aspartate and alanine aminotransferases, cholinesterase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in blood. Vet Hum Toxicol 1989; 31(6):528-31.
17. Levy RH. Glucose-6 phosphate dehydrogenase. Adv. Enzymol 1979;48:108-59.