

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA TEK DOZ UYGULANAN KADMIYUM
TOKSİKASYONUNUN PATOLOJİSİ VE
EŞ ZAMANLI UYGULANAN KLORPROMAZİNİN
KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tuna ERDEM

DOKTORA TEZİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU

KONYA-2010

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA TEK DOZ UYGULANAN KADMİYUM
TOKSİKASYONUNUN PATOLOJİSİ VE
EŞ ZAMANLI UYGULANAN KLORPROMAZİNİN
KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tuna ERDEM

DOKTORA TEZİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 07202032 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2010

ii. ÖNSÖZ

Endüstrileşmenin gelişmesi ve ilerlemesine bağlı olarak, 19. yüzyılda çevre kirlenmesiyle ilgili sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır. Ağır metaller endüstrileşmeye bağlı olarak çevreye yayılan ve olumsuz etkileri gün geçtikçe artan elementlerdir (Goyer 1991, Luiz ve ark 2000). En önemli endüstriyel ve çevresel kirleticilerden biri olan ve canlılar üzerindeki toksik etkileri bilinen kadmiyum, maden cevherlerinden doğrudan doğruya üretilmeyen ağır metallere dendir (Karabulut ve ark 2004). Kadmiyum, atmosfere genellikle yaygın endüstriyel kullanımı sonucu yayılır. Kadmiyum özellikle hava, su ve toprağı kirletir. Organik ve inorganik asitlerin birikmesine bağlı olarak toprağın pH'sı düşer. Böylece topraktaki ağır metallerin çözünürlüğü ve hareket yeteneğı artarak bitki tarafından alınıp en fazla köklerde birikir. Bitkilerde biriken ağır metaller ise besin zinciri ile insan ve hayvanlara geçerek toksik etkilerini sürdürür. Topraktaki kadmiyumun esas kaynakları ise su, hava ve sanayi atıklarının gübre olarak kullanılmasıdır (Olsuik ve ark 2001). Kadmiyumun çevreye yayıldığı başlıca kaynaklar; maden ocakları, rafineriler, sanayi atıkları, fosfatlı gübreler, bazı haşere ilaçları ve motor yağlarıdır (Baldwin ve Marshall 1999).

Kadmiyumla olan zehirlenmelerde, solunum sistemi, dolaşım sistemi, mide ve bağırsaklar, kemik doku, kan yapımı, böbrek, testis, pankreas gibi pek çok organ ve sistem zarar görür (Katsuta ve ark 1994). Kadmiyumun vücuttaki dağılımı, alınış yolu, dozu ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Karaciğer ve böbrek sistemik kadmiyumun elimine edilmesinde rol oynayan birincil organlardır ve kadmiyum toksisitesinin ana hedefidirler (Hughes ve ark 2000, Zalups ve Ahmad 2003).

Kadmiyum toksikasyonlarında semptomatik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (Akman 1976). Bununla birlikte kadmiyum toksikasyonundan korunmak veya toksikasyonu önlemek amacıyla yapılan çalışmalarda; selenyum, vitamin E, vitamin C, likopen, taurin, melatonin, asetilsistein, progesteron, β -karoten, klorpromazin, glutasyon kullanıldığı bildirilmiştir (Shiraishi ve Waalkes 1996, Lermioğlu ve Bernard 1998, Ognjanovic ve ark 2003, Koyutürk ve ark 2006, Sk ve Bhattacharya 2006, Rencüzoğulları 2006, Aydoğdu ve ark 2007, Xu ve ark 2009). Bu amaçla kullanılan klorpromazin, antihistaminik ilaçlar geliştirmek amacıyla

yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuş, tıpta ilk kullanılan ve değerini günümüzde kısmen de olsa koruyan bir nöroleptiktir (Niewenhus ve Prozialeck 1987).

Bu çalışma, kadmiyuma maruz bırakılan ratlarda oluşan patolojik bulguları saptamak ve kadmiyumla eş zamanlı olarak kullanılan klorpromazinin kadmiyumun toksik etkisine karşı koruyucu etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Doktora öğrenimime başladığım dönemden tez aşamasına kadar danışmanlığımı yürüten, fakat rahatsızlığı nedeniyle aramızdan ayrılan sayın Prof. Dr. Metin Münir KIRAN'a, bilimsel yardım ve destekleri nedeniyle Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Hüdaverdi ERER, Prof. Dr. M. Kemal ÇİFTÇİ, Prof. Dr. Mustafa ORTATATLI, Yard. Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR ile Araş. Gör. Özgür KANAT, Dokt. Öğr. Orhan YAVUZ'a, tez materyallerine ait dokuların kesit ve boyamalarındaki yardımlarından dolayı Biyolog Kadir ÖZ'e, çalışmanın hayvan denemeleri süresince laboratuvar imkanlarından faydalanmamı sağlayan S.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve bu süreçte yardımlarından dolayı Prof. Dr. Muammer ELMAS, Prof. Dr. Enver YAZAR, Araş. Gör. Dr. Kamil ÜNEY, Araş. Gör. Feraye ALTAN, Uzman Dr. Ayşe ER'e, eğitim ve öğrenimim boyunca maddi ve manevi katkılarından dolayı aileme teşekkür ederim.

Sunulan tez projesi Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 07202032).

iii. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
i. ONAY SAYFASI	i
ii. ÖNSÖZ	ii
iii. İÇİNDEKİLER	iv
iv. SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Kadmiyum	1
1.1.1. Genel Özellikleri	1
1.1.2. Endüstride Kullanımı ve Çevreye Etkisi	2
1.1.3. Kadmiyumun Toksikokinetiği ve Canlılar Üzerindeki Etkileri	5
1.1.4. Kadmiyum Toksikasyonundan Korunma ve Tedavi Yöntemleri	14
Kalmodulin İnhibitörleri	17
Trifluoperazin	19
Pentobarbital	19
Klorpromazin	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
2.1. Gereç	23
2.1.1. Hayvan Materyali	23
2.1.2. Çalışma Grupları	23
2.2. Yöntem	24
2.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve Hematolojik İncelemeler	24
2.2.2. Nekropsi ve Histopatolojik İncelemeler	24
2.2.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler	25
2.2.4. İstatistiksel Analizler	26
3. BULGULAR	27
3.1. Klinik Bulgular	27
3.2. Canlı Ağırlık Artışı ve Rölatif Organ Ağırlık Bulguları	27
3.3. Hematolojik Bulgular	27
3.4. Patolojik Bulgular	27
3.4.1. Makroskobik Bulgular	27
3.4.2. Histopatolojik Bulgular	28
3.4.3. İmmunohistokimyasal Bulgular	35
4. TARTIŞMA	75
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
6. ÖZET	98
7. SUMMARY	99
8. KAYNAKLAR	100
10. ÖZGEÇMİŞ	110

v. SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACTH; Adreno kortikotropik hormon
ADP; Adenozindifosfat
ALP; Alkalen fosfataz
ALT; Alanin aminotransferaz
AST; Aspartat aminotransferaz
CAA; Canlı ağırlık artışı
cAMP; Siklik adenozin monofosfat
CdCl₂; Kadmiyum klorür
CdO; Kadmiyum oksit
CdS; Kadmiyum sülfür
DAB; 3,3-diaminobenzidinetetrahydrochloride
DIC; Dissemine intravasküler koagülasyon
DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü
EDTA; Ethilendiamintetraasetik
GGT; Gama (γ)-Glutamil Transferaz
HE; Hematoksilen ve Eozin
KOAİ; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
K; Kontrol Grubu
KD; Kadmiyum Grubu
Kd-MT; Kadmiyum-Metallothionein
KDKPZ; Kadmiyum ve Klorpromazin Grubu
KPZ; Klorpromazin Grubu
MDA; Malondialdehit
MT; Metallothionein
PBS; Fosfat bafır solüsyon
ppb; Milyarda bir
ppm; Milyonda bir
ROS; Reaktif oksijen bileşikleri
TSK; Tubulus seminiferus kontortus
W-7; N-(6-aminohexyl)-5-naphthalene sülfonamide
 μ g; Mikrogram
 μ m; Mikrometre
 μ mol; Mikromol

1. GİRİŞ

Endüstri, ziraat ve madencilikte bakır, kurşun, cıva ve kadmiyum gibi ağır metalleri içeren kimyasal maddelerin özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanımı, çevre kirliliğinin en önemli sebeplerindendir (Jarup 2002).

Kadmiyum, cıva ve kurşun gibi ağır metallerin canlı organizmalar için gerekli olduğuna dair bir kanıt yoktur. Ancak bakır, çinko ve demir gibi ağır metallerin organizmaya alınması zorunludur. Bu tür metallerin organizmadaki yokluğunda pek çok metabolik reaksiyon bozulmaktadır. Metaller, vücutta biriktiği zaman, metabolizma bu metalleri faydalı ya da zararlı olmasına bağlı olarak elimine eder, alıkoymar ya da faydalanır (Şanlı 1995).

Çevreden alınan ağır metaller, genelde proteinlere bağlanıp kan yoluyla depo edileceği bölgelere taşınır. Karaciğere depolama ya da metabolizma amaçlı taşınmaktadır. Karaciğerde metaller ya depolanır, ya safra kesesine gönderilir ya da böbrekler tarafından atılmak üzere kana gönderilir. Bazı ağır metaller ise sülfidril grubu başta olmak üzere imidazol, karboksil gibi gruplar içeren proteinlere bağlanıp, düzenleyici fonksiyonları bozabilecek biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere yol açabilmektedir (Heath 1995, Akahori ve ark 1999).

1.1. Kadmiyum

1.1.1. Genel Özellikleri

Kadmiyum; beyaz renkli, element simgesi Cd, atom numarası 48, atom ağırlığı 112,40 olan +2 değerlikli bir elementtir. Periyodik cetvelde II b grubunda çinko ve cıva arasında yer alır. İlk olarak Friedrich Stromeyer adlı bir Alman kimyacı tarafından 1817 yılında, çinko elde etmek için yapılan çalışmalar sırasında baca tozlarında bulunmuştur. Çinko maden cevherinin eski adı olan cadmia furnacum'dan üretilen kadmiyum adı, aslında Yunanca kadmeiage, yani Kadmeia toprağı anlamına gelen bu kelimeden türetilmiştir (Jackson ve Alloway 1992).

1.1.2. Endüstride Kullanımı ve Çevreye Etkisi

Kadmiyum, endüstrileşmenin artması ile son yıllarda önemli bir çevre kirleticisi olmuştur. Emisyon kaynaklarından çıkarak atmosfere yayılır. Daha sonra su ve toprağa geçer. Kadmiyum, özellikle trafiğin yoğun olduğu otoyol çevreleri, fabrikalar ve diğer endüstriyel komplekslerin bulunduğu bölgelerde yüksek yoğunlukta bulunmaktadır. Kadmiyum yer kabuğu üzerinde oldukça yaygın olarak bulunan ağır metallere biridir. Yer üstü ve yer altı sularındaki kadmiyum düzeyi 1 ppb'nin altında, deniz sularındaki kadmiyum miktarı ise 0,01-0,1 ppb civarındadır. İngiltere ve ABD gibi bazı ülkelerde siyah kil depozitlerindeki kadmiyum miktarı oldukça yüksektir. Bunun sebebi ise bu bölgelerde bulunan toprağın kadmiyum içeriğinin çok fazla olmasıdır (Aydoğdu ve ark 2007).

Atmosfere kadmiyum salınışının sebebi, şekillenen volkanik aktivitelerdir. Volkanik aktivitelerin açığa çıkardığı kadmiyum miktarının, ortalama olarak 100-500 ton civarında olduğu bildirilmektedir (Şanlı 1995). Hava, toprak ve suyun kadmiyum ile kirlenmesinde insan oldukça önemli bir faktördür. Bu kirlenme, kadmiyum üretimi ve kadmiyum içeren atıklarla olmaktadır. Yeryüzündeki insan kaynaklı kadmiyumun ortalama total emisyonunun, 1983 yılında 7570 ton olduğu bildirilmiştir (Baldwin ve Marshall 1999).

Kadmiyum, çinko üretiminin yan ürünüdür. Bundan dolayı 1920'li yıllardan itibaren çinko üretiminin artmasıyla, açığa çıkan kadmiyum miktarı da hızla artmıştır. Sonraları çeşitli metallerin (demir, bakır v.b.) aşınmaya karşı korunmaları için kadmiyum ile kaplanmaya başlanması, kadmiyum üretiminin daha da artmasına sebep olmuştur (Krone ve ark 2001).

Kontamine bölgelerde gıda ile kadmiyum alınımı, günde birkaç yüz mikrograma ulaşabilmektedir. İçme suyu, yaklaşık olarak 1 µg/L gibi oldukça düşük bir miktar kadmiyum içermektedir. Pirinç, patates, soğan ve domates gibi bazı besinlerde kadmiyum doğal olarak bulunmaktadır. Et, balık ve meyvelerde de kadmiyum bulunmaktadır. Tahıllardaki kadmiyum içeriği öğütülme ile azalmaktadır. Sebzelerin yıkanması, doğranması ve pişirilmesinin kadmiyum miktarının kısmen azalmasına sebep olduğu bildirilmektedir (Wolnik ve ark 1985).

Kadmiyumun çevreyi kirletmesinde rol oynayan kullanım alanları şunlardır;

1) Kadmiyum kaplama, özellikle çeliklere uygulanan bir yöntemdir ve çinko kaplamayla özdeş bir koruma sağlar. Kadmiyum kaplama, sertlik düzeyinin düşüklüğü yüzünden aktarmada kullanılan ve sürtünmeyle karşılaşan parçalara uygulanmaz. Atmosfer korozyonuna ve özellikle tuzlu ortamlara karşı koruma gücü nedeniyle otomobil, gemi, sinema aygıtları, silah v.b. parçalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer yandan bakır ve alüminyum alaşımlarını kaplamada kadmiyumun iyi bir malzeme oluşturması, elektrik donanımlarında ve uçak parçalarında uygulanmasını sağlar (Geret ve Cosson 2002).

2) Kadmiyum; kurşun, kalay, çinko ve antimon gibi metallerle erime noktası düşük alaşımlar oluşturur. Bu alaşımlar, özellikle kaynak ve lehim yapmada dolgu metali olarak kullanılır. Örneğin % 10 kadmiyum, % 80 kurşun ve % 2 çinko içeren alaşımlardan, kurşun alaşımlarına kaynak yapmada dolgu metali olarak yararlanılır. Çelik ya da hafif alaşımlara kaynak yapmada kullanılan pirinçli dolgu metalinin yerini kadmiyum-çinko alaşımları alır. Mekanik ve sürtünme niteliklerini iyileştirmek için kadmiyum beyaz alaşımlara katılır. Kalay ağırlıklı beyaz alaşımlarda, % 1 oranında kadmiyum katkısı uygun görülür (Leoni ve ark 2002).

3) Yavaş nötronlar için yüksek soğurma gücü nedeniyle kadmiyumdan reaktörlerde denetim çubukları biçiminde yaygın olarak yararlanılır (Olabarriete ve ark 2001).

4) Ölçü aygıtlarında nötronlara karşı ekranlama gereci oluşturur (Cheryl ve ark 2001).

5) Kadmiyum ve bileşikleri; pigment ve boya üretimi, matbaacılık, tekstil, fotoğrafçılık, yarı iletkenler, diş amalgamları, florasan lamba üretimi, mücevhercilik, oymacılık, otomobil sanayisi, pestisitler ve başta domuzlar olmak üzere evcil hayvanların askariazislerine karşı antelmentik olarak kullanılmaktadır (Kaya ve Akar 2002, Olabarriete ve ark 2001).

6) Kadmiyum, kimi metallerin (alüminyum, nikel, bakır, gümüş) dökümünde oksit giderici görev yapar ve % 1 oranında kadmiyum katılan bakır, yüksek elektrik iletkenliğini korumanın yanı sıra, daha iyi mekanik özellikler gösterir. Bu nedenle

kontaklarda ve çeşitli elektrik gereçlerinde yararlanılan tellerin ve kabloların yapımında kullanılır (Cheryl ve ark 2001).

7) Kadmiyumun nikel ile alaşımı yapılarak alkali pillerin üretimi, plastik madde üretimi, lehim üretimi, kadmiyum kaplamalı mutfak malzemeleri ve galvanoplastide kullanılmaktadır (Casalino ve ark 2002).

8) Sentetik polimer yapımı, cam sanayisi, çinko yapımı, yan ürün olarak kurşun ve çinko rafinerilerinde, fosfatlı gübrelerde, petrokimya ve çelik endüstrisinde, motorlu araç ve uçak endüstrilerinde ve seramik yapımında kullanılır. Kadmiyum motorlu taşıtların akümülatör ve karbüratörlerinde alaşım olarak bulunur ve yanma ürünü şeklinde dışarıya atılır. Kadmiyum, motor yağının yanması ve lastiklerin aşınması sonucu atmosfere yayılmaktadır (Bereket ve Yücel 1990).

