

Bleomisin Uygulanan Ratlarda CoQ₁₀' in Tüylerdeki İz Mineral Düzeyleri Üzerine Etkisi*

Ali KURU¹ Ali ERTEKİN²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Van, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Samsun, Türkiye

Geliş tarihi: 18.04.2011

Kabul Tarihi: 18.06.2011

ÖZET

Saç ve tüylerdeki iz element konsantrasyonları klinikçiler tarafından vücuttaki element profilini yansıttığı için, besinsel noksanlık belirtilerini ortaya koymak amacıyla kullanılmaktadırlar. Çeşitli kanser türlerinde iz element konsantrasyonları diağnoz açısından önemli bir kriterdir. Bleomisin uygulanan ratlarda CoQ₁₀'in tüylerdeki iz mineral düzeyleri üzerine etkilerini incelemek amacıyla bu tez çalışması planlandı. Bu çalışmada 50 Wistar albino ırkı rat materyal olarak kullanıldı. Gruplar, kontrol, BLM, BLM+CoQ₁₀ ve CoQ₁₀ olarak belirlendi. Usulüne uygun olarak yaş yakma yöntemiyle hazırlanan kıl örneklerinde iz element (Fe, Cu, Zn, Mn) analizleri atomik absorpsiyon cihazı ile yapıldı ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Demir miktarında, bleomisin uygulanan 6 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.01); bleomisin ve CoQ₁₀ 'in birlikte uygulandığı 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.05) gözlemlendi. Bakır miktarında, bleomisin uygulanan 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.001); bleomisin ve CoQ₁₀ 'in birlikte uygulandığı 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.01); CoQ₁₀ uygulanan 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.001) gözlemlendi. Manganez miktarında, bleomisin uygulanan 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.001); bleomisin ve CoQ₁₀ 'in birlikte uygulandığı 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.001); CoQ₁₀ uygulanan 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.001) gözlemlendi. Çinko miktarında, bleomisin ve CoQ₁₀ 'in birlikte uygulandığı 9 aylık ratlarda, kontrole oranla azalma (p≤0.05) gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler

Bleomisin, CoQ₁₀, İz element, Rat, Tüy

The Effect of CoQ₁₀ on the Levels of Trace Minerals in Bleomycin Induced Rat's Feathers

SUMMARY

The concentrations of trace elements at hair and feathers use by clinical researchers to point out element profile of body to indicate alimentare deficiencies. Trace element concentrations are important criteria for diagnosis at various cancer species. This research thesis is planned to investigate the effect of CoQ₁₀ on the levels of trace minerals in bleomycin induced rat's feathers. At this research 50 Wistar albino rats used as a material. Groups are defined as control, BLM, BLM+CoQ₁₀ and CoQ₁₀. Feather samples prepared with respect to wet decomposition method and trace elements (Cu, Zn and Mn) analyses are carried out with atomic absorption device and evaluated statistically. Quantity of iron at bleomycin induced 6 months old rats, compared to control, decrease (p≤0.01); at both bleomycin and CoQ₁₀ induced 9 months old rats, compared to control, decrease (p≤0.05) observed. Quantity of copper (Cu) at bleomycin induced 9 months old rats, compared to control, decrease (p≤0.001); at both bleomycin and CoQ₁₀ induced 9 months old rats, compared to control, decrease (p≤0.001) observed. Quantity of manganese (Mn) at bleomycin induced 9 months old rats, compared to control, decrease (p≤0.001); at both bleomycin and CoQ₁₀ induced 9 months old rats, compared to control, decrease (p≤0.05) observed. Quantity of zinc (Zn) at both bleomycin and CoQ₁₀ induced 9 months old rats, compared to control, decrease (p≤0.05) observed.

Key Words

Bleomycin, CoQ₁₀, Trace element, Rat, Feather

GİRİŞ

Bleomisin, *Streptomyces verticillus* türünden elde edilmiş antitümör etkili bir antibiyotiktir. Aktivitesini DNA sentezi ve daha az olarak da RNA ve protein sentezini inhibe ederek gösterdiği anlaşılmıştır. Bleomisin intrapleural veya intraperiotanal bir uygulamadan sonra %45 oranında sistemik dolaşıma geçer ve yaklaşık %1 oranında serum proteinlerine bağlanır (Nippon Kayaku Co Ltd).