9) Kadmiyum bileşiklerinden olan kadmiyum oksit (CdO), kadmiyumu yakma yoluyla elde edilen kahverengi bir tozudur. Hidrojenle ve karbonla kolay indirgenir. Bu olgu, oksidi çok güç indirgenebilen çinkoyu, kadmiyumdan ayırmayı sağlar. Kadmiyum oksit, cama katkı maddesi olarak eklenip, cama renk ve dayanıklılık vermede kullanılmaktadır (Griffin ve ark 2001).

10) Kadmiyum sülfür (CdS) doğada bulunur. Kadmiyum sülfür, sarı pigment şeklindedir. Ressam boyası olarak kullanılmakta ve boyaya bu yüzden kadmiyum sarısı denilmektedir. Ayrıca sülfirik asidin çözünmüş bir kadmiyum tuzuna etkimesi sonucunda çökelti halinde de elde edilebilir. Bu çökelti, boyacılıkta piroteknik bileşikleri hazırlamada kullanılan kadmiyum sarısıdır. Bu madde çözünmüş kadmiyum tuzlarının tanınmasına da yarar. Öte yandan elektroşildama özelliklerinden, fotoelektrik hücre yapımında yararlanır. Kadmiyum sülfür, doğada çinko filizi ile birlikte bulunur. Metalik kadmiyum, korozyona dayanıklı olduğundan geniş kullanım alanı bulunmaktadır. Alaşım, kaplama ve cila gibi alanlarda kullanılmaktadır. Kadmiyumun tuzları arasında kadmiyum klorür, fotoğrafçılıkta kullanılan kadmiyum iyodür ve kadmiyum sülfat sayılabilir (Baldwin ve Marshall 1999, Lauwerys ve ark 1993).

11) Önemli bir kadmiyum kaynağı da sigaradır. Bir sigara 1-2 µg kadmiyum içerir ve bunun % 10'u solunumla alınır. Günde bir paket sigara içmek günlük

kadmiyum alınımını iki katına çıkarır. Havadaki kadmiyum gündüz ortalarında 0,05 µg/m³ veya daha azdır (Goyer 1996).

Üretimi 1900'lü yıllardan günümüze 20,000 kat artan kadmiyumun % 77'si nikel-kadmiyum pil, % 11'i pigment, % 8'i kaplama ve % 4'ü de diğer endüstriyel ürünlerin üretimi için kullanılmaktadır (Nordberg ve ark 2005). İnsanlarda haftalık olarak alınmasına izin verilen kadmiyum miktarı 400-500 µg (veya 50-150 µg/gün) olarak sınırlandırılmıştır (Kaya ve Akar 2002). Kadmiyum, bileşiklerinde +2 ve +1 değerlikli olur. Ancak, kadmiyum oksit ve kadmiyum klorür gibi +1 değerlikli bileşikleri çok kararsızdır. Bu nedenle en önemli değerliği +2 dir. Kadmiyum, +2 değerlikte basit iyonlar halinde bulunabildiği gibi kompleks iyonlar halinde de bulunabilir. Çinkodan farklı olarak kadmiyum bileşikleri renklidir (Bernard ve ark 1992).

1.1.3. Kadmiyumun Toksikokinetiği ve Canlılar Üzerindeki Etkileri

Kadmiyum vücuda sindirim, solunum ve deri yoluyla alınır. Ağızdan alınan kadmiyum metali ve bileşikleri, hayvan türlerine göre % 0,5-12 oranlarında sindirim kanalından emilir. Protein, demir ve kalsiyum noksanlığında bağırsaklardan emilimi artar. Kadmiyum buharlarının tamamına yakını akciğerlerden emilir. Bu durum sigara dumanında kadmiyum bulunması bakımından önemlidir. Kadmiyum klorür gibi suda çözünebilen kadmiyum tuzları, sağlam deriden % 4'e yakın oranda emilir (Baldwin ve Marshall 1999). Vücuda giren kadmiyum, kan dolaşımındaki proteinlere ve kan hücrelerine bağlanarak taşınır. Emilen kadmiyumun hızla karaciğer, böbrek ve dalakta biriktiği gözlenir. Vücut kadmiyum yükünün % 50-70'i karaciğer ve böbrekte bulunur (Thevenod 2003).

Kadmiyum düşük dozlarda bile insanlar için zehirlidir. Başlıca bulaşma yolları ise hava, su ve özellikle besinlerdir (Yılmaz ve ark 1999). Genellikle besinlerde 0,1 ppm'den daha az kadmiyum bulunur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile Dünya Gıda ve Tarım Örgütü'ne (DGTÖ) göre, besin maddelerinde bulunması gereken en yüksek kadmiyum miktarı 5 ppm'dir. Bu durum, özellikle deniz kabuklularının karaciğer ve böbreklerinde kadmiyum yoğunluğunun 110 ppm'e kadar çıkabilmesi bakımından önemlidir (Herber 1992). Ağır metaller suda yaşayan organizmalar için toksik etkilidir. Son yıllarda yapılan pek çok araştırma, ağır

metallerin yüksek derişimlerinin suda yaşıyan organizmalar için letal olduğunu göstermektedir (Canlı 1995, Gelegen ve Yeşilada 2000). Suda yaşıyan organizmalar için letal doz, metale ve organizmaya bağıdır. Su ortamında kirleticilerin bulunması, bu maddelerin çeşitli enzimlerin aktivitelerinde ve esansiyel metallerin içeriklerindeki değişimlerle birçok fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikleri meydana getirdiğinden balıklar için önemli sorunlar oluşturmaktadır (Ariyoshi ve ark 1990).

Kadmiyum alınımının önemli yollarından biri solunum yoludur. Oda havasında ve açık havada, günlük 15 m³ hava solunmasıyla bir erişkinin atmosferden aldığı kadmiyum miktarı 0,15 µg/gündür. Ancak bunun sadece % 25 kadarı akciğer yoluyla emilmektedir (Goyer 1996). Solunum yoluyla alınan partiküllerin emilimini değerlendirmede yararlanılan üç önemli faktör vardır. Bunlar; depolama, muko-silier klirens ve alveolar klirens olarak bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda solunum yoluyla alınan kadmiyumun, % 5-20'sinin akciğerlerde depolandığı ileri sürülmektedir. Sigara içmeyenler kadmiyuma, genellikle gıda alımı ile maruz kalırlar. Gıdalar ile günlük 10-25 µg arası kadmiyum alınır, ancak çevresel kadmiyum oranlarına bağı olarak değişiklikler gözlenebilir. Japonya'da gıda ile alınan kadmiyum miktarı günlük 28 µg iken, bu miktar Çin'de 9,9 µg, Almanya'da ise 9-10 µg dolaylarındadır (Kiukuchi ve ark 2003). Çocuklarda kadmiyum maruziyetine ev tozu ve toprak yenmesi sebep olmaktadır (Wilhelm ve ark 2002). Kadmiyumla ilgili bir meslek grubunda çalışmayan bir kimsede, sanayileşmiş ülkelerde günlük toplam kadmiyum soğurma 60 µg dolayındadır. Bunun ancak 4 µg'ı organizma tarafından alıkonur. Sigara içenler ayrıca 1-2 µg daha fazla kadmiyum tutarlar. DSÖ'ne göre, yetişkinlerde haftalık doz 0,4 µg'ı geçmemelidir (Wang ve ark 2003). Bazı ülkelerde, sanayi atıklarındaki kadmiyum miktarı için sınırlamalar getirilmiştir. Avrupa Topluluğu ülkelerinde içilebilir sular için en yüksek miktar 0,005 mg/l olarak saptanmıştır (Öner ve ark 1994).

Akut olarak yüksek dozda kadmiyum gazına maruz kalmak, ölümcül seyreden akut kimyasal pnömoniye neden olmaktadır (Fernandez ve ark 1996). Kronik kadmiyuma maruz kalmak, solunum sistemi üzerinde daha önemli tahribatlara yol açmaktadır. Sürekli ve düşük doz kadmiyuma maruz kalmanın en önemli sebebi sigara kullanımıdır. Kadmiyumun, kronik olarak solunum yoluyla alınması, istenmeyen etkilerin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu hasarın şiddeti,

kadmiyumun alınma süresi ve dozuna bağlı olarak değişmekle birlikte, genellikle uzun yıllar içinde şekillenmektedir (Davidson ve ark 1988). Koku alma duyusunun kaybı olarak bilinen anosmi, kronik olarak kadmiyuma maruz kalan işçilerde oldukça sık rastlanan bir semptomdur. Kadmiyuma maruz kalan işçilerde; burun, farinks ve larinkste kronik yangı şekillendiği de belirtilmiştir (Tsalev 1993). Kadmiyumun açık havada ısıtıldığında meydana gelen koyu kahverengi dumanları zehirlenmeye neden olmaktadır. Havada bulunan kadmiyum partiküllerinin, insan için öldürücü dozu 2900 mg/m³ dür ve 0,3-0,5 µm büyüklüğündeki partiküllerin yaklaşık % 10-15'i akciğer tarafından tutulmaktadır. Kadmiyum, 20 tane sigara dumanında ortalama 20-25 µg civarında bulunur. Kadmiyum bileşiklerinin % 90'ı atmosfere dağılmaktadır. Bu miktarın yıllık ortalamasının 8000 ton olduğu tahmin edilmektedir (Stoeppler ve Vahter 1994).

İnsanlarda kadmiyumun solunum yoluyla alınmasıyla ilgili yapılan araştırmalarda sigara içenlerde, solunumla alınan kadmiyumun yarı yarıya emilebileceği kaydedilmiştir. Türkiye'de erkeklerin % 74'ü, kadınların ise yaklaşık % 29'u sigara içmektedir. Yılda yaklaşık 150.000 kişi sigara nedeniyle hayata veda etmektedir. Yapılan araştırmalara göre sigara içimi ile alınan kadmiyum miktarının, bağırsak ve solunum yolu ile alınandan oldukça fazla olduğu ileri sürülmektedir (El-Agha ve Gökmen 2002).

Sigara tiryakilerinde ve kadmiyuma maruz kalan işçilerde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) yaygın olarak görülmektedir. Bu hastalarda amfizemin varlığı klinik ve radyolojik olarak ispatlanmıştır (Davidson ve ark 1988). Kronik kadmiyum solunmasının, amfizem nedenli ölümlerde artışa yol açtığı, kadmiyuma maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada ispatlanmıştır. Kadmiyum bileşiklerinin solunmasının, solunum yollarında polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonuna ve pulmoner epitel hücrelerinin hasarına neden olduğu belirtilmektedir (Gavett ve Oberdorster 1994).

Kadmiyumun, deri yoluyla alınımı sınırlıdır. Deriye solüsyon şeklinde uygulandığında 5 saat gibi bir sürede yaklaşık % 1,8'lik bir kısmının alındığı bildirilmektedir (Lansdown ve Sampson 1996). Kadmiyum çok az bir miktarda plasentaya geçer. Plasenta, kısmen de olsa bariyer görevi görmektedir. Gebeliği esnasında sigara içen kadınlarda, plasentada kadmiyum miktarının arttığı

belirlenmiştir. Bu artışın, düşük bebek doğum ağırlığına neden olduğu saptanmıştır (Kuhnert ve ark 1988). Kadmiyum; gonadotropin, ovarial progesteron ve ovülasyon oranını düşürmekte, plasenta yapısını bozarak gebeliği olumsuz yönde etkilemektedir (Wier ve ark 1990).

Kadmiyum alyuvar ve kemik dokuda da birikir. Kadmiyumun birikme özelliği oldukça yüksektir. Uzun ömürlü insan ve hayvanlardaki birikimi sakıncalı boyutlara ulaşabilir. Fare ve ratlarda biyolojik yarı ömrü 200-700 gün, insanlarda ise 19-38 yıl arasındadır (Mueller 1993). Kadmiyum, glikoz metabolizmasını da bozar. Fosforilaz ve fosfoenolkarboksikinaz gibi çeşitli enzimlerin etkinliğini arttırmak suretiyle, glikojenoliz ve glikojenez olayları hızlandırılır. Bu da hiperglisemi, glikozüri ve hipoüremi ile sonuçlanır (Shiwen ve ark 1990, Tandon ve ark 2001). Kadmiyum yeni doğan hayvanlarda beyin ve beyincik hasarına, endüstri işçilerinde insomnia ve dişlerde sarı leke oluşumuna yol açar. Kadmiyum, pankreas beta hücrelerinin salgı yapmasını önler ve hiperglisemi şekillenir. Tavşanlarda oluşturulan kronik kadmiyum zehirlenmesinin, mikrositik hipokromik anemiye sebep olduğu bildirilmiştir (Şahin ve ark 2002).

Hayvan türlerinde ağızdan alınan kadmiyumun büyük bir kısmı idrarla; az miktarda ise ter, dışkı ve sütle atılır. Kadmiyum kıl, tırnak ve deri döküntüsüne de geçebilir (Bernard ve ark 1992). Kadmiyumun suda çözünebilen tuzları yüksek dozlarda alınır, sindirim sistemi üzerinde tahriş edici etki yapar ve kalp reflekslerinde bozukluklara neden olur. Kadmiyum buharlarının solunması, böbrek ve kemik lezyonlarına neden olabilir (Zharkov ve Rosenquist 2002). Pirinçlerin, kadmiyum tuzlarıyla kirlenmesi besin kökenli zehirlenmelere yol açar. Hastada halsizlik, kemik ağrıları ve çatlakları ile kalsiyum azalması görülür (Wilhelm ve ark 2002).

Japonya'da, endüstriyel alanlarda çalışan orta yaşlı işçilerde ve kadmiyumla bulaşık pirinç yiyen kadınlarda kadmiyumun, kalsiyum metabolizmasını bozması sonucu *itai-itai* adı verilen bir hastalık görülmektedir. Bu hastalıkta; halsizlik, kemik ağrıları, osteoporoz, osteomalasi, kemikte çatlaklar, kemikte mineral kaybına bağlı olarak kırıklar, raşitizm, proteinüri, glikozüri, anemi, yürüyüşte zorlanma, ördek yürüyüşü ve proksimal tubul hasarı gözlenmektedir (Yamano ve ark 1998, Habeebu ve ark 2000). Kadmiyum toksikasyonlarında gelişme geriliği, sarılık, mide ülseri,

dalakta büyüme, böbrek ve karaciğerde yağ dejenerasyonu, kalpte büyüme gibi bulgular dikkat çekicidir (Bernard ve ark 1992).

Kadmiyuma maruz kalan işçiler ile doğal kadmiyum maruziyetinin görüldüğü toplum bireyleri arasında, biyolojik yarı ömürde farklılıklar saptanmıştır. Yüksek doz maruziyeti söz konusu ise renal tubuler disfonksiyon nedeni ile kadmiyum yarı ömrü kısılacaktır. Kadmiyum maruziyeti riski olan iş kollarında çalışanlarda, kadmiyum yarı ömrünün 2 yıl olduğu belirtilmiştir. Kadmiyumun yarı ömrü karaciğer dokusunda 4-19 yıl, böbrekte 15-40 yıl, kanda ise 2,5 aydır (Tsalev 1993, Koçak 2004).

Ağır zehirlenmelerde birkaç saat içinde şekillenen kardiyovasküler kollaps, metabolik asidoz ve koagülopati sonucu ölüm şekillenir. Kronik toksisite, uzun süreli düşük düzeylerde kadmiyum etkisinde kalındığında şekillenmektedir. Solunum sistemi ve üriner sistem hastalıkları ön plandadır. Kronik zehirlenmelerde; diş minelerinin sarıya boyanması (kadmik diş sarısı), solunum bozuklukları (rinit, kronik bronşit, amfizem) ve böbrek bozuklukları gözlenmektedir (Gökalp ve ark 2005).

Kronik kadmiyum toksikasyonunun, kemik kütlelerinde azalmaya ve kemik kırılma insidansında artışa neden olduğu belirtilmiştir. Yapılan histolojik çalışmalarda, kronik kadmiyum uygulamasının; kemiklerde Havers kanallarında dilatasyona, osteoid görünümünün artışına, periselüler sahanın genişlemesine ve metafizyal kortikal kemik içine doğru hiperplastik kemik iliğinin genişlemesine neden olduğu saptanmıştır (Habeebu ve ark 2000). Kadmiyum, progenitör hücrelerden yeni osteoklastların diferensiyasyonu olmasını hızlandırmakta ve matür osteoklastların aktivitesini arttırmaktadır (Wilson ve ark 1996).

Kadmiyum, sülfidril gruplarına etki gösteren bir metaldir. Bu etkisine bağlı olarak vücutta, farklı fizyolojik etkinliğe sahip çok sayıda sülfidril içeren enzimlerin etkinliğini engelleyerek etkili olduğu sanılmaktadır. Aynı şekilde, kadmiyumun nükleik asitlere karşı affinitesi bulunduğu belirlenmiştir. Bu nedenle yüksek dozlarda kadmiyum alınması sonucu gelişen bu etkinin, *invivo* olarak kanserojen nitelikli olduğu saptanmıştır. Kadmiyumun mutajenik etkisi de vardır (Goyer 1991).

Kadmiyum ve bileşikleri, 1993 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Örgütü tarafından insan için karsinogenikler içinde tanımlanmıştır (Verougstraete ve ark 2003). Kadmiyum; hücredeki proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptozisi ve diğer hücrel aktiviteyi etkilemektedir. Kadmiyumun gen transkripsiyonu ve translasyonu üzerinde de etkileri mevcuttur (Waisberg ve ark 2003). Kadmiyumun karsinogenik etkisi tek bir mekanizmadan ziyade, karmaşık ve iç içe girmiş bir olaylar zinciridir. Kadmiyum ile akciğer kanseri arasında da bir ilişki olduğu belirtilmekte, prostat, mide, karaciğer ve böbrekler üzerinde de karsinogenik etkisinin olduğu ifade edilmektedir (Waalkes ve ark 1999, Waalkes 2000).

Kadmiyumun vücuttaki çeşitli organ ve dokulardaki birikiminde, kadmiyumu bağlayan küçük molekül ağırlıklı bir protein olan metallothionein (MT) rol oynar. Son yıllarda at böbreğinden izole edilen bu protein, yüksek miktarda sistein içerir. Aromatik aminoasitlerden yoksundur. Kadmiyumun yanı sıra çinko, cıva, gümüş ve arsenik gibi metalleri de bağlayabilme özelliğine sahiptir. MT, başta kadmiyum olmak üzere diğer metallerin de vücuttaki zararlı etkilerini önleyebilir (Coyle ve ark 1993). MT'ler indüklenebilir, ısıya dayanıklı, düşük molekül ağırlıklı (yaklaşık olarak 6000–7000 dalton) proteinlerdir. Çeşitli divalent ve trivalent ağır metallerden molekül başına 7–10 arası atom bağlayabilen proteinler olarak bilinir (Chatterjee ve Maiti 1991, Roesijadi 1992). MT'ler genelde sitoplazmada bulunan proteinlerdir. Hücrenin gelişmesi esnasında çekirdek ve lizozomlarda da bulunduğu belirtilmektedir (Liu ve Klaassen 1995). Memelilerde MT'ler karaciğer, böbrek, pankreas, bağırsak, beyin, timus ve kemik iliğinde bulunurken, balıklarda ise solungaç, böbrek, karaciğer ve bağırsaklarda daha yoğun olarak bulunmaktadır (Nishimura ve ark 1992, Ghoshal ve ark 1999).

MT'ler ağır metallerin detoksifikasyonunda, hücre içi bağlanmasında ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenir. Çeşitli zararlı ajanların ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar. Genetik bilgi sentezi, hücrel onarım, büyüme ve farklılaşmada düzenleyici, metabolizma için gerekli olan çinko ve bakır gibi metallerin fazla miktarlarının depolanması, hücre içi taşınması ve detoksifikasyonu gibi olaylarda yer alır (Smet ve ark 2001).

Organizmada, esansiyel metaller metabolik ihtiyaca göre ya biyokimyasal reaksiyonlara gönderilir ya da vücuttan uzaklaştırılır. Esansiyel olmayan metaller ise

hücre içi bölgelerden uzaklaştırılmaktadır. İki olayda da metallerin, MT'e bağlanması ile istenmeyen hücre içi etkileşimler sınırlandırılabilir. Memelilerde MT, çinko ve bakırın depo edildiği bir proteindir. Bu iyonlara metal bağımlı hücresel bileşiklerin sentezi için gerek duyulduğunda, MT bu iyonları tekrar dağıtabilmektedir. MT'ler, çinko bağımlı proteinlerden çinkoyu uzaklaştırabildiklerinden dolayı metal transfer ajanı adını almıştır (Wimmer ve ark 2005).

Ağır metalleri bağlayan bir protein olan MT'in, dokulardaki birikiminin olduğu yerlerin belirlenmesi için immunohistokimyasal çalışmalar yapılmaktadır. Bu tür çalışmalarda, antimetallothioneine ve immunohistoperoksidaz boyama teknikleri kullanılmaktadır. Ratlarda bu tür teknikler karaciğer, böbrek, bağırsak, akciğer ve testisleri boyamak için kullanılmaktadır. Doğal olarak bu organlara ağır metaller birikmektedir ya da besin ve solunum yoluyla alınan metaller, özellikle akciğer ve bağırsak başta olmak üzere organlarla etkileşime girmektedirler. Karaciğer ve böbrekte bu yöntemle boyanan MT intraselüler olarak; böbrek tubul epitel hücreleri ve hepatositlerde gözlenmektedir. Kan damarları ve böbrek tubulusları ile ilişkili çevredeki doku hücrelerinde MT birikimi gözlenmez. Ekstraselüler MT lokalizasyonu ise; karaciğerde sinüzoidlerin içinde ve böbrek tubuluslarının lümeninde gözlenmektedir. Testiste, MT Sertoli hücrelerinde ve intersitisyel hücrelerde gözlenir, fakat spermatogonialarda tespit edilmez. MT genelde besleyici, absorbtif ve salgılama yeteneği olan hücrelerde bulunmaktadır (Danielson ve ark 1982)

Plasenta, MT sentezleyerek anne kökenli kadmiyuma bariyer oluşturur. Bu nedenle, yeni doğanlarda kadmiyum miktarı düşüktür. Normal şartlarda ergin bireylerde kan kadmiyum düzeyi 1 µg/ml'dir. Sütteki kadmiyum düzeyi ise 1 µg'dan daha düşüktür. Dokularda MT'lere bağlı olarak bulunan kadmiyumun toksik olmadığı düşünülür (Buckler ve ark 1986).

Yapılan çalışmalarda paranteral yolla vücuda verilen kadmiyumun hızla vücuttan uzaklaştırıldığı bildirilmektedir. Kanda kadmiyum lökositlere, eritrositlere oranla 10 kat daha fazla bağlanır. Ancak, kanda bulunan total kadmiyumun büyük bölümü eritrositlere bağlı olarak bulunmaktadır. Bunun sebebi kanda eritrositlerin, lökositlere göre sayıca üstünlüğüdür. Vücuda alınan kadmiyum gerek yumuşak

dokularda, gerekse eritrositlerde MT'lere yaygın bir şekilde bağlanmaktadır (Kumar ve ark 2001).

MT, karaciğerden kadmiyum salınımında rol oynamaktadır. Hepatik Kd-MT salgılanması ve bu bileşiğin kandaki varlığı kadmiyumun böbreklerde birikmesine sebep olur. Glomerüllerden filtre edilen Kd-MT kompleksi, proksimal tubullerden geri emildiği için atılımı önlenir (Jacop ve ark 1996).

Kadmiyuma maruz bırakılan hayvanlarda kadmiyum, yüksek oranlarda karaciğer ve böbrek korteksinde birikmektedir. Kadmiyumun alınış yolu, dozu ve vücuttaki dağılımına göre değişiklik gösterebilir. Karaciğer ve böbrek, sistemik kadmiyumun elimine edilmesinde önemli rol oynayan iki organdır. Yapılan hayvansal çalışmalar ve invitro çalışmalarda MT'in kadmiyum toksisitesine karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir (Zalups ve Ahmad 2003).

Kadmiyuma bir kez bile maruz kalma böbrek hasarına yol açar. Böbrek hasarında karaciğerde şekillenen MT bileşiği önemlidir. Karaciğerde oluşan bileşik proksimal tubullerden endositoz yoluyla geri emilir. Hücre lizozomlarına alınan bileşik, lizozomları hasara uğratarak, proteazların açığa çıkmasına yol açar. Bu esnada salınan kadmiyum hücrelerde hasara yol açar ve diğer MT molekülleriyle birleşmeye devam eder (Roels ve ark 1993).

Kadmiyumun, MT'e bağlanması testislere olan etkisini azaltırken, böbreklere olan etkisini artırır. Kadmiyuma tek sefer bile maruz kalma, birkaç saat içinde dejenerasyon, nekroz ve spermalarda tamamen kayba neden olur. Kadmiyumun bu etkisi, testislere giden kan akımını azaltması ve iskemik doku ölümüne sebep olmasıyla ilgilidir. Çinko, MT sentezini arttırarak, serbest haldeki kadmiyum miktarını azaltıp, kadmiyumun testislere olan zararlı etkisini azaltır (Lanning ve ark 2002).

19.yy'ın ortalarına kadar kadmiyumun toksik bir element olduğu biliniyordu, ancak gonadlara etkisi hakkında yeterli bilgi bulunmuyordu. 1950'li yıllarda kadmiyumun gonadlar üzerine olan olumsuz etkilerinin ortaya çıkmaya başlamasıyla, bu konuya yönelik araştırmalar gittikçe artmaya başlamıştır. Elde edilen bulgulara

göre oluşan olumsuz etkinin, kadmiyumun dozuna ve canlı türlerine göre farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Ragan ve Mast 1990, Bench ve ark 1999).

Kadmiyum elementinin fare testislerinde toksik etkisini açıklayan çok sayıda çalışma vardır. Alınan kadmiyum miktarına bağlı olarak fare testislerinde spermatogenez kısmen veya tamamen durmakta, tubulus seminiferus kontortus (TSK)'larda dejenerasyon meydana gelmektedir (Shiraishi ve Waalkes 1996). Biyokimyasal verilere göre kadmiyum alınımından 10 gün sonra testislerde testosteron salınımının baskı altına alındığı belirtilmiştir. Kadmiyum toksisitesinin testislerde ortaya çıkan ilk bulgusu ödemdir. Kadmiyum verilmesinden 3-6 saat sonra testis kan akımında bir azalma meydana geldiği ve spermatogenez üzerine toksisite gösterdiği ifade edilmektedir (Gazdzik ve ark 1985). Akut ve kronik kadmiyum uygulaması sonucu kan testosteron oranında ve duktus deferentteki spermatozoa miktarında azalma saptanmıştır (Favino ve ark 1996). Kadmiyumun; spermatogonia, spermatozoid ve spermatozoidlerin nekrozuna sebep olduğu belirtilmektedir (Hew ve ark 1993). Yapılan araştırmalarda kadmiyumun testiste ilk olarak vasküler sistemi etkilediği, hasarın öncelikle kapiller damarlar ile venüllerde başladığı, gittikçe daha geniş damarlara ilerlediği söylenmektedir. Daha sonra ise damarlarda permeabilite artışı ve kan akımında değişiklikler meydana geldiği ifade edilmektedir. Testislerde meydana gelen değişikliklerin intersitisyel dokuda başladığı, sonra tubulleri de içine aldığı ve spermatogenezisi durdurup, steriliteye yol açtığı belirtilmektedir. Kadmiyumun, testisin intersitisyumundaki birikme oranının, seminifer tubule oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (Gupta ve ark 1967).

Aoki ve Hoffer (1978), kadmiyum verilen ratların testislerinde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) şekillendiğini belirtmişler, kadmiyumun verilmesiyle testislerde damar endotel hasarı şekillendiğini ve buna bağlı olarak kapiller permeabilite artışı, ödem, bölgesel eritrosit miktarında ve kan viskozitesinde artış görüldüğünü, platelet agregasyonu sonucu oluşan trombozun sirkülasyonu engellediğini ve bunun sonucunda testislerde iskemi oluştuğunu ifade etmişlerdir.

Kadmiyumun, testislerde MT mRNA miktarını arttırdığı, fakat MT protein sentezinde artışa yol açmadığı bildirilmektedir. Testislerde, kadmiyumu MT'den farklı bir proteinin bağladığı, bu proteinin ise MT'den farklı olarak daha az sistein ve daha fazla glutamat içerdiği bildirilmektedir (Ren ve ark 2003).

Kadmiyumun dokularda meydana getirdiği hasarın, antioksidan savunma sisteminin bozulmasıyla ilgili olduğu da düşünölmektedir. Çünkü kadmiyum uygulandıktan sonra katalaz, glutasyon ve glutasyon peroksidaz miktarları azalırken; lipit peroksidasyonunda ise artış şekillenmiştir (Yang ve ark 1996). Kadmiyumun oluşturduğu hücrel toksisitenin, oksidatif stres ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve nitrik oksit üretimine yol açtığı, lipit peroksidasyonunu arttırdığı, antioksidan enzimlere zarar verdiği, thiol proteinlerinde değişikliklere sebep olduğu, enerji metabolizmasını inhibe ettiği, DNA yapısında ve membran fonksiyonunda değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir (Shiraishi ve Waalkes 1996, Ognjanovic ve ark 2003, Jurczuk ve ark 2004, Aydoğdu ve ark 2007). Malondialdehit (MDA), hücrelerdeki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunun son ürünüdür ve serbest radikallerdeki artış beraberinde MDA'nın aşırı artışına neden olur. MDA düzeyi oksidatif stres ve antioksidan durumunun bir göstergesi olarak bilinmektedir (Gawel ve ark 2004). Ratlarda yapılan bir çalışmada (Koyu ve ark 2006) kadmiyum uygulaması sonucunda karaciğerde hasar olduğu ve karaciğer homojenatlarında MDA düzeyinin arttığı, superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitelerinde ise düşüş saptandığı bildirilmiştir.

1.1.4. Kadmiyum Toksikasyonundan Korunma ve Tedavi Yöntemleri

Kadmiyum ve bileşikleriyle zehirlenmenin tedavisi semptomatiktir. Ağızdan alma sonucu meydana gelen akut zehirlenmelerde, gastrik boşaltma (gastrik lavaj, kusturma) gerçekleştirilir. Şelatörlerin etkisi yoktur, uygulanmaları halinde böbreğe zarar verebilir. Gastrik pansumanlar (tıbbi kömür v.b.) uygulanabilir. Bronkospazma karşı aeroseller uygulanabilir. Kadmiyum zehirlenmelerinde havalandırma, maske kullanımı, işyeri hava kadmiyum miktarının ölçümü, eldiven takılması ve besin hijyeni gibi kolektif önlemler de alınabilir. İş yeri ve ortamının havasında, kadmiyum ve bileşiklerinin maksimal sınırı 0,05 mg/m³ tür. Kadmiyum ve bileşikleriyle oluşan mesleki hastalıklar sağlık sigortası kapsamındadır (Akman 1976).

Kadmiyum toksikasyonundan oluşacak hasarın önlenmesine yönelik koruyucu amaçla birçok çalışma yapılmıştır. Kadmiyum toksikasyonunda; selenyum, vitamin E, vitamin C, likopen, taurin, melatonin, asetilsistein, progesteron, β-karoten, klorpromazin ve glutasyon kullanıldığı bildirilmiştir (Shiraishi ve Waalkes 1996,

Lermioğlu ve Bernard 1998, Ognjanovic ve ark 2003, Koyutürk ve ark 2006, Sk ve Bhattacharya 2006, Rencüzoğulları 2006, Aydoğdu ve ark 2007, Xu ve ark 2009). Selenyum, kadmiyumu bağlayan protein olan MT'in yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerle yer değiştirmesini sağlayarak, MT'de meydana gelecek olan tükenmenin önüne geçmektedir (Marjorie ve ark 1998). Selenyum, kadmiyumun etkisizleştirdiği glutasyon peroksidazın inhibisyonunu önleyerek, testisi ve özellikle hücreler arası bağlantı noktaları ile endotel hücrelerini, kadmiyumun meydana getirdiği hasara karşı korumaktadır (Niewenhuis ve Fende 1978).

Kadmiyumun ürettiği serbest radikallere karşı vitamin E ve β -karotenin antioksidan fonksiyonlarını incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, uygulanan antioksidanlarla kadmiyumun meydana getirdiği oksidatif stres ve reaktif oksijen bileşikleri (ROS) 'nin düzenlenmesi ile plazma, karaciğer, testis ve beyinde bulunan enzimlerin aktivitelerinin eski haline geldiği bildirilmiştir. Bu da uygulanan antioksidanların, kadmiyumun meydana getirdiği oksidatif stres ve hücre hasarı azalttığını göstermektedir (El-Demerdash ve ark 2004).