CoQ₁₀ aslında vitamin veya vitamin benzeri bir maddedir. CoQ₁₀'in biyosentezi tirozin amino asitinden başlayan çok aşamalı bir işlemdir ve bu işlem sekiz vitamin ve çeşitli iz mineralleri gerektirir. Koenzimler büyük ve kompleks enzimlerin fonksiyonlarına bağlı kofaktörleridirler. CoQ₁₀ üç mitokondrial enzimin (kompleks I, II, III) koenzimi olarak görev yapar (Littarru 1994). CoQ hücrede çok çeşitli fonksiyonları yerine getirmektedir. CoQ'nun kinol formu mitokondri iç zarında serbest radikalleri direkt bastırarak

ya da α - tokoferoksil radikalini indirgeyerek potansiyel antioksidan rolü oynar (Kwong ve ark. 2002).

Bakır, çinko ve manganez gibi geçiş metalleri intra ve ekstrasellüler oksidazlar, oksijenazlar ve dismutazların kofaktörüdür. Ayrıca demir, bakır, manganez ve diğer metal iyonlarının kanda enzimatik olmayan lipid peroksidasyonuna aracılık ettikleri bilinir. (Leonhardt ve ark. 1996). Çinkonun biyolojik görevleri; enzim sistemleri ve protein sentezindeki rolü karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi ve endokrin sistem ile ilişkisi şeklinde sıralanabilir (Akyüz ve ark. 1993). Demir, başta hemoglobin olmak üzere vücutta oksidasyon-redüksiyon, H_2O_2 kullanılması, oksijen taşıma-depolama, enzim aktivasyonu gibi birçok metabolik olaylarda rol oynayan bir elementtir (Üstüdal ve ark. 1991). Manganez; birçok enzimin (hidrazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazlar) aktive edilmesine katılmaktadır. Ayrıca, metalloenzimlerin de (arginaz, piruvat karboksilaz ve Mn süperoksit dismutaz) bir parçasıdır (Akin 2004).

Bu çalışmada bleomisin uygulanan ratlarda CoQ_{10} 'in tüylerdeki iz mineral düzeyleri üzerine etkisini irdelemek amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Hayvan materyali

Bu çalışmanın materyalini 180–200 gr canlı ağırlığa sahip 50 Wistar –Albino ırkı rat oluşturmuştur. Ratlar Çukurova Üniversitesi Rat Üretim Ünitesi'nden ve Elazığ Veteriner Araştırma Enstitüsü'nden temin edildi. Ratlar denemeye alınmadan önce ortama adaptasyonları için on gün süreyle bekletildiler. Deneme öncesi adaptasyon süresince ad libitum beslenmeye tabi tutuldular ve önlendirilen sürekli içme suyu bulunduruldu. Ratların beslenmeleri özel rat besi yemi ile yapıldı.

Hayvan gruplarının oluşturulması

Altı ve dokuz aylık ratlar üçer ayrı gruba ayrıldı.

Altı aylık olan ratların gruplara ayrılması;

1.Grup: BLM-S, ratlara 7.5 mg/kg/canlı ağırlık oranında intratrakeal olarak tek doz şeklinde uygulandı (Özyurt ve ark. 2004).

2.Grup: BLM-S, ratlara 7.5 mg/kg/canlı ağırlık oranında intratrakeal olarak tek doz şeklinde uygulandı. CoQ_{10} 4mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal olarak 6 hafta süreyle her gün uygulandı.

3.Grup: CoQ_{10} 4mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal olarak 6 hafta süreyle her gün uygulandı (Rowland 1998).

Dokuz aylık olan ratların gruplara ayrılması;

1.Grup: BLM-S, ratlara 7.5 mg/kg/canlı ağırlık oranında intratrakeal olarak tek doz şeklinde uygulandı.

2.Grup: BLM-S, ratlara 7.5 mg/kg/canlı ağırlık oranında intratrakeal olarak tek doz şeklinde uygulandı. CoQ_{10} 4mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal şekilde 6 hafta süreyle her gün uygulandı.

3.Grup: CoQ_{10} 4 mg/kg/canlı ağırlık intraperitoneal olarak 6 hafta süreyle her gün uygulandı.

Kıl örneklerinin alınması

Altı ve dokuz aylık üç ayrı gruba ayrılan ratlardan çalışma sonunda kıl örnekleri kesilerek alındı.