Sarımsağın, kurşun ve kadmiyum gibi metallerin birikimi ve bu maddelerin ratlarda meydana getirdiği toksik etkileri önlediği bildirilmiş ve antioksidan özelliği bulunan sarımsağın, MT ve glutasyon oranlarını arttırmak suretiyle dokuları, kadmiyumun oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruduğu belirtilmiştir (Tandon ve ark 2001).

Çinko ve kadmiyum arasında önemli benzerlikler vardır. Kadmiyum, yapısında çinko içeren enzimlerin (karboksipeptidaz) aktivitesi üzerine inhibe edici etkilere sahiptir. Kadmiyum, MT'de yer alan çinko ile de yer değiştirebilmektedir. Kadmiyum toksikasyonu, çinko metabolizmasındaki bozukluklar sonucu şekillenmektedir. Eğer alınan diyet yeterli miktarda çinko içermiyorsa, kadmiyum toksikasyonu durumunda, vücuda alınan kadmiyum miktarı artmaktadır. Bu durum, absorbe edilen çinko ve çinkonun dokulardaki miktarında azalmalara sebep olmaktadır. Kronik kadmiyum toksikasyonunda görülen semptomlar, çinko eksikliğinde görülen semptomlara benzerlik göstermektedir. Örneğin, gelişme geriliği, parakeratotik lezyonlar ve azalan glikoz toleransı bu duruma örnek gösterilebilir. Gametogenez için gerekli olan enzimlere bağlanmak için kadmiyum ve çinko arasında bir yarış vardır. Bu yarışa bağlı olarak kadmiyumun testise verdiği

zararda artışlar şekillenmektedir. Kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak meydana gelen semptomlar, sebebi belirlendikten sonra çinkonun yeterli miktarda alınması sonucu önlenebilir. Kadmiyum hasarı genelde karaciğer, akciğer, kalp ve testisleri etkilemektedir. Çinkonun, kadmiyum toksisitesine karşı en önemli koruyucu etkisi, MT üretimine sebep olmasıdır (Shiraishi ve Waalkes 1996).

MT uygulamasının kadmiyum klorür toksikasyonunu önlemesine yönelik olarak ratlarda yapılan bir çalışmada, MT enjeksiyonunun, kadmiyum toksisitesine karşı pek fazla koruyucu etki göstermediği belirtilmiştir. Kadmiyum, spermatogenezde etkili olan Sertoli hücreleri arasındaki bağlantıyı bozmakta, spermatogenik seriye ait hücrelerde bozukluk meydana getirmektedir (Çolakoglu ve ark 2004).

Shiraishi ve ark (1994a) progesteron uygulamasının ratlarda kadmiyumun toksisitesini ve rat ölümlerini arttırdığını, testis üzerinde ise herhangi bir koruyucu etkisinin olmadığını ifade etmişlerdir. Kadmiyumun, akut-letal uygulamasının karaciğerde nekrotik lezyonlar meydana getirdiğini, progesteron uygulamasının ratlarda ölüm oranını arttırdığını ve progesteron uygulamasının karaciğeri, kadmiyum toksisitesine karşı hassaslaştırarak hepatotoksik etkilere yol açtığını bildirmişlerdir.

Yapılan bir başka çalışmada (Servi ve ark 2000), tavşanların bir kısmına 20 µmol/ kg kadmiyum klorür, deri altı yolla uygulanmış, kadmiyum hasarına karşı koruyucu amaçla L-sistein, metiyonin, sodyum tiyosülfat ve kobalt klorür değişik dozlarda periton içi yolla uygulanmıştır. 24 saat sonra yapılan nekropsi işleminden sonra makroskopik olarak kadmiyum uygulamasıyla karaciğerin büyüdüğü, kenarlarının kütleştiği, şişkin bir görünüme sahip olduğu, böbreğin ise hafif derecede büyüdüğü, kırmızımsı bir renk aldığı ifade edilmiştir. Kadmiyum toksikasyonuna karşı koruyucu amaçlı olarak kullanılan maddelerin, lezyonların şiddetini az da olsa arttırdığı tespit edilmiştir. Mikroskopik olarak kadmiyum uygulanan gruptaki ratlarda, karaciğer hepatositlerinde diffuz hidropik dejenerasyon ve sentrilobüller nekrozun gözlendiği bildirilmiştir. Böbreklerde ise kanama ile proksimal tubul epitellerinde dejenerasyon ve nekrozun görüldüğü belirtilmiştir. Kadmiyum hasarına karşı koruyucu amaçla verilen maddelerin, böbrek ve karaciğerde oluşan lezyonları daha da arttırdığı tespit edilmiştir.

1.2.1. Kalmodulin İnhibitörleri

Kalmodulin, 146 aminoasitten oluşan ve 4 yapraklı yoncaı andıran bir proteindir. Her bir yonca yaprağının ortasında, kalsiyum bağlayan bir bölge vardır. Kalsiyum bağlayan bölgelerde bulunan glutamik ve aspartik asitlerin karboksil grupları negatif elektrik yükü taşırlar ve pozitif yüklü olan kalsiyumu kolayca bağlarlar. Kalmoduline kalsiyum bağlanmasını ortamdaki kalsiyum konsantrasyonu belirler. Hücrede kalmodulin, sitoplazma membranlarında ve organellerinde serbest olarak bol miktarda bulunmaktadır (Cheung 1980). Düz kaslarda kasılma ve gevşemeler esas olarak, miyosin flamanlarının enzimatik fosforilasyonu ve defosforilasyonu ile düzenlenmektedir. Burada anahtar görevini üstlenen enzim, miyosin hafif zincir kinaz enzimidir. Bu enzimin aktivitesi, kalsiyum, kalmodulin ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) tarafından düzenlenmektedir. Düz kas hücrelerinde aksiyon potansiyelinin başlaması, hücre membranı boyunca kalsiyumun hücre içine girmesine bağlıdır. Hücre içi serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu yükseldiğinde, düz kaslarda kontraksiyon başlar. Miyosin hafif zincir kinaz enzimi, uzun olan miyosin hafif zincirleri ile birlikte ve hücre içi kalsiyum değişiklikleri ile aktive olmaktadır. Primer olarak, hormonlar ile düz kas hücrelerinin uyarılması da sitoplazmada serbest kalsiyum konsantrasyonunun artmasına sebep olur. Kalsiyum önce kalmodulin adlı reseptörüne bağlanmalıdır. Bu şekilde oluşan kalsiyum-kalmodulin kompleksi, miyosin hafif zincir kinaz enzimini aktive eder. Kalmodulin, intraselüler serbest kalsiyum miktarının artması ile aktive olan sitoplazmik bir proteindir. Aktive olan miyosin hafif zincir kinaz enzimi, miyosin hafif zincirlerinin fosforilasyon olayını katalize eder. Böylece aktin ve miyosinin bağlanması için gerekli kimyasal enerji sağlanmış olur. Sonuç olarak adenzindifosfat (ADP) ve bir fosfor molekülü salınır, aktin ve miyosin birbirine kenetlenir ve kas kasılır (Bessman ve Geiger 1981).

Kalsiyum iyonları, hücre içi haberci görevi yaparlar. Kalsiyumun haberci görevine çoğunlukla, kalmodulin aracılık etmektedir. Kalmodulin, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Kalmodulin, kalsiyum bağlamadıkça aktif değildir. Kalsiyum bağlayınca aktive olur ve birçok enzim aktivitelerini düzenler. Bir organizmada hücrelerin fonksiyonlarını yapabilmeleri için birbirleri ile haberleşmeleri gerekir. Hücreler birbirleri ile; temas yoluyla, elektriksel ve kimyasal

haberciler yoluyla ya da sinirsel yolla haberleşirler. Her sinyalin bir alıcıya, yani reseptöre ihtiyacı vardır. Reseptörler, protein yapısındaki moleküllerdir. Kalsiyum, hücre içi bir haberci; kalmodulin ise kalsiyumun reseptörüdür (Epstein ve ark 1982).

1967 yılında, cAMP parçalayan enzim olan fosfodiesteraz üzerinde çalışılırken, bu enzimi aktive eden protein yani kalmodulin bulunmuştur. Daha sonra da kalmodulinin, kalsiyumu bağlayan bir protein olduğu tespit edilmiştir. Kalsiyum kalmodulini, kalmodulinse fosfodiesterazı aktive etmektedir (Klee ve ark 1980).

Kalsiyum da, kalmodulin gibi biyolojik sistemlerde bulunur. Hücre dışındaki miktarı, içindekinden 1000 ile 10,000 katı fazladır. Hücre uyarılıp, kalsiyum içeri girince ve yoğunluğu belirli bir eşik değerine çıkınca, kalmodulin dört tane kalsiyumu bağlar. Hücre uyarılması durunca, kalsiyum miktarı azalır ve kalmodulin, kalsiyum iyonlarını bırakıp inaktif duruma gelir. İnaktif kalmodulin, enzimden yani fosfodiesterazdan ayrılır (Cheung 1980).

Kalmodulin, tüm ökaryotik hücrelerde bulunan bir proteindir. Çizgili kaslarda kalsiyumu, troponin C bağlar. Bunun diğer dokulardaki karşılığı kalmodulindir. Düz kaslarda, kalsiyum bağlayıcı protein kalmodulindir. Kalmodulin, kalsiyum miktarı hücre içinde artınca, kalsiyumun mesajını gerekli yerlere iletir. Ayrıca kalsiyumun hücre dışına pompalanmasını sağlayarak, kalsiyumun hücre içi miktarını düşürüp sinyali sona erdirir (Tomlinson ve ark 1984).

Kalsiyum ile cAMP metabolizması ve fonksiyonları birbirine paralellik gösterir. cAMP, kalsiyumun organellere (mitokondri ve sarkoplazmik retikulum) alınmasını arttırır ve kalsiyumun başlattığı reaksiyonları sonlandırır. Düz kaslarda kalsiyum ile aktive olan kalmodulin, miyosin kinazı uyarır. cAMP ise miyosin kinazın aktivitesini azaltarak, kalsiyumun etkisini azaltır (Cheung 1980).

Fenotiyazinler, kalsiyum varlığında kalmoduline bağlanırlar ve kalmodulini inaktive ederler. Kalsiyum, kalmoduline bağlanınca hidrofobik bir kısım açılır, bu kısım kalmodulinin aktive edeceği enzime ya da proteine bağlanmasını sağlar. Fenotiyazin bu hidrofobik kısma bağlanarak, kalmodulinin aktive edeceği enzim ya da proteine bağlanmasını önleyerek inhibitör etkisini gösterir (La Port ve ark 1980).

Kalmodulin inhibitörleri arasında; trifluoperazin, pentobarbital ve klorpromazin sayılabilir.

Trifluoperazin

Fenotiazin türevi ilaçlardandır. Piperazinli fenotiazin grubu içerisinde yer almaktadır. Sedatif ve muskarinik etkisi az, ancak yüksek dozlarda ekstrapiramidal yan etkilere sahiptir. Trifluoperazin; antipsikotik, anksiyolitik ve antiemetik etkilidir. Düşük dozda etkili olup, günlük faaliyetlere engel olmaz. Hareket gücünü ve konsantrasyon kabiliyetini azaltmaz (Süzer 2005). Düşük dozda anksiete, ajitasyon ve anksiete sonrası sekonder depresyonların tedavilerinde, ayrıca kusma ve bulantının semptomatik tedavisinde kullanılır. Yüksek dozda, şizofreni semptomlarının tedavisinde, tekrarının önlenmesinde ve diğer psikozlarda, özellikle paranoid tiplerde kullanılır. Ciddi psikomotor ajitasyonlarda veya tehlikeli davranışlarda kısa süreli tedavi amacıyla kullanılabilir. İlaç, karaciğer hasarı olanlarda, kalp hastalarında ve koma halindeki kişilerde kullanılmaz (Kayaalp 1986).

Pentobarbital

Etki süresi kısa ya da orta derece olan genel bir anesteziktir. Beyaz renkli, acımsı bir maddedir. Oral alınan ilaç hızla emilir, yarım saat ya da bir saat sonra plazmada pik yapar. Oral alındığında 15-60 dakika, damar içi yolla verildiğinde ise 1 dakika sonra etkisi başlar. İlaç plazma proteinlerine bağlanır, plasentayı geçer, süte de geçmektedir. Karaciğer ve beyin en yüksek yoğunluğun olduğu organlardır. İdrarla atılır (Kaya 1997).

Klorpromazin

1950'li yılların başında ilk antipsikotik ilaç olan klorpromazinin sentezi, psikiyatri alanında devrim niteliğinde bir gelişme olmuştur. Klorpromazinin, 1952 yılında şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanması, toplumdan izole edilen pek çok hastanın tedavi görme imkânı bulmasını sağlamıştır. Klorpromazin, yeşilimsi-beyaz renkli, acı lezzetli, kokusuz bir tozdur. Uzun süre beklemesi durumunda kararır, bu durumdaki ilacın kullanılmaması gerekir. Klorpromazin, damar içi ya da kas içi yolla kullanılabilir. Klorpromazin mide-bağırsak kanalından % 30 oranında

emilir. Plazma proteinlerine % 95-98 oranında bağlanır. Karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive olur. İnce bağırsak mukozasından geçerken de metabolize edilir. Bu nedenle oral yolla alınan ilaç, parantral almaya göre daha az etkilidir. Bağırsaktan emilen ilacın % 60-70'i karaciğerden safraya, oradan da enterohepatik siklusa girer. Bu durum, klorpromazinin etkisini uzatmaktadır. Klorpromazinin eliminasyon yarı ömrü ortalama 30 saattir. Karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Böbreklerden, metabolitleri şeklinde ya da değişmemiş halde atılır (Kayaalp 1986, Kaya 1997).

Klorpromazinin sedatif etkisi vardır, ancak uzun süre kullanımı durumunda, diğer bazı etkilerine olduğu gibi bu etkisine karşı da tolerans gelişmektedir. Klorpromazinin antipsikotik etkisine karşı tolerans oluşmaz. Fenotiazinler içinde sedatif etkisi en çok olan ilaç klorpromazindir. Klorpromazin verilen hastalarda uyumsuzluk hali, ataksi ve motor koordinasyon bozukluğu meydana gelmeksizin sedasyon şekillenir. Hasta uyuklasa bile kolayca uyandırılabilir. Klorpromazin yüksek dozlarda verildiğinde, insan ve deney hayvanlarında katatoni (katalepsi) yapar. Bu, iskelet kaslarının tonusunun azalması sonucu deneğin, kendine uygulanan postür değişikliğini ve ekstremitelerine verilen pozisyon değişikliğini aynen muhafaza etmesini sağlayan bir durumdur (Kaya 1997).

Klorpromazin; amfetaminlerin, kokainin ve bazı psikomimetik ilaçların oluşturduğu öfori, halüsinasyon ve delizyon hallerini ortadan kaldırmaktadır. Klorpromazin, nigrostriatal sistemi etkiler. Striatumdaki kolinerjik ve diğer nöronlar üzerinde dopaminerjik aksonların yaptığı tonik inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak, ekstrapiramidal etkilere sebep olur. Klorpromazin, kusma merkezini baskı altına alabilir. Klorpromazin, dopaminerjik reseptörleri etkileyen dopamin ve apomorfin gibi maddelerin, santral ve periferik dopaminerjik etkilerini kompetitif bir şekilde antogonize eder (Süzer 2005).

Klorpromazinin hipotalamus üzerinde baskılayıcı etkisi vardır. Termoregülatör merkezi inhibe ederek, soğuk ortamda bulunan kişilerde hipotermiye sebep olabilir. Hipofizden gonadotropinlerin salgılanmasını baskılar, bunun sonucunda deney hayvanlarında östrus siklusu, kadınlarda da ovülasyonu ortadan kaldırır. Adreno kortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını inhibe eder. Prolaktin salgılanmasını artırır. Büyüme hormonunun salgılanmasını azalttığı için akromegali

tedavisinde kullanılabilir. Klorpromazin ve diğer nöroleptikler, yukarıda belirtilen hormonların ön hipofizden salgılanmalarının, hipotalamustan portal sistem yoluyla gelen dopamin tarafından modüle edilmesiyle belirtilen etkilere sebep olurlar (Kaya ve ark 1997).

Klorpromazin yüksek dozda teratojenik etkilidir, ayrıca reflekslerde azalma ya da kaybolma, durgunluk, ürperme gibi etkileri de vardır. İlaç uygulandığında, yenilen hayvanlarda 5 ay gibi uzun bir süre kalıntıları kaybolmaz. Klorpromazin, veteriner hekimlikte premedikasyon, hayvanların tutulması, yeni bir çevreye alıştırılması, deri hastalıkları ve kusma gibi durumlarda kullanılır (Kaya 1997).

Klorpromazin kullanımıyla kadmiyumun zararlı etkilerinin önlenmesine yönelik ratlarda yapılan bir çalışmada (El-Ashmawy ve Youssef 1999), tek doz 7 mg/kg kadmiyum klorür derialtı enjekte edilmiş, kadmiyum klorür verilmesinden önceki 1. ve 2. günlerde, kadmiyum uygulamasının yapıldığı gruplardan birine 3 mg/kg (periton içi) klorpromazin de verilmiştir. Klorpromazinin kadmiyumdan önce verilmesiyle testiküler hasarın gerilediği, testiste hemoglobin miktarının arttığı, spermatogenezisin daha aktif ve spermatogenik hücre tabakalarının daha sağlam olduğu, tubullerin merkezinde ve epididimal kanal lümeninde ise spermatozoon bulunduğu belirtilmiştir. Klorpromazinin, hücreleri apoptozisten koruduğu, özellikle erkek üreme organları ve karaciğerde kadmiyumun toksik etkilerini önlediği de ifade edilmiştir.

Farelerde, kadmiyumun neden olduğu testis lezyonlarının önlenmesinde kalmodulin inhibitörlerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (Niewenhuis ve Prozialeck 1987), klorpromazin, klorpromazin sülfoksit, trifluoperazin ve W-7 [N-(6-aminohexyl)-5-naphthalene sülfonamide], pentobarbital, verapamil ve ethylenediaminetetraacetic (EDTA) uygulandıktan 1 saat sonra kadmiyum klorür (32 µmol/kg) verilmiş ve 24 saat sonra yapılan nekropside testisler incelenmiştir. Testis ağırlıkları ile testiste oluşan kanamanın yaygınlığını belirlemek için hazırlanan testis homojenatından, hemoglobin miktarlarının belirlendiği ifade edilmiştir. Kadmiyum uygulanan farelerde testis ağırlığı ve hemoglobin miktarının arttığı belirtilirken, koruyucu amaçla verilen kalmodulin inhibitörlerinden trifluoperazin, klorpromazin ve W-7'nin bu iki değerinde önemli bir azalmaya neden olduğu bildirilmiş, fakat aynı amaçla verilen klorpromazin sülfoksit, pentobarbital, verapamil ve

EDTA'nın böyle bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir. Bu sonuçların ışığında, kalmodulin inhibitörlerinin kadmiyumun toksik etkilerine karşı koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir (Niewenhuis ve Prozialeck 1987).

Yapılan bir çalışmada (Lermioğlu ve Bernard 1998), ratlara kadmiyum klorür (1 mg/kg/gün) deri altına uygulandıktan 1 saat sonra, kalsiyum kanal inhibitörü olan verapamil ile kalmodulin inhibitörlerinden klorpromazin ve trifluoperazin uygulanmış ve bu işleme 8 hafta boyunca (haftada beş gün olacak şekilde) devam edilmiştir. Yapılan nekropsilerde kadmiyum verilen grupta böbrek lezyonlarının şekillendiği, kadmiyumla birlikte verilen kalmodulin inhibitörleri ve verapamilin ise kadmiyumun yol açtığı böbrek lezyonları önleyemedikleri belirtilmiştir

Shiraishi ve ark (1994b)'nin yaptıkları bir çalışmada ise, kadmiyum klorür (25 µmol/kg) tek doz, deri altı olarak, klorpromazin ise kadmiyum uygulamasından önce, iki farklı dozda (40 µmol/kg ve 120 µmol/ kg) aynı şekilde ratlara uygulanmıştır. Çalışmada uygulanan 40 µmol/kg klorpromazinin, kadmiyumun meydana getirdiği testis lezyonlarını önleyemediği, ancak kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak artan testis hemoglobin miktarını azalttığı ifade edilmiştir. Uygulanan 120 µmol/kg klorpromazinin ise hem kadmiyumun meydana getirdiği testis lezyonunu hem de testiste artan hemoglobin miktarını azalttığı kaydedilmiştir.

Kadmiyumun neden olduğu hasarının azaltılması veya engellenmesi ile ilgili olarak ülkemizde klorpromazinin kullanıldığı bir çalışmaya incelenebilen litertürlerde rastlanamamıştır.

Bu çalışma, günümüzde kullanımı daha da yaygın hale gelen ve canlılar için oldukça önemli zararlara neden olan kadmiyumun ratlarda oluşturacağı patolojik değişiklikleri incelemek, ayrıca kadmiyumla eş zamanlı olarak uygulanan klorpromazinin, kadmiyumun toksik etkisini azaltıp azaltmadığını ortaya koymak amacıyla yapıldı.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Araştırmada Akdeniz Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesi'nden temin edilen sağlıklı 64 adet, 4-6 aylık, 210-440 g, erkek Sprague-Dawley ırkı rat kullanıldı. Araştırma projesi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu (SUVEK) tarafından onaylandı (Karar Sayısı: 2006/080). Çalışma, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi deneysel hayvanları ünitesinde yapıldı. Ratlar, deneme sürecinde polysülfon ve sterilize edilebilen şeffaf kafeslerde barındırıldı. Oda ısısında, 12:12 aydınlık-karanlık siklusunda tutularak standart rat yemi (Korkutelim Yem Gıda Sanayi Ticaret A.Ş., Antalya) ve su ile *ad libitum* beslendi.

2.1.2. Çalışma Grupları

Ratlar her grupta 16 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Her gruptaki 16 rat, 7 ile 21 günlük deneme periyodunda değerlendirilmek üzere, her birinde 8 tane olacak şekilde iki alt gruba ayrıldı. Belirtilen çalışma planına göre ratlar şu şekilde gruplandırıldı:

Çizelge 2.1. Deneme grupları, uygulanan madde ve veriliş yolu

Gruplar	Deneme Periyotları		Uygulanan madde ve veriliş yolu
	7. Gün	21. Gün	
Kontrol (K)	K-7	K-21	1 ml fizyolojik tuzlu su (deri altı ve periton içi)
Kadmiyum (KD)	KD-7	KD-21	7 mg/kg kadmiyum klorür (deri altı)
Klorpromazin (KPZ)	KPZ-7	KPZ-21	15 mg/kg klorpromazin (periton içi)
Kadmiyum + Klorpromazin (KDKPZ)	KDKPZ-7	KDKPZ-21	7 mg/kg kadmiyum klorür (deri altı) ve 15 mg/kg klorpromazin (periton içi)

Çalışmanın başlangıcında ratlar hassas terazi ile tartılarak canlı ağırlıkları belirlendi. Bu canlı ağırlıklara göre hesaplanan kadmiyum klorür ($CdCl_2$, Aldrich, Katalog No:202908) ve klorpromazin (Largactil[®], 25 mg Ampul, Eczacıbaşı İlaç

Tic., İstanbul) gruplandırmada belirlenen şekilde tek doz ve eş zamanlı olarak uygulandı. Çalışma süresince ratların genel durum ve davranışları takip edilerek gözlenen klinik belirtiler kaydedildi. Denemenin 7. ve 21. günlerinde Ketamin HCl ile (Ketalar[®] flakon, Pfizer İlaç San., İstanbul) genel anesteziye alınan ratların canlı ağırlıkları belirlendi ve intrakardiyak kan alımını takiben dekapitasyon yöntemiyle ötanazileri yapıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve Hematolojik İncelemeler

Çalışmanın 7. ve 21. günlerinde tüm ratlardan genel anestezi altında intrakardiyak yolla alınan kan örnekleri iki ayrı tüpe konuldu. Kan örneklerinin bir kısmı ETDA'lı tüplere alındı ve Haemocell Counter (Medonic-Biobac, Medonic AB, Bromma, Sweden) ile hemogram değerleri ölçüldü. Diğer kan örnekleri ise jelli serum çıkarma tüplerine konulup santrifüj (1200 rpm, +4 °C, 10 dk) edildi. Elde edilen serum örnekleri, ölçüm zamanına kadar -80 °C'de (Jouan VX 100-83 °C, Herbloin-Fransa) saklandı. Bu örneklerden testosteron değerleri Testesteron Kiti (Siemens, Advia) ve XP Hormon Otoanalizörü (Siemens Advia Centaur), MDA değerleri MDA kiti (Bioxytech[®] Oxis Research Cayman) ve ELX 800 Eliza Reader (Biotek), rutin serum biyokimyasal değerler Dimension[®] Marka kitler ile Üre (BUN kiti), kreatinin (CREA Kiti), ALP (ALP kiti), ALT (ALT kiti), AST (AST kiti), GGT (GGT kiti), amilaz (AMY Kiti), lipaz (LIP Kiti), total protein (TP Kiti), albumin (ALB Kiti), kolesterol (CHOL Kiti), trigliserit (TRG Kiti), total bilirubin (TBIL Kiti) ve direkt bilirubin (DBIL Kiti) Dimension RXL MAX otoanalizör (Siemens)'de ölçüldü.

2.2.2. Nekropsi ve Histopatolojik İncelemeler

Çalışma sonunda ötanazileri yapılan ratların sistemik nekropsileri yapılarak önceden hazırlanmış formlara makroskobik bulguları kaydedildi. Nekropsisi yapılan ratların karaciğer, böbrek, testis ve epididimisleri (çevresindeki yağ doku uzaklaştırıldıktan sonra) hassas terazi ile tartılarak sonuçlar kaydedildi. Gerekli görülen olgularda organlardan makroskobik resimler çekildi.

Histopatolojik incelemeler için karaciğer, böbrek, kalp, dalak, pankreas, beyin ve beyincikten alınan alınan doku örnekleri % 10'luk tamponlu formaldehit

solüsyonunda, testis ve epididimis ise Boin solüsyonunda tespit edildi. Daha sonra otomatik doku takip cihazında (Leica TP1020, Leica Microsystems, Nussloch, Germany) alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında alınan tüm kesitler Hematoksilen-Eosin (HE), gerekli dokular hemosiderin pigmenti için Turnbull blue yöntemlerine göre boyandı (Luna 1968). Boyamaları yapılan preparatlar, binoküler başlıklı ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Tokyo, Japan) incelendi. Gerekli görülen olgulardan fotoğraflar çekildi (Olympus DP12, microscopic digital camera systems, Tokyo, Japan).

Testisten alınan kesitlerin HE yöntemine göre boyanmasıyla hazırlanan preparatların ışık mikroskopuyla yapılan incelemeleri sırasında farklı alanlardan mikroskopik fotoğraflar çekilerek bilgisayara aktarıldı. Bu resimlerden görüntü analiz programıyla (Digital Life Science Imaging, analySIS[®] LS Starter, 2.2, Build 1110, An Olympus Company, Münster, Germany) her olgudan en az 10 adet TSK çapı ölçülerek elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri yapıldı.

2.2.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler

İmmunohistokimyasal incelemeler için lizinli lamlara (Menzel) 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Testis, epididimis, böbrek ve karaciğerden lizinli lamlara alınan kesitler, MT için Streptavidin-biotin immunoperoksidaz yöntemiyle boyandı. Bunun için, lizinli lamlara alınan kesitler etüvde 10-15 dakika olacak şekilde kurutuldu. Ksilollerde deparafinize edilen kesitler sırasıyla 100, 96, 80, ve 70 derecelik alkollerde 5'er dakika rehidre edildikten sonra distile suya alındı. Kesitler, sitrat buffer (pH: 6.0) solüsyonu içine konularak ortalama 20-30 dakika olacak şekilde mikrodalga fırına konuldu. Sürenin bitiminde mikrodalgadan alınan kesitlerin 20-30 dakika kadar soğuması beklendi. Shandon'ın Manuel Boyama Setine (Shandon Sequenza, ThermoShandon, Cheshire, England) yerleştirilen kesitler, fosfat bafır solüsyon (PBS) (pH: 7.2) ile 3 kez 5'er dakika yıkandı. 10 dakika hidrojen peroksit uygulamasından sonra kesitler yine PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkandı. Nonspesifik boyanmayı engellemek için nonimmün fötal buzağı serumunda (1/50 sulandırılmış) 45 dakika bekletildikten sonra yıkama yapmadan 1/50 oranında sulandırılmış primer antikora (Monoclonal Mouse Anti-Horse Metallothionein, MT, E9, DakoCytomation) 45 dakika inkübe edildi. PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkanan kesitler, biotinle konjuge edilmiş sekonder antikorda (DakoCytomation

LSAB2[®]System HRP K675) 45 dakika bekletildikten sonra yine aynı şekilde PBS ile yıkandı. Streptavidin-peroksidazda (Dako Cytomation LSAB2[®]System HRP K675) 45 dakika bekletildikten sonra PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkandı. DAB (3,3-diaminobenzidinetetrahydrochloride) (Sigma katolog N: D-7304, DAB Liquid Substrate System) prosedürüne uygun olarak hazırlandıktan sonra 0,5µm'lik filtre kağıdından süzüldü ve her lama 500 µl damlatılarak 30 saniye bekletilip, 5 dakika distile su ile yıkandı. Hematoksilen ile karşıt boyama yapıldıktan sonra akan su ile yıkayıp, alkol ve ksilolden geçirildi. Entallen ile lamel kapatılan preparatlar hazır hale getirildi. İncelenen kesitlerde MT immunoreaktivitesi gözlenen alanlar "pozitif boyanma", gözlenemeyen alanlar ise "negatif boyanma" olarak değerlendirildi.

2.2.4. İstatistiksel Analizler

Yapılan çalışmada canlı ağırlık ölçümleri, rölatif organ ağırlıkları, hematolojik, rutin serum biyokimyasal parametreler, MDA ve testosteron düzeylerine ait sonuçlar ile histopatolojik incelemeler sırasında ölçülen TSK'lara ait değerlerin istatistiksel analizleri, ANOVA ve Duncan testi ile değerlendirildi (SPSS 10,0 for Windows/ SPSS[®] Inc, Chicago, USA). Sonuçlar, mean±SE olarak sunuldu. P<0,05 değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi. KD ve KDKPZ gruplarında bazı ratların belirlenen deneme periyotları tamamlanmadan önce ölmesi nedeniyle değerlendirmeler ve istatistiksel analizler 6'şar hayvan üzerinden yapıldı.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmada KD ve KDKPZ grubundaki ratlarda durgunluk, yem ve su tüketiminde azalma, anoreksi dikkati çekti. Her iki grupta da bu belirtilerin görüldüğü bazı ratlarda (KD-7 ve KD-21 alt gruplarında 1'er, KDKPZ-7 ve KDKPZ-21 alt gruplarında 2'şer) ölümler gözlemlendi.

3.2. Canlı Ağırlık Artışı ve Rölatif Organ Ağırlık Bulguları

Çalışmada, 7 ve 21 günlük deneme periyotları sonunda canlı ağırlık değişimlerini belirlemek amacıyla; deneme sonrası ile deneme öncesi canlı ağırlık arasındaki farklar hesaplanarak canlı ağırlık artışı (CAA) belirlendi ve elde edilen sonuçlar Çizelge 3.1 de gösterildi. Nekropsi sonrası tartılan karaciğer, böbrek, testis ve epididimislerin vücut ağırlığına göre rölatif organ ağırlıkları hesaplanarak [Rölatif organ ağırlığı: (organ ağırlığı / deneme sonrası canlı ağırlık) x 100] elde edilen rölatif karaciğer (RK), rölatif böbrek (RB), rölatif testis (RT) ve rölatif epididimis (RE) ağırlıklarına ait sonuçlar Çizelge 3.1. de belirtildi.

3.3. Hematolojik Bulgular

Tüm gruplarda deneme periyodunun 7. ve 21. günü ratlardan genel anestezi altında alınan kanlardan elde edilen hematolojik (Çizelge 3.2), rutin serum biyokimyasal (Çizelge 3.3), testosteron ve MDA (Çizelge 3.4) değerleri ve bu değerlere ait istatistiksel sonuçlar ilgili çizelgelerde verildi.

3.4. Patolojik Bulgular

3.4.1. Makroskopik Bulgular

K Grubu

Bu grupta gerek 7., gerekse 21. günde nekropsileri yapılan ratların organlarında makroskopik bir lezyona rastlanmadı.

KD Grubu

KD-7 alt grubundaki tüm ratların testislerinin sarımsı renkte ve küçük (Çizelge 3.1) olduğu dikkati çekerken (Resim 3.1A), ratlardan birinde ise testisin hiperemik olduğu belirlendi. Bu gruptaki 4 ratın epididimislerinde sarımsı renkli ve susam tanesi büyüklüğünde yapılar gözlemlendi (Resim 3.1B).

KD-21 alt grubunda, ratların tümünde testisler küçük yapıdaydı ve bu testislerinin sert kıvamlı ve alacalı bir görünümde olduğu (Resim 3.1C,E) ve kesit yüzlerinin kuru olduğu dikkati çekti. Dört adet ratın epididimislerinde ise sarımsı-beyaz renkte birkaç mm çapında odaklar gözlemlendi (Resim 3.1C). Ratlardan birinde bu bulgulara ilaveten epididimisin korpus bölümünde genişleme dikkati çekti. Ratlardan üçünde ise karaciğerin hafif açık renkli olduğu belirlendi (Resim 3.1D).