Kıl örneklerinin mineral analizi için hazırlanması

Kıl örnekleri %1'lik TritonX100 solüsyonu ile ayrı ayrı 4'er kere yıkandı ve bidistile su ile 2'ser kere durulandı. Örnekler $100^{\circ}C$ 'de iki saat kurutulduktan sonra her örnekten 200 mg tartılıp 10 ml'lik tüplere konuldu ve üzerlerine 1.2 ml nitroperklorik asit eklendi daha sonra örnekler $60^{\circ}C$ 'de su banyosunda 6-7 saat bekletildi. Örnekler 10 ml'lik tüplere alındı ve %1'lik TritonX100 solüsyonu ile 10 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan örnekler demir, bakır, çinko ve manganez minerallerine bakılmak üzere atomik absorpsiyon spektrofotometresinde okutuldu (Szymkiewicz ve ark. 1990).

İstatistiksel analiz

Çalışma sonucunda 6 aylık ratlardan oluşan kontrol ve deneme grupları ile 9 aylık ratlardan oluşan kontrol ve deneme gruplarından elde edilen veriler SPSS paket programı kullanılarak paired samples t-testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 1. 6 aylık ratların iz mineral düzeyleri

Table 1. Trace mineral levels of 6 months old rats

Parametre (mg/g)	N	Kontrol	BLM (A)	BLM+ CoQ_{10} (B)	CoQ_{10} (C)
Demir (Fe)	6	0.699±0.049	0.477±0.029 ^b	0.559±0.068	0.754±0.231
Bakır (Cu)	6	0.214±0.008	0.215±0.009	0.202±0.014	0.223±0.006
Manganez(Mn)	6	0.049±0.06	0.037±0.004	0.045±0.004	0.043±0.0038
Çinko(Zn)	6	4.738±0.355	4.462±0.070	4.367±0.173	4.714±0.166

^a p<0.001, ^b p<0.01, ^c p<0.05 (kontrol grubuna göre deneme grubunun istatistiksel analizleri)

Tablo2. 9 aylık ratların iz mineral düzeyleri

Table 2. Trace mineral levels of 9 months old rats

Parametre (mg/g)	N	Kontrol	BLM (A)	BLM+ CoQ_{10} (B)	CoQ_{10} (C)
Demir (Fe)	6	0.759±0.055	0.612±0.080	0.560±0.036 ^c	0.674±0.066
Bakır (Cu)	6	0.278±0.008	0.201±0.004 ^a	0.169±0.026 ^b	0.196±0.006 ^a
Manganez(Mn)	6	0.097±0.007	0.044±0.004 ^a	0.040±0.004 ^a	0.052±0.006 ^a
Çinko(Zn)	6	4.869±0.357	3.958±0.435	4.409±0.290 ^c	4.681±0.197

^a p<0.001, ^b p<0.01, ^c p<0.05 (kontrol grubuna göre deneme grubunun istatistiksel analizleri)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Normalden farklı iz elementlerin birçoğu biyolojik sistemlerde; enzimatik sistemleri aktive veya inhibe ederek diğer elementler veya metalloproteinlerle enzimlerin aktif yerine bağlanma yarışına girerek hücre membran permabilitesi veya diğer mekanizmalarla önemli görevler üstlenir (Drake ve ark. 1989). Bu nedenle iz elementlerin karsinogeneziste direkt veya indirekt rol oynadığı düşünülmektedir. Gerçekten de Fe, Cu, Zn, Se' un kanserlilerde normalden farklı düzeylerde bulunduğu saptanmıştır (Trush ve Kensler 1991).

Kobayashi, mide kanserine sahip insanlarda kanserli ve normal doku iz elementleri ve kan Cu, Zn, Mn, Se, Fe düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında kanserli doku ile normal doku arasında Cu düzeyini benzer bulurken, tüm kan ve plazma Cu düzeyini hastalığın 4. evresinde 1. evreye göre yükselmiş olarak bulmuştur. Zn doku düzeyi kanserli ve normal doku arasında istatistiksel olarak önemsiz bildirilirken, kanserli doku Fe düzeyi normallere göre azalmış, plazma Fe düzeyi kanserlilerde azalmış olarak yine aynı bilim adamı tarafından bildirilmiştir (Kobayashi 1990).

Satar ve ark., non-small cell akciğer kanserine sahip 13 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada C-reaktif protein düzeyi 35 mg/l den büyük olan grupta dolaşımdaki Zn, Fe ve transferin düzeylerini kontrol grubundan (n = 22) daha düşük, Cu ve seruloplazmin düzeyini ise CRP düzeyi 35 mg/l den düşük olanlarda daha yüksek olarak saptamışlardır (Satar ve ark. 1997).

Mc Millian ve ark., 12 adet aynı yaş, cinsiyete sahip gastrointestinal kanserli insanda yaptıkları çalışmada bazı vitamin ve antioksidantların yanı sıra dolaşımdaki Zn, Cu, Fe ve Se düzeylerini ölçmüşler, kanserde yangiya paralel olarak seruloplazmin ve Cu hariç diğer elementlerde düşüklük tespit etmişler, Ibuprofen uygulanmasını takiben Fe, Se düzeyinde az bir artış, seruloplazminde ise düşüş saptamışlardır. Buna bağlı olarak gastrointestinal kanserlilerde dolaşımdaki element düzeyinin düzenlenmesinde yangının magnitüde'nin önemli olduğunu belirtmişlerdir (Mc Millian ve ark. 2000).

Gregoriadis ve ark., 18 kolon ve rektum kanserli hastada yaptıkları çalışmada tümör ve normal doku iz element (Zn, Cu, K, Ru, Mn, Pb, Ni) düzeylerini saptamışlar, kanserli dokunun K, Rb, Cu, Ni, Pb düzeylerinde artış gözlerken Mn ve Zn düzeylerinde önemli değişim saptayamamışlardır (Gregoriadis ve ark. 1983).

Cunzhi ve ark., 40 serviks kanserinde doku ve serum Cu, Zn, Fe, Mn, Ca ve Se, Cu/Zn düzeylerini incelemişler, normale göre tümör dokusunda Zn, Se, Ca düzeylerini düşük Cu,/Fe, Cu/Zn oranını yüksek, serumda ise Zn, Se, Cu, Fe, düzeylerini düşük, Cu/Mn, Cu/Zn oranı yine kontrollere göre yüksek olarak bulunmuşlardır. Artan doku ve serum Cu düzeyi ile Zn ve Se eksikliğini servikal kanser oluşumunda risk olarak değerlendirmişlerdir (Cunzhi ve ark. 2003). Kuo ve ark., ise meme kanserinde Zn, Cu, Se, Fe, Cu/Se, Cu/Fe düzeylerini saptamışlardır. Kanserlilerde Zn ve Se'u düşük, Cu, Cu/Fe, Cu/Zn oranlarını yüksek olarak tespit ederek, Cu/Zn oranının yüksek olmasının meme kanserinde diagnostik önemi olduğuna işaret etmişlerdir. Bunun biyomarker olabileceğini bildirmişlerdir (Kuo ve ark. 2002).

Yapılan bir çalışmada, tiyosiyanat enjekte edilen sıçanların böbrek ve kalp kası Zn ve Cu konsantrasyonlarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. İskelet kasındaki Cu konsantrasyonu artışı farklı düzeyde

tiyosiyanat enjekte edilen gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı bulunurken, iskelet kası Zn düzeyi artışı sadece yüksek düzeyde tiyosiyanat enjekte edilen grupta kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık göstermiş, renal dokuda Zn ve Cu düzeylerinde bir artış saptanmamıştır (Aydın 1996).

Sunulan çalışmada kıl örneklerindeki Cu düzeylerinde, 9 aylık ratlarda bleomisin uygulanan grupta ($p \leq 0.001$), bleomisin ve CoQ₁₀'in birlikte uygulandığı grupta ($p \leq 0.01$) ve CoQ₁₀ uygulanan grupta ($p \leq 0.001$), kontrole oranla istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlemlendi.

Zn önemli antioksidantlardan olup, immuniteye, serbest radikallere karşı savunmayı arttırmaya, antioksidant enzimlerin kofaktörü olarak oksidatif stresin azaltılmasına yardım ettiği bilinmektedir (Leung 1998). Japonya'da mide kanserlilerde serum Zn düzeyleri araştırılmış, kanser gelişmesine paralel olarak serum çinko düzeyinde azalma saptanmıştır. Hastalığın şiddeti ve yaygınlığı Zn ve serum albumin düzeyindeki düşüşle ilişkilendirilmiş, serum Zn düzeyi azalmasına kanserli dokuda Zn birikmesinin neden olduğu bildirilmiştir (Ujiie ve ark. 1985).

Sunulan çalışmada kıl örneklerindeki Çinko düzeylerinde, 9 aylık ratlarda bleomisin ve CoQ₁₀'in birlikte uygulandığı grupta, kontrole oranla istatistiksel olarak ($p \leq 0.05$) anlamlı bir azalma gözlemlendi.