KPZ Grubu

KPZ-7 alt grubunda ratların birinde sadece karaciğerinin solgun renkli olduğu gözlenirken, KPZ-21 alt grubundaki ratlarda tüm organlarda makroskopik değişikliğe rastlanmadı.

KDKPZ Grubu

KDKPZ-7 alt grubundaki ratlarda testislerin kontrol grubuna göre küçük oldukları gözlenirken, üç ratın epididimisinde sarımsı renkte birkaç mm çapında odaklara rastlandı (Resim 3.2A).

KDKPZ-21 alt grubunda, ratların tümünde testislerin küçük, sert kıvamda ve kesit yüzlerinin kuru oldukları, iki olguda ise alacalı bir görünümde olduğu (Resim 3.2B,D) dikkati çekti. Bu gruptaki ratların birinde testislerinden birinin diğerine göre daha küçük ve koyu kırmızı renkli olduğu ve her iki testisin de alacalı bir renkte olduğu gözlemlendi. İki ratın karaciğerinin ise hafif açık renkli olduğu belirlendi (Resim 3.2C).

3.4.2. Histopatolojik Bulgular

Testiste ölçülen TSK sonuçları (Çizelge 3.5) ve incelenen organlara ait histopatolojik bulgular (Çizelge 3.6) belirtilen çizelgelerde sunulmuştur.

K Grubu

K-7 alt grubunda testis (Resim 3.3A), epididimis (Resim 3.5A), karaciğer (Resim 3.7A), böbrek (Resim 3.9A), kalp (Resim 3.10A), dalak (Resim 3.11A), beyin (Resim 3.12A), pankreas (Resim 3.13A) dokularının genellikle normal yapıda ve görünümde olduğu belirlendi. Bu normal yapıların yanı sıra gruptaki ratların birinde, karaciğerde portal alanda hafif mononükleer hücre infiltrasyonuna ve bir ratta da böbreklerde medullada minerelizasyona rastlandı. Bazı ratların dalağında ise megakaryosit ve hemosiderin birikimi, ratların birinde ise beyin ve beyincikte hafif gliyozis tespit edildi.

K-21 alt grubunda testis (Resim 3.14A), epididimis (Resim 3.16A), karaciğer (Resim 3.18A), böbrek (Resim 3.19A), kalp (Resim 3.20A), dalak (Resim 3.21A), beyin (Resim 3.22A), pankreas (Resim 3.23A) dokuları çoğunlukla normal yapıdaydı. Bununla birlikte K-21 alt grubundaki ratların birinde karaciğerde portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, dalakta ise megakaryosit ve hemosiderin pigmenti tespit edildi. Beyin ve beyincikte ise bir ratta gliyozis gözlemlendi.

KD Grubu

KD-7 alt grubundaki ratların hepsinde testislerde oldukça yaygın ve şiddetli bir koagülasyon nekrozunun şekillendiği dikkati çekti. Ayrıca intersitisyel alanda ödem ve fibrin ipliklerine rastlandı. TSK'ların Sertoli ve germinatif hücrelerindeki nekrozla birlikte, lümenlerinde nekrotik hücre döküntüleri gözlemlendi. Testisin periferindeki TSK lümenlerinde bazı spermatozoonların çekirdekleri seçilebilirken, orta bölgelerindeki TSK'ların lümenindeki spermatozoonların çekirdeklerinin tamamen gözden silindiği dikkati çekti. Ayrıca dört ratta intersitisyel alanlarda, sitoplazmasında sarımsı renkte pigment bulunan hücreler belirlendi. Tüm ratlarda intersitisyel alanlarda da nekrozun yaygın olması nedeniyle Leydig hücreleri seçilemedi (Resim 3.3B). Ratların tamamında testislerdeki intersitisyel alanlarda, özellikle testisin perifer kısımlarında ve bu bölgedeki damarların duvarı ve çevresinde karyoreksisin belirgin olduğu gözlemlendi. Bazı ratlarda bu damarların lümenlerinde trombüs kitlesi (Resim 3.4A) gözlenirken, yer yer karyoreksise de rastlandı.

Kaput ve kauda epididimisinde ise kanal lümenlerinde genelde az sayıda spermatozoa, nekrotik hücreler, az sayıda nötrofil granülosit, epitel döküntüleri ve sitoplazmasında sarımsı renkli pigment dolu hücreler gözlemlendi. Ratların çoğunda intersitisyumda ödemle birlikte, mononükleer hücre infiltrasyonları ile bazı ratlarda eozinofil ve nötrofil granülositler de tespit edildi. Bir tane ratın ise kaput epididimisinde, kanal çevresindeki kaslarda hipertrofi gözlemlendi. Üç adet ratın kaput epididimisinde, bir tanesinin de kauda epididimisinde, spermatik granülom oluşumu belirlendi. Bu alanlarda mononükleer hücreler, nötrofil granülositler, makrofajlar ve pigment birikimleri gözlenirken, dev hücre oluşumu gözlenmedi. Bazı ratların kauda epididimisindeki kanallarda dilatasyon ve bu kanalların lümeninde yoğun spermatozoa ve nekrotik kitleler ile yer yer epitel döküntüleri, intersitisyumda da spermatozoa ve nekrotik kitleler gözlemlendi (Resim 3.5B). Kauda epididimisinde, bazı kanal epitellerinde hidropik dejenerasyon ve bu kanalların çevresindeki kas tabakasında hipertrofi belirlendi (Resim 3.6A).

Ratların çoğunun karaciğerlerinde, vena sentralislerde hiperemi ve çevresinde hidropik dejenerasyon (Resim 3.7B) ile sinuzoidlerde daralma (Resim 3.8A) gözlemlendi. Üç adet ratın portal alanında safra kanalı sayısında artış (Resim 3.8B) vardı.

Bu gruptaki ratların böbreklerinde glomeruluslarda hiperemiyle birlikte bazı glomerulusların şişkin olduğu gözlemlendi. Proksimal tubullerde ise hafif dejenerasyon ve yer yer nekrotik hücrelere rastlandı (Resim 3.9B). Kalpte ise ratların çoğunda miyokarda hyalin dejenerasyonu tespit edildi. Ratların birinde perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları (Resim 3.10B) ve kanama odaklarına rastlandı. Dalakta bazı ratlarda megakaryositlere ve hemosiderinle dolu makrofajlara rastlandı (Resim 3.11B). Ratların tümünde beyin ve beyincikte hafif nöronal dejenerasyon ve gliyozis ile birlikte (Resim 3.12B) kanama odakları tespit edildi. Pankreas ise normal yapıdaydı (Resim 3.13B).

KD-21 alt grubunda tüm ratların testislerinde oldukça yaygın ve şiddetli bir koagülasyon nekrozu belirlendi. TSK lümenlerinde nekrotik hücreler, bazen pigment birikimleri ve epitel hücre döküntülerine rastlandı. Perifer bölgedeki TSK lümenlerinde bazı spermatozoa çekirdekleri seçilebilirken, orta bölgelerde ise çekirdeklerin gözden silindiği dikkati çekti. Ratların tümünde TSK lümenlerinde

mineralizasyon odaklarına rastlandı. Testiste kapsülaya yakın alanlarda intersitisyumda bağ doku artışı, pigment birikimi, mononükleer hücre infiltrasyonuna rastlanırken, kapsüladan uzak parankim alanlarında ise ödem, kanama odakları, nekroz, fibrin iplikleri ve az sayıda eozinofil granüositlere rastlandı (Resim 3.14B). İntersitiyel alanlarda mineralizasyon ile Leydig hücrelerinin gözden silindiği dikkati çekti (Resim 3.15A). İntersitisyumda bazı damar duvarlarında ve çevresinde karyoreksis görülürken, bazı damar lümenlerinde trombüs kitleleri ve rekanalizasyon belirlendi.

Ratların bazılarında ise kaput ve kauda epididimiste, spermatik granülomlara rastlandı (Resim 3.17A). Kanalların bazılarının lümenleri boşken, bazılarında az sayıda spermatozoa, nekrotik hücreler ve epitel döküntüleri belirlendi. İntersitisyumda ise mononükleer hücre ve eozinofil granüosit infiltrasyonu, fibrin, pigment birikimi ve ödem gözlemlendi. Bazı akıtıcı kanalların çevresinde nekrotik hücreler tespit edildi (Resim 3.16B).

Karaciğerde ratların genelinde, vena sentralislerde hiperemi gözlenirken, ratların birkaçında vena sentralis ve portal alan çevresinde hepatositlerde hidropik dejenerasyon belirlendi (Resim 3.18B). Nadir olarak mineralizasyon odaklarına da rastlandı. Portal alanda genelde safra kanalında artış saptanırken, ratların bazılarında da portal alanda hiperemi ve mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi.

Böbreklerde, glomeruluslarda hiperemi, proksimal tubullerde ise hafif dejenerasyon ve yer yer nekrotik hücreler gözlemlendi (Resim 3.19B). İntersitisyumda damarlarda hiperemi ve yer yer kanama gözlemlendi. Bir ratta ise perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonlarına rastlandı. Ratların bazılarında medullada mineralizasyon tespit edildi. Kalpte, çoğu ratta myokard dejenerasyonu, bazılarında ise perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu (Resim 3.20B) ve kanama odaklarına rastlandı. Bazı ratların dalaklarında megakaryosit ve hemosiderin pigment birikimi tespit edildi (Resim 3.21B). Beyin ve beyincikte ise nöronal dejenerasyon ve gliyozisle birlikte (Resim 3.22B) kanamalara da rastlandı. Pankreasta herhangi bir lezyona rastlanmadı (Çizelge 3.23B)

KPZ Grubu

KPZ-7 alt grubunda testislerde TSK'ların normal yapıda olduğu (Resim 3.3C), kaput ve kauda epididimislerde normal yapıyla birlikte (Resim 3.5C) ise bazı ratlarda intersitisyumda hafif ödem ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi.

Karaciğerde önemli bir değişiklik gözlenmezken (Resim 3.7C), 2 ratta portal alanda safra kanalı artışına rastlandı. Böbreklerin genellikle normal yapıda olduğu (Resim (3.9C), bazılarında glomeruluslarda hiperemi, ratların birinde proksimal tubullerde hafif dejenerasyon ve iki ratta kortekste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Kalp kası çoğunda normal yapıda iken (Resim 3.10C) bir ratta hafif hiyalin dejenerasyonu, iki ratta mononükleer hücre infiltrasyonlarına rastlandı. Dalak genellikle normal yapısında olmasına rağmen (Resim 3.11C), üç ratta megakaryositlere, bir ratta da hemosiderin pigmentine rastlandı. Ratların birinde beyin ve beyincikte nöronal dejenerasyon ve gliyozis tespit edilirken, diğer ratlarda değişiklik belirlenemedi (Resim 3.12C). Pankreas ise normal yapıdaydı (Resim 3.13C).

KPZ-21 alt grubunda testis (Resim 3.14C) ve epididimislerin (Resim 3.16C) genellikle normal görünümde olduğu, üç ratta kaput ve kauda epididimiste intersitisyumda hafif ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekti.

Karaciğerde iki ratta özellikle vena sentralis çevresinde şiddetli olmak üzere ve daha hafif şiddette portal alan çevresinde hidropik dejenerasyona rastlandı. İki ratta ise portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, beş ratta da portal alanda safra kanalı artışına rastlandı (Resim 3.18C). Böbreklerde ise ratların birinde glomeruluslarda hiperemi, proksimal tubullerde hafif dejenerasyon (Resim 3.19C), kortekste ve medullada mononükleer hücre infiltrasyonları ile iki ratta medullada mineralizasyon dikkati çekti. Kalpte üç ratta hafif hiyalin dejenerasyonu (Resim 3.20C) ve bir ratta mononükleer hücre infiltrasyonları tespit edildi. Dalakta dört ratta megakaryosit, bir ratta hemosiderin pigmenti belirlendi (Resim 3.21C). Beyin ve beyincikte iki olguda nöronal dejenerasyon ve gliyozis gözlenirken, diğer olgularda herhangi bir değişikliğe rastlanamadı (Resim 3.22C). Pankreasta mikroskopik bir lezyona rastlanamadı (Resim 3.23C).

KDKPZ Grubu

KDKPZ-7 alt grubunda testislerde hem TSK'larda hem de intersitisyumda yaygın ve şiddetli bir koagulasyon nekrozu gözlemlendi. Özellikle periferde olmak üzere TSK lümenlerinde az sayıda spermatozoa ve nekrotik hücelere rastlandı. İntersitisyumda ödemle birlikte nekroz yaygındı. Leydig hücelerine rastlanmadı (Resim 3.3D). Testisin perifer bölgelerinde damarların duvarında ve çevresinde karyorektik çekirdek kalıntılarına ve bazı damarlarda trombozlara rastlandı (Resim 3.4B).

Kaput ve kauda epididimislerde kanal çevresinde nötrofil granüositlere, lümenlerinde genelde spermatozoa ve nekrotik hüceler ile az sayıda nötrofil granüositler vardı (Resim 3.6B). Beş ratta kaput ve kauda epididimislerinde spermatik granülomlar tespit edildi (Resim 3.5D). İntersitisyumda ise ödem, pigment birikimi ve kan damarlarının çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonlarına rastlandı.

Karaciğerde tüm ratlarda vena sentralislerde pasif hiperemi ile birlikte vena sentralis çevresindeki hepatositlerde hafif hidropik dejenerasyon (Resim 3.7D), bir ratta portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları ve safra kanalı artışı tespit edildi.

Böbreklerde tüm olgularda proksimal tubullerde hafif hidropik dejenerasyon (Resim 3.9D) ve bazı olgularda koagulasyon nekrozu tespit edildi. Ratların birinde kortekste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve medullada mineralizasyon odaklarına rastlandı. Kalpte, tüm olgularda hafif hiyalin dejenerasyonu ve bir olguda kanama belirlendi (Resim 3.10D). Dalakta 4 olguda megakaryosit, bir olguda da hemosiderin pigmentine rastlandı (Resim 3.11D). Beyin ve beyincikte tüm olgularda hafif nöronal dejenerasyon ve gliyozis (Resim 3.12D) ile kanamalar tespit edildi. Pankreasta, 4 ratta özellikle ekzokrin kısmında yer yer dejenerasyon ve nekrotik hüceler ile karyoreksis gözlemlendi (Resim 3.13D).

KDKPZ-21 alt grubundaki ratlarda testislerde diffuz bir biçimde şiddetli bir koagulasyon nekrozuna rastlandı. Kapsüladan uzak parankim alanlarında bulunan TSK'ların lümenlerindeki spermatozoa çekirdeklerinin gözden silinmesine rağmen,

perifer bölgedekilerin lümenlerinde bazı spermatozoa çekirdekleri seçilebiliyordu. TSK'larda Sertoli ve germinatif hücrelerdeki nekrozla birlikte lümenlerinde pigment birikimi ve nekrotik epitel hücreleri, bir olguda da mineralizasyon belirlendi. Testislerde, intersitisyumdaki yaygın ve şiddetli nekrozdan dolayı Leydig hücrelerine rastlanmazken, tunica albugineaya yakın bölgelerde intersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu, bağ doku artışı, kanama, pigment birikimi, yer yer eozinofil granülosit ve makrofajlara rastlandı (Resim 3.14D). İntersitisyumda bazı kan damarlarında tromboz ve rekanalizasyona rastlanırken (Resim 3.15B), testisin orta bölgelerinde damarlarda tromboz ve duvarlarında karyorektik çekirdekler belirlendi. Perifer bölgede bulunan damarların duvarlarında ve özellikle bu damarların orta bölgeye bakan kısımlarında karyoreksis belirlendi.

Kaput ve kauda epididimislerde kanal lümenlerinde az sayıda spermatozoa, epitel döküntüleri ve nekrotik hücreler vardı. Ratların birinde kanal lümenlerinin etrafında fibromusküler hipertrofi gözlemlendi (Resim 3.17B). İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu, ödem ve pigment birikimi belirlendi. İki olguda kaput ve kauda epididimislerde spermatik granülomlara rastlandı (Resim 3.16D).

Karaciğerde vena sentralislerde pasif hiperemi, özellikle periasiner ve bazı olgularda periportal alanlarda hafif şiddette hidropik dejenerasyon, yer yer nekrotik hücreler, beş olguda portal alanlarda safra kanalı sayısında artış, üç olguda da mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi (Resim 3.18D).