Reddy ve ark., Hindistan'da Andhr Tıp Fakültesine gelen mide ve böbrek kanserinde doku element düzeylerini araştırmışlar, mide kanserindeki değerleri Fe 2408-684, Zn 818-229, Cu 63,5-21,2 Pb 8,8-8,1, Ca 647-455, Co 19,4-15,6 mg/gr olarak saptarken Cd düzeyleri tayin düzeyinin altında olarak ölçmüşlerdir. Yazarlar Cl, K, Ca, Ti, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, düzeylerini normallere göre düşük, Cr, Ni, As, Br'u ise kanserli dokuda yüksek olarak saptamışlardır (Reddy ve ark. 2002).

Yapılan bir çalışmada Fe düzeyi kanserlilerde azalma, kemoterapi sonrasında ise normale göre yükselme göstermesine rağmen istatistiksel bir önem göstermemiştir. Yine bu çalışmada serum çinko düzeyi ise kanserli bireylerde yükselme gösterirken kemoterapiyi takiben azalmıştır ancak yine de bu düzey değişimleri istatistiksel önem arz etmemiştir (Doğan 2007).

Sunulan çalışmada Demir miktarlarında, 6 aylık ratlarda bleomisin uygulanan grupta ($p \leq 0.01$) ve 9 aylık ratlarda bleomisin ve CoQ₁₀ 'in birlikte uygulandığı grupta ($p \leq 0.05$) kontrole oranla istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlemlendi.

Mangan, süperoksitdismutazın yapısında yer alır ve Mn-SOD memelilerde bulunan üç SOD'dan biridir. Mn-SOD mitokondri matriksinde birincil olarak yer alan enzimdir. Bu enzim in vivo ve in vitro olarak birçok tümör hücresinde, hücre büyümesini baskılaması ile tanınır, ancak bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Chuang ve arkadaşları Mn-SOD enziminin meme kanseri gelişimini baskıladığını bildirmişlerdir (Chuang ve ark. 2007).

Sunulan çalışmada Manganez miktarında, 9 aylık ratlardan bleomisin uygulanan grupta ($p \leq 0.001$), bleomisin ve CoQ₁₀'in birlikte uygulandığı grupta ($p \leq 0.001$) ve CoQ₁₀ uygulanan grupta ($p \leq 0.001$) kontrole oranla istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlemlendi.

Saç ve tüylerdeki iz element konsantrasyonları klinikçiler tarafından vücuttaki element profilini yansıttığı için, besinsel noksanlık belirtilerini ortaya koymak amacıyla kullanılmaktadırlar. Çeşitli kanser türlerinde iz element konsantrasyonları diaznoz açısından önemli bir kriterdir. Bu çalışma ile Bleomisin Uygulanan Ratlarda CoQ₁₀'in Tüylerdeki İz Mineral Düzeyleri Üzerine Etkisinin

araştırılması hedeflenmiş ve aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir;

1. Demir miktarlarında, BLM uygulanan 6 aylık ratlarda ve BLM+CoQ₁₀ uygulanan 9 aylık ratlarda kontrollerine göre anlamlı azalmalar saptandı.
2. Bakır miktarlarında, BLM, BLM+CoQ₁₀ ve sadece CoQ₁₀ uygulanan 9 aylık ratlarda kontrol gruplarına göre hissedilir düşmeler gözlemlendi.
3. Manganez seviyelerinde yapılan ölçümlerde, BLM, BLM+CoQ₁₀ ve yalnızca CoQ₁₀ uygulaması yapılan 9 aylık ratlarda önemli azalmalar saptandı.
4. ve çinko düzeylerinde ise, BLM+CoQ₁₀ verilen 9 aylık rat grubunda istatistik olarak değişik oranlarda önemli azalmalar gözlemlendi.