Böbrekte glomeruluslarda hiperemi, özellikle proksimal tubüllerde hafif dejenerasyon ile nekrotik hücreler, iki olguda kortekste mononükleer hücre infiltrasyonları (Resim 3.19D), bir olguda medullada mineralizasyon dikkati çekti. Kalpte hafif şiddette hiyalin dejenerasyonu, üç olguda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları, bir olguda da kanama (Resim 3.20D) tespit edildi. Dalakta iki ratta megakaryosit, hemosiderin pigmenti tespit edildi (Resim 3.21D). Beyin ve beyincikte nöronal dejenerasyon, gliyozis ve kanama odakları belirlendi (Resim 3.22D). Ratların birinde pankreasın bir bölgesinde mononükleer hücre infiltrasyonları gözlemlendi (Resim 3.23D).

3.4.3. İmmunohistokimyasal Bulgular

İncelenen karaciğer, böbrek, testis ve epididimis kesitlerinde MT için yapılan immunohistokimyasal boyamalara ait değerlendirmeler Çizelge 3.7’de sunulmuştur.

K Grubu

Kontrol grubunun her iki alt grubunda testis (Resim 3.24A, 3.28A), epididimis (Resim 3.25A, 3.29A), karaciğer (Resim 3.26A, 3.30A) ve böbrek (Resim 3.27A, 3.31A) kesitlerinde MT immunoreaktivitesi gözlenmedi.

KD Grubu

KD grubunun her iki alt grupta da testiste TSK’larda germinatif epitel ve Sertoli hücreleri ile TSK lümeninde MT yönünden negatif, intersitisyum ve Leydig hücrelerinde ise pozitif boyanmalar tespit edildi (Resim 3.24B, 3.28B). Epididimide 7. günde intersitisyum, kanal epiteli ve lümenlerinde pozitif boyanma belirlenirken (Resim 3.25B), 21. günde kanal lümenlerinde negatif, kanal epiteli ve intersitisyumda pozitif boyanma saptandı (Resim 3.29B).

Karaciğerde her iki alt grupta hem hepatositlerde hem de sinuzoidlerde MT için pozitif boyanma tespit edildi (Resim 3.26B, 3.30B). Böbreklerde 7. ve 21. günlerde, distal tubul epiteli ve lümeni ile korteks intersitisyumunda MT için boyanmalar negatif; Bowman boşluğu, proksimal tubul epiteli ve lümeni ile toplayıcı kanal epiteli ve lümeninde pozitif boyanmalar tespit edildi (Resim 3.27B, 3.31B)

KPZ Grubu

KPZ grubunun her iki alt grubunda testis (Resim 3.24C, 3.28C), epididimis (Resim 3.25C, 3.29C), karaciğer (Resim 3.26C, 3.30C) ve böbrek (Resim 3.27C, 3.31C) kesitlerinde MT için boyanmalar negatifti.

KDKPZ Grubu

KDKPZ grubunun her iki alt grubunda testiste TSK germinatif epitel ve Sertoli hücreleri ile TSK lümeninde MT yönünden negatif; intersitisyum ve Leydig hücrelerinde ise pozitif boyanmalar tespit edildi (Resim 3.24D, 3.28D). Epididimide

21. günde intersitisyum, kanal epiteli ve lümenlerinde pozitif boyanma belirlenirken (Resim 3.29D), 7. günde kanal lümenlerinde negatif, kanal epiteli ve intersitisyumda pozitif boyanma saptandı (Resim 3.25D). Karaciğerde her iki periyotta da hem hepatositlerde hem de sinuzoidlerde MT için pozitif boyanma tespit edildi (Resim 3.26D, 3.30D). Böbreklerde 7. ve 21. günlerde, distal tubul epiteli ve lümeni ile korteks intersitisyumunda pozitif boyanmalar saptanamazken, Bowman boşluğu, proksimal tubul epiteli ve lümeni ile toplayıcı kanal epiteli ve lümeninde pozitif boyanmalar tespit edildi (Resim 3.27D, 3.31D).

Çizelge 3.1. Kontrol ve deneme gruplarında CAA ve rölatif organ ağırlıkları*

		Deneme Periyotları	
Gruplar		7. Gün	21. Gün
CAA (g)	K	8,667 ± 4,440 ^{c, A}	25,17 ± 3,770 ^{b, B}
	KD	-28,00 ± 3,850 ^{b, A}	-5,000 ± 6,650 ^{ab, B}
	KPZ	8,500 ± 4,800 ^{c, A}	79,17 ± 15,40 ^{c, B}
	KDKPZ	-52,33 ± 9,990 ^{a, A}	-22,67 ± 11,92 ^{a, A}
RK (g/100g)	K	3,978 ± 0,169 ^{a, A}	3,944 ± 0,208 ^{b, A}
	KD	4,196 ± 0,211 ^{a, A}	4,611 ± 0,084 ^{a, A}
	KPZ	4,151 ± 0,164 ^{a, A}	4,248 ± 0,108 ^{ab, A}
	KDKPZ	3,921 ± 0,178 ^{a, A}	4,556 ± 0,104 ^{a, B}
RB (g/100g)	K	0,685 ± 0,014 ^{a, A}	0,702 ± 0,020 ^{a, A}
	KD	0,723 ± 0,028 ^{a, A}	0,690 ± 0,029 ^{a, A}
	KPZ	0,771 ± 0,014 ^{a, A}	0,702 ± 0,016 ^{a, B}
	KDKPZ	0,770 ± 0,027 ^{a, A}	0,676 ± 0,015 ^{a, B}
RT (g/100g)	K	0,820 ± 0,045 ^{a, A}	0,785 ± 0,028 ^{a, A}
	KD	0,574 ± 0,032 ^{b, A}	0,426 ± 0,021 ^{b, B}
	KPZ	0,955 ± 0,053 ^{a, A}	0,788 ± 0,022 ^{a, B}
	KDKPZ	0,633 ± 0,027 ^{b, A}	0,438 ± 0,021 ^{b, B}
RE (g/100g)	K	0,501 ± 0,029 ^{a, A}	0,451 ± 0,018 ^{a, A}
	KD	0,376 ± 0,013 ^{b, A}	0,227 ± 0,013 ^{b, B}
	KPZ	0,459 ± 0,023 ^{ab, A}	0,399 ± 0,007 ^{a, B}
	KDKPZ	0,535 ± 0,029 ^{a, A}	0,192 ± 0,014 ^{b, B}

CAA: Canlı ağırlık artışı, RK: Rölatif karaciğer ağırlığı, RB: Rölatif böbrek ağırlığı, RT: Rölatif testis ağırlığı, RE: Rölatif epididimis ağırlığı

*: Her parametre için aynı satır (A, B) ve sütundaki (a, b, c) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (p<0,05).

Çizelge 3.2. Kontrol ve deneme gruplarında hematolojik sonuçlar*.

		Deneme Periyotları		Referans Aralığı
Gruplar		7. Gün	21. Gün	
Eritrosit (10 ⁶ /mm ³)	K	7,255 ± 0,426 ^{a, A}	7,348 ± 0,278 ^{a, A}	7-10 10 ⁶ /mm ³ (Ness 2004)
	KD	5,965 ± 0,296 ^{a, A}	5,851 ± 0,484 ^{b, A}	
	KPZ	6,680 ± 0,173 ^{a, A}	6,442 ± 0,372 ^{ab, A}	
	KDKPZ	6,378 ± 0,378 ^{a, A}	5,677 ± 0,375 ^{b, A}	
Hematokrit (%)	K	36,28 ± 2,092 ^{a, A}	40,30 ± 1,480 ^{a, A}	% 35-45 (Ness 2004)
	KD	29,90 ± 1,416 ^{b, A}	28,43 ± 2,307 ^{b, A}	
	KPZ	34,63 ± 0,795 ^{ab, A}	34,65 ± 2,020 ^{ab, A}	
	KDKPZ	30,93 ± 1,356 ^{ab, A}	29,85 ± 2,100 ^{b, A}	
Hemoglobin (g/dL)	K	12,98 ± 0,732 ^{a, A}	13,43 ± 0,423 ^{a, A}	12-18 g/dL (Ness 2004)
	KD	11,43 ± 0,485 ^{a, A}	10,98 ± 0,789 ^{a, A}	
	KPZ	13,02 ± 0,365 ^{a, A}	12,67 ± 0,665 ^{a, A}	
	KDKPZ	11,95 ± 0,596 ^{a, A}	11,00 ± 0,698 ^{a, A}	

*:Her parametre için aynı satır (A, B) ve sütundaki (a, b) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (p<0,05).

Çizelge 3.3. Kontrol ve deneme gruplarında rutin serum biyokimyasal sonuçlar*.

	Gruplar	Deneme Periyotları		Referans Aralık
		7. Gün	21. Gün	
Üre (mg/dL)	K	56,81 ± 1,294 ^{ab, A}	49,93 ± 1,880 ^{c, B}	5-53 mg/dL (Yavru ve Yavru 1996, Korkmaz ve Kolankaya 2009)
	KD	49,76 ± 2,494 ^{b, A}	57,20 ± 1,156 ^{ab, B}	
	KPZ	52,83 ± 1,698 ^{b, A}	59,03 ± 1,509 ^{a, B}	
	KDKPZ	68,68 ± 6,990 ^{a, A}	53,33 ± 1,060 ^{bc, A}	
Kreatinin (mg/dL)	K	0,750 ± 0,022 ^{a, A}	0,733 ± 0,021 ^{a, A}	0,2-0,8 mg/dL (Ness 2004)
	KD	0,650 ± 0,022 ^{b, A}	0,700 ± 0,013 ^{a, A}	
	KPZ	0,700 ± 0,013 ^{ab, A}	0,766 ± 0,021 ^{a, B}	
	KDKPZ	0,733 ± 0,021 ^{a, A}	0,716 ± 0,016 ^{a, A}	
ALT (U/L)	K	26,83 ± 1,108 ^{a, A}	26,33 ± 2,027 ^{b, A}	20-92 U/L (Ness 2004)
	KD	27,50 ± 2,952 ^{a, A}	37,00 ± 3,224 ^{ab, A}	
	KPZ	34,00 ± 4,912 ^{a, A}	45,66 ± 4,063 ^{a, A}	
	KDKPZ	49,00 ± 10,17 ^{a, A}	32,66 ± 4,208 ^{ab, A}	
AST (U/L)	K	160,0 ± 6,807 ^{a, A}	143,8 ± 23,63 ^{a, A}	46-262 U/L (Yavru ve Yavru 1996, Orr 2002)
	KD	180,5 ± 17,65 ^{a, A}	153,2 ± 23,87 ^{a, A}	
	KPZ	174,8 ± 9,400 ^{a, A}	190,3 ± 15,58 ^{a, A}	
	KDKPZ	182,6 ± 7,906 ^{a, A}	144,6 ± 11,70 ^{a, B}	
ALP (U/L)	K	175,2 ± 23,38 ^{a, A}	144,5 ± 14,36 ^{a, A}	100-250 IU/L (Orr 2002)
	KD	138,7 ± 19,54 ^{a, A}	155,7 ± 18,94 ^{a, A}	
	KPZ	193,7 ± 27,70 ^{a, A}	162,5 ± 14,60 ^{a, A}	
	KDKPZ	116,7 ± 12,37 ^{a, A}	186,8 ± 24,18 ^{a, B}	
GGT (U/L)	K	1,167 ± 0,307 ^{ab, A}	0,667 ± 0,210 ^{a, A}	0-1 U/L (Gad 2007)
	KD	0,833 ± 0,167 ^{b, A}	0,667 ± 0,210 ^{a, A}	
	KPZ	1,000 ± 0,365 ^{ab, A}	0,833 ± 0,167 ^{a, A}	
	KDKPZ	2,500 ± 0,670 ^{a, A}	1,333 ± 0,211 ^{a, A}	
Total protein (g/dL)	K	6,700 ± 0,228 ^{a, A}	6,716 ± 0,087 ^{ab, A}	5,6-7,6 g/dL (Ness 2004)
	KD	6,133 ± 0,176 ^{ab, A}	6,366 ± 0,111 ^{b, A}	
	KPZ	6,583 ± 0,177 ^{a, A}	6,816 ± 0,070 ^{a, A}	
	KDKPZ	5,666 ± 0,147 ^{b, A}	6,616 ± 0,110 ^{ab, B}	
Albumin (g/dL)	K	3,950 ± 0,076 ^{a, A}	3,883 ± 0,030 ^{a, A}	3,8-4,8 g/dL (Ness 2004)
	KD	3,816 ± 0,054 ^{a, A}	3,816 ± 0,030 ^{a, A}	
	KPZ	3,950 ± 0,056 ^{a, A}	4,033 ± 0,021 ^{a, A}	
	KDKPZ	2,433 ± 0,707 ^{b, A}	3,166 ± 0,597 ^{a, A}	
Total bilirubin (mg/dL)	K	0,066 ± 0,021 ^{a, A}	0,116 ± 0,065 ^{a, A}	0,0-0,6 mg/dL (Ness 2004, Gad 2007)
	KD	0,183 ± 0,083 ^{a, A}	0,000 ± 0,000 ^{b, A}	
	KPZ	0,183 ± 0,016 ^{a, A}	0,000 ± 0,000 ^{b, B}	
	KDKPZ	0,233 ± 0,033 ^{a, A}	0,000 ± 0,000 ^{b, B}	
Direk bilirubin (mg/dL)	K	0,033 ± 0,021 ^{a, A}	0,016 ± 0,016 ^{a, A}	0,020-0,028 mg/dL (Spencer ve ark 2009)
	KD	0,016 ± 0,016 ^{a, A}	0,000 ± 0,000 ^{b, A}	
	KPZ	0,083 ± 0,065 ^{a, A}	0,000 ± 0,000 ^{b, A}	
	KDKPZ	0,066 ± 0,021 ^{a, A}	0,016 ± 0,016 ^{a, A}	

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz

*:Her parametre için aynı satır (A, B) ve sütundaki (a, b, c) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (p<0,05).

Çizelge 3.3 (Devam). Kontrol ve deneme gruplarında rutin serum biyokimyasal sonuçlar*.

		Deneme Periyotları		Referans Aralık
Gruplar		7. Gün	21. Gün	
Kolesterol (mg/dL)	K	59,66 ± 2,860 ^{a, A}	65,16 ± 2,587 ^{b, A}	40-130 mg/dL (Ness 2004)
	KD	61,16 ± 3,113 ^{a, A}	83,83 ± 3,380 ^{a, B}	
	KPZ	63,33 ± 4,080 ^{a, A}	64,50 ± 1,310 ^{b, A}	
	KDKPZ	78,00 ± 7,284 ^{a, A}	86,16 ± 4,384 ^{a, A}	
Trigliserit (mg/dL)	K	82,66 ± 18,11 ^{a, A}	90,83 ± 6,263 ^{a, A}	26-145 mg/dL (Ness 2004),
	KD	81,33 ± 9,269 ^{a, A}	112,3 ± 8,659 ^{a, B}	
	KPZ	96,66 ± 15,92 ^{a, A}	127,0 ± 13,92 ^{a, A}	
	KDKPZ	107,8 ± 12,50 ^{a, A}	116,3 ± 13,49 ^{a, A}	
Amilaz (U/L)	K	566,7 ± 31,96 ^{ab, A}	605,8 ± 14,00 ^{ab, A}	260-600 U/L (Uysal ve ark 2010)
	KD	478,0 ± 30,28 ^{b, A}	617,3 ± 23,68 ^{ab, B}	
	KPZ	675,0 ± 17,67 ^{a, A}	671,7 ± 22,91 ^{a, A}	
	KDKPZ	518,5 ± 62,36 ^{b, A}	581,5 ± 19,79 ^{b, A}	
Lipaz (U/L)	K	99,83 ± 5,534 ^{a, A}	104,8 ± 2,561 ^{b, A}	14-480 U/L (Liu ve ark 2008, Büyükberber ve ark 2009)
	KD	71,17 ± 5,147 ^{b, A}	95,17 ± 2,891 ^{b, B}	
	KPZ	110,5 ± 5,743 ^{a, A}	127,7 ± 3,693 ^{a, B}	
	KDKPZ	60,00 ± 13,10 ^{b, A}	105,7 ± 6,020 ^{b, B}	

*:Her parametre için aynı satır (A, B) ve sütundaki (a, b, c) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (p<0,05).

Çizelge 3.4. Kontrol ve deneme gruplarında serum testosteron ve MDA sonuçları*.