KAYNAKLAR

- Akın I (2004).** İz elementler ve sığır tırnak hastalıkları. *Vet Cerrahi Derg*, 10 (3-4), 54-61.
- Akyüz F, Ekin Ö, Erden M (1993).** Evaluation of serum magnesium, zinc, copper and ascorbic acid levels in patients with hypertension and atherosclerotic heart disease. *Turk J Med Res*, 11(6), 273-276.
- Aydın HH (1996).** Tiyosiyanat ve kadmiyum uygulanan sıçanlarda dokularda iz element değişimleri. Ege Üniv., Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya A.D., Uzmanlık Tezi, İzmir.
- Chuang TC, Liuc JY, Lind CT, Tange YT, Yehf MH, Change SC, Ligh JW, Kaoe MC (2007).** Human manganese superoxide dismutase suppresses HER2/neu-mediated breast cancer malignancy. *FEBS Letters* 581, 4443-4449.
- Cunzhi H, Jiexian J, Xianwen Z, Jingang G, Shumin Z, Lili D (2003).** Serum and tissue levels of six trace elements and copper/zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma. *Biol Trace Elem Res*, 94(2), 113-122.
- Doğan İ (2007).** Mide Kanseri Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Bazı Vitamin, Antioksidant ve Ağır Metal Düzeyleri. Yüzüncü Yıl Üniv., Sağlık Bilimleri Enst., Biyokimya A.D., Doktora Tezi, Van.
- Drake EN, Sky-Peck HH (1989).** Discriminant analysis of trace element distribution in normal and malignant human tissue. *Cancer Res*, 49, 4210-4215.
- Gregoriadis GC, Apostolidis NS, Romanos AN, Paradellis TP (1983).** A comparative study of trace elements in normal and cancerous colorectal tissues. *Cancer*, 52 (3), 508-519.
- Kobayashi M (1990).** Studies on trace elements in cancerous stomach tissue of the patients with stomach cancer. *Hokkaido Igaku Zasshi*, 65 (3), 320-335.
- Kuo HW, Chen SF, Wu CC, Chen DR, Lee JH (2002).** Serum and tissue trace elements in patients with breast cancer in Taiwan. *Biol Trace Elem Res*, 89 (1), 1-11.
- Kwong LK, Kamzalov S, Rebrinn I, Bayne, Jana CK, Morris P, Forster MJ, Sohal RS (2002).** Effects of coenzyme Q10 administration on its tissue concentration, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat. *Free Radical Bio Med*, 33, 627-638.
- Leonhardt W, Hanefeld M, Müller G, Hora C, Meissner D, Latke P, Paetzold A, Jaross W, Schroeder HE (1996).** Impact of concentrations of glycated hemoglobin, α -tocopherol, copper, and manganese on oxidation of low density lipoproteins in patients with Type I Diabetes, Type II Diabetes and control subject. *Clinica Chimica Acta*, 254, 173-186.
- Leung FY (1998).** Trace elements that act as antioxidants in parenteral micronutrition. *Can J Nutr Biochem*, 9 (6), 304-307.
- Littarru GP (1994).** Energy and Defense Facts and perspectives on CoenzymeQ₁₀ in biology and medicine. *Casa Editrice Scientifica Internazionale*, 1-91.
- McMillian DC, Sattar N, Talwar D, O'Reilly DS, McArdle CS (2000).** Changes in micronutrient concentrations following antiinflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer. *Nutrition*, 16(6), 425-428.
- Nippon Kayaku Co Ltd, Tokyo, International Div., Pharmaceuticals Group 11-2, Fujimi 1- Chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan.
- Özyurt H, Söğüt S, Kart L (2004).** Uninhibitory effect of caffeic acid phanethyester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clinica Chimica Acta*, 339 (1-2), 65-75.
- Reddy SB, Charles MJ, Kumar MR, Reddy BS, Anjaneyulu CH, Raju GJN, Sundareswar B and Vijayan V (2002).** Trace elemental analysis of adenoma and carcinoma thyroid by PIXE method. *Nucl Instr Meth B*, 196, 333-339.
- Rowland M (1998).** Coenzyme Q10 treatment improves the tolerance of the senescent myocardium to pacing stress in the rat. *Cardiovasc Res* Oct, 40(1), 165-73.
- Satar N, Scott HR, McMillan DC, Talwar D, O'Reilly DS, Fell GS (1997).** Acute-phase reactants and plasma trace elements concentrations in non-small cell lung cancer patients and controls. *Nutr Cancer*, 28 (3), 308-312.
- Szymkiewicz MM, Niemiec J, Stepinska M (1990).** Determination of the relationship between the contents of Mg, Cu, Fe and Mn in blood and feathers of Rhode Island Red hens and the results of hatch ability. *Anim Sci*, 25, 9-14.
- Trush MA, Kensler TW (1991).** Role of free radicals in carcinogen activation. In: Sies H, ed. *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*, Academic Press, 277-318, London.
- Ujiie S, Nakano N, Takeda T, Shoji T, Mimata Y, Wakui A (1985).** Gastric cancer and serum zinc content. *Gan No Rinsho*, 31 (11), 1372-1376.
- Üstdal M, Paşaoğlu H ve Muhtaroglu S (1991).** Biyokimya, su ve elementler. Erciyes Üniversitesi Yayınları, No:16, Kayseri.