		Deneme Periyotları	
Gruplar		7. Gün	21. Gün
Testosteron (ng/dL)	K	448,5 ± 121,2 ^{a, A}	275,1 ± 52,83 ^{a, A}
	KD	31,14 ± 2,132 ^{b, A}	41,01 ± 6,104 ^{b, A}
	KPZ	403,1 ± 41,81 ^{a, A}	375,9 ± 52,82 ^{a, A}
	KDKPZ	29,49 ± 1,818 ^{b, A}	31,75 ± 3,150 ^{b, A}
MDA (µM)	K	0,045 ± 0,013 ^{a, A}	0,105 ± 0,014 ^{b, B}
	KD	0,052 ± 0,008 ^{a, A}	0,122 ± 0,018 ^{ab, B}
	KPZ	0,088 ± 0,004 ^{a, A}	0,168 ± 0,012 ^{a, B}
	KDKPZ	0,207 ± 0,139 ^{a, A}	0,175 ± 0,018 ^{a, A}

MDA: Malondialdehit,

*:Her parametre için aynı satır (A, B) ve sütundaki (a, b) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (p<0,05).

Çizelge 3.5. Kontrol ve deneme gruplarında testiste TSK çap ölçüm sonuçları*.

		Deneme Periyotları	
Gruplar		7. Gün	21. Gün
TSK (µm)	K	249,1 ± 12,07 ^{a, A}	223,8 ± 7,963 ^{a, A}
	KD	215,8 ± 10,84 ^{ab, A}	202,9 ± 6,699 ^{a, A}
	KPZ	227,4 ± 6,276 ^{ab, A}	229,3 ± 4,508 ^{a, A}
	KDKPZ	211,0 ± 8,095 ^{b, A}	194,4 ± 17,82 ^{a, A}

TSK: Tubulus seminiferus kontortus.

*:Her parametre için aynı satır (A, B) ve sütundaki (a, b) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder (p<0,05).

Çizelge 3.6. Kontrol ve deneme gruplarında organlarda saptanan histopatolojik bulgular

Organ	Histopatolojik Bulgu	K		KD		KPZ		KDKPZ		
		7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	
Testis	TSK'larda germinatif hücre ve Sertoli hücrelerinde nekroz	– (6/6)	– (6/6)	+++ (6/6)	+++ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+++ (6/6)	+++ (6/6)	
	TSK lümeninde spermatazoa	+++ (6/6)	+++ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+++ (6/6)	+++ (6/6)	+ (6/6)	– (1/6) + (5/6)	
	TSK'larda mineralizasyon	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	++ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	
	İntersitisyumda mineralizasyon	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	++ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	
	İntersitisyumda ödem	– (6/6)	– (6/6)	++ (6/6)	– (4/6) + (2/6)	– (6/6)	– (6/6)	++ (6/6)	+ (6/6)	
	İntersitisyumda kanama	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (3/6) + (3/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	
	İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (1/6) + (1/6) ++ (4/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (2/6) ++ (4/6)	
	İntersitisyumda fibrin	– (6/6)	– (6/6)	– (1/6) + (5/6)	++ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	++ (6/6)	++ (6/6)	
	İntersitisyumda bağ doku artışı	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	++ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	
	Damarlarda tromboz	– (6/6)	– (6/6)	– (1/6) + (5/6)	– (1/6) + (3/6) ++ (2/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (2/6) + (4/6)	– (2/6) + (2/6) ++ (2/6)	
	Trombozlu damarlarda rekanalizasyon	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (2/6) + (4/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (3/6) + (3/6)	
	Epididimis	Spermatik granulom	– (6/6)	– (6/6)	– (2/6) + (4/6)	– (1/6) ++ (5/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (1/6) ++ (5/6)	– (4/6) ++ (2/6)
		İntersitisyumda ödem	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (4/6) + (2/6)	– (3/6) + (3/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)
		İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (1/6) ++ (5/6)	– (3/6) + (3/6)	+ (6/6)	– (1/6) + (5/6)	+ (3/6) ++ (3/6)
Kanal lümeninde spermatazoa		+++ (6/6)	+++ (6/6)	+ (6/6)	– (3/6) + (3/6)	+++ (6/6)	+++ (6/6)	+ (6/6)	– (2/6) + (4/6)	
Kanal lümeninde dilatasyon		– (6/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	

Çizelge 3.6 (Devam). Kontrol ve deneme gruplarında organlarda saptanan histopatolojik bulgular.

Organ	Histopatolojik Bulgu	K		KD		KPZ		KDKPZ	
		7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün
Karaciğer	Hepatositlerde dejenerasyon	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (4/6) ++ (2/6)	– (6/6)	– (4/6) + (2/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu	– (5/6) + (1/6)	– (5/6) + (1/6)	– (6/6)	– (3/6) + (3/6)	– (6/6)	– (4/6) + (2/6)	– (5/6) + (1/6)	– (3/6) + (3/6)
	Safra kanalı proliferasyonu	– (6/6)	– (6/6)	– (3/6) + (3/6)	– (1/6) + (5/6)	– (4/6) + (2/6)	– (1/6) + (5/6)	– (5/6) + (1/6)	– (1/6) + (5/6)
Böbrek	Proksimal tubullerde dejenerasyon	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (5/6) + (1/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Proksimal tubullerde nekroz	– (6/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (4/6) + (2/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (4/6) + (2/6)	– (3/6) + (3/6)
	Korteks intersitisyumunda mononükleer hücre infiltrasyonu	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (4/6) + (2/4)	– (5/6) + (1/6)	– (5/6) + (1/6)	– (4/6) + (2/6)
	Medulla intersitisyumunda mononükleer hücre infiltrasyonu	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (6/6)	– (6/6)
	Medullada mineralizasyon	– (5/6) + (1/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (4/6) + (2/6)	– (6/6)	– (4/6) + (2/6)	– (5/6) + (1/6)	– (5/6) + (1/6)
Dalak	Hemosiderin yüklü makrofaj	– (5/6) + (1/6)	– (6/6) + (1/6)	– (4/6) + (2/6)	– (5/6) + (1/6)	– (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (5/6) + (1/6)	– (4/6) + (2/6)
	Megakaryosit	– (3/6) + (3/6)	– (5/6) + (1/6)	– (1/6) + (5/6)	– (5/6) + (5/6)	– (3/6) + (3/6)	– (2/6) + (4/6)	– (2/6) + (4/6)	– (4/6) + (2/6)
Beyin	Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (6/6) + (2/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Gliyozis	– (5/6) + (1/6)	– (5/6) + (1/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (5/6) + (1/6)	– (6/6) + (2/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Kanama	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)

Çizelge 3.6 (Devam). Kontrol ve deneme gruplarında organlarda saptanan histopatolojik bulgular.

Organ	Histopatolojik Bulgu	K		KD		KPZ		KDKPZ	
		7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün
Beyincik	Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	- (6/6)	- (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Gliyozis	- (5/6) + (1/6)	- (5/6) + (1/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Kanama	- (6/6)	- (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
Pankreas	İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)
	Ekzokrin hücrelerde nekroz	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (2/6) + (4/6)	- (6/6)
Kalp	Hiyalin dejenerasyonu	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	- (2/6) + (4/6)	+ (6/6)	- (5/6) + (1/6)	- (3/6) + (3/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Mononükleer hücre infiltrasyonu	- (4/6) + (2/6)	- (3/6) + (3/6)	- (5/6) + (1/6)	- (6/6)	- (4/6) + (2/6)	- (5/6) + (1/6)	- (6/6)	- (3/6) + (3/6)
	Kanama	- (4/6) + (2/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	- (5/6) + (1/6)

-: Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli

Çizelge 3. 7. Kontrol ve deneme gruplarında organlarda saptanan immunohistokimyasal bulgular

Organ	MT Ekspresyonu	K		KD		KPZ		KDKPZ	
		7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün
Testis	TSK germinatif hücre	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)
	TSK lümeni	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)
	İntersitisyum	– (6/6)	– (6/6)	+ (1/6) ++ (5/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (1/6) ++ (5/6)	+ (1/6) ++ (5/6)
	Leydig hücresi	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (1/6) ++ (5/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (5/6)	+ (1/6) ++ (5/6)
Epididimis	Kanal epiteli	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (1/6) ++ (5/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (1/6) ++ (5/6)
	Kanal lümeni	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)
	İntersitisyum	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (1/6) ++ (5/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (1/6) ++ (5/6)
Karaciğer	Hepatosit	– (6/6)	– (6/6)	+ (3/6) ++ (3/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (2/6) ++ (4/6)
	Sinuzoid	– (6/6)	– (6/6)	+ (3/6) ++ (3/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (2/6) ++ (4/6)
Böbrek	Bowman boşluğu	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	– (6/6)
	Proksimal tubul epitel	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (1/6) ++ (5/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (2/6) ++ (4/6)	+ (1/6) ++ (5/6)
	Proksimal tubul lümen	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Distal tubul epitel	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)
	Distal tubul lümen	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)
	Korteks intersitisyum	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	– (6/6)
	Toplayıcı kanal epitel	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)
	Toplayıcı kanal lümen	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)	– (6/6)	– (6/6)	+ (6/6)	+ (6/6)

–: Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli

Makroskobik Resimler

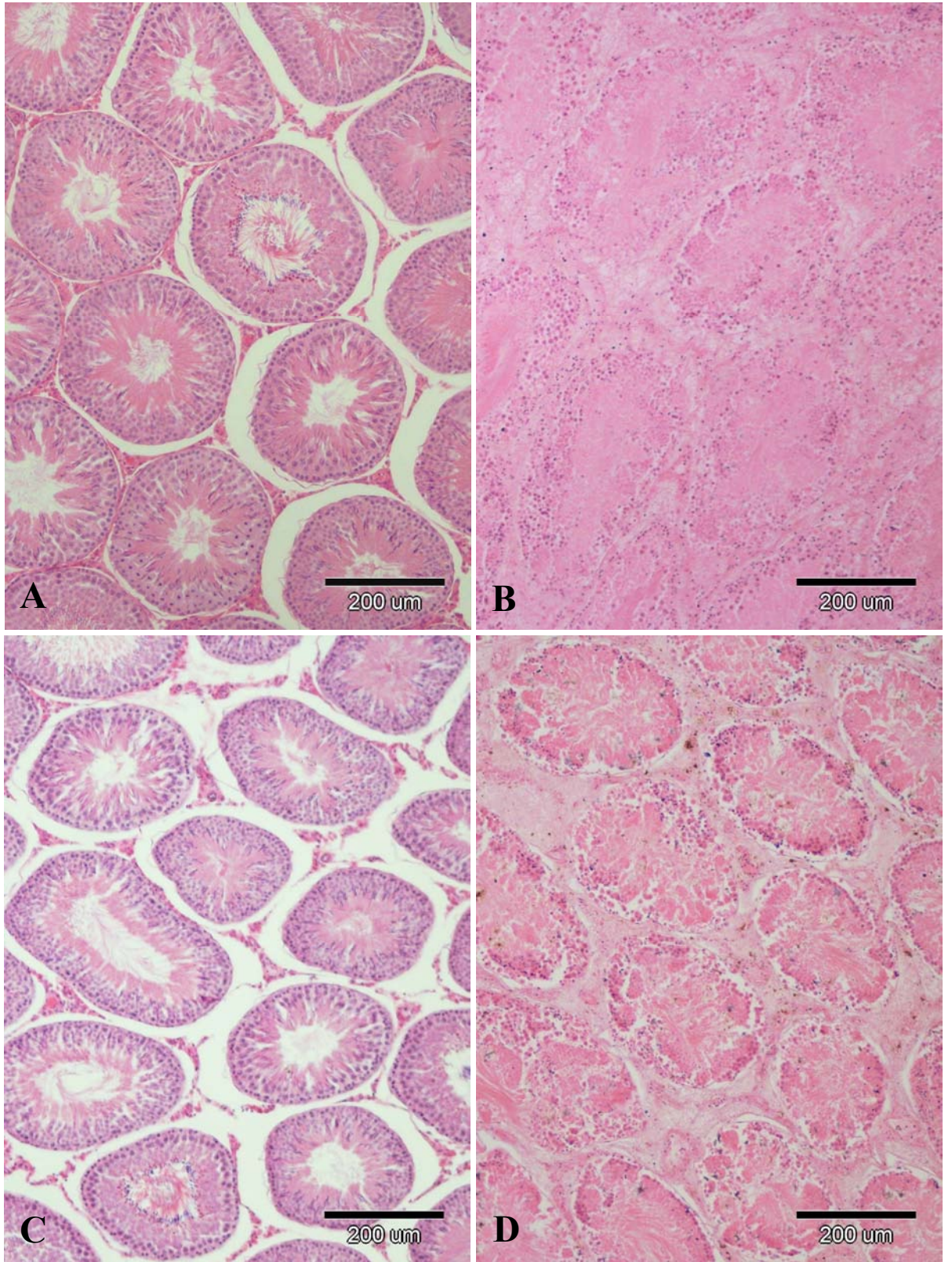


Resim 3.1. A. Kontrol grubunda (K-7) testis ve epididimislerin normal görünümü ve KD grubunda (KD-7 alt grubu) testislerde atrofi ve sarımsı renkte alacalı görünüm, B. Epididimislerde sarımsı renkli ve susam tanesi büyüklüğünde yapılar (oklar) (KD-7 alt grubu), C. Testislerde alacalı görünüm ve atrofi, epididimislerde ise sarımsı-beyaz renkte birkaç mm çapında odaklar (ok) (KD-21 alt grubu), D. Karaciğerde solgun görünüm (KD-21 alt grubu), E. Testiste hiperemi, atrofi ve ince kordon şeklinde sarımsı renkte nekroz nedeniyle belirgin TSK'lar ve epididimiste beyazımsı-sarı renkte odaklar (oklar), (KD-21 alt grubu).

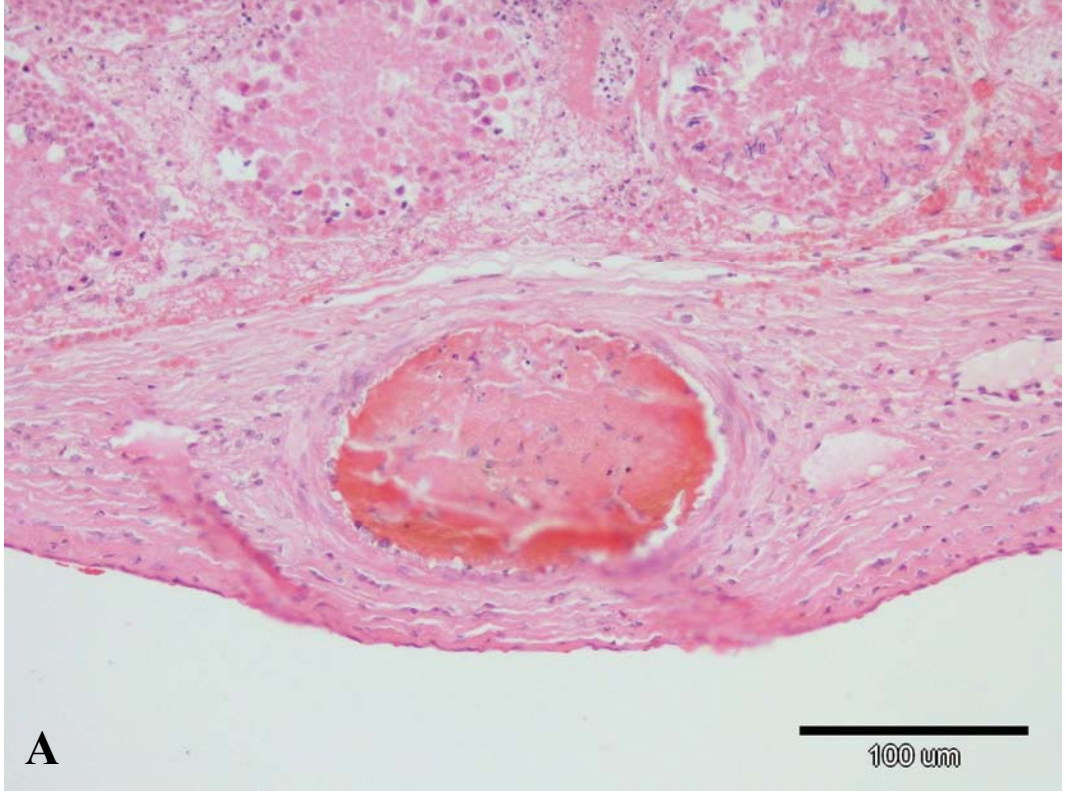


Resim 3.2. A. Testislerde atrofi ve epididimide sarımsı renkte odak (ok) (KDKPZ-7 alt grubu) B. Testislerin sarımsı renkte alacalı görünümü ve atrofi (KDKPZ-21 alt grubu), C. Karaciğerin solgun görünümü (KDKPZ-21 alt grubu), D. Testislerin normal (K-21 alt grubu) ve atrofik görünümü (KDKPZ-21 alt grubu).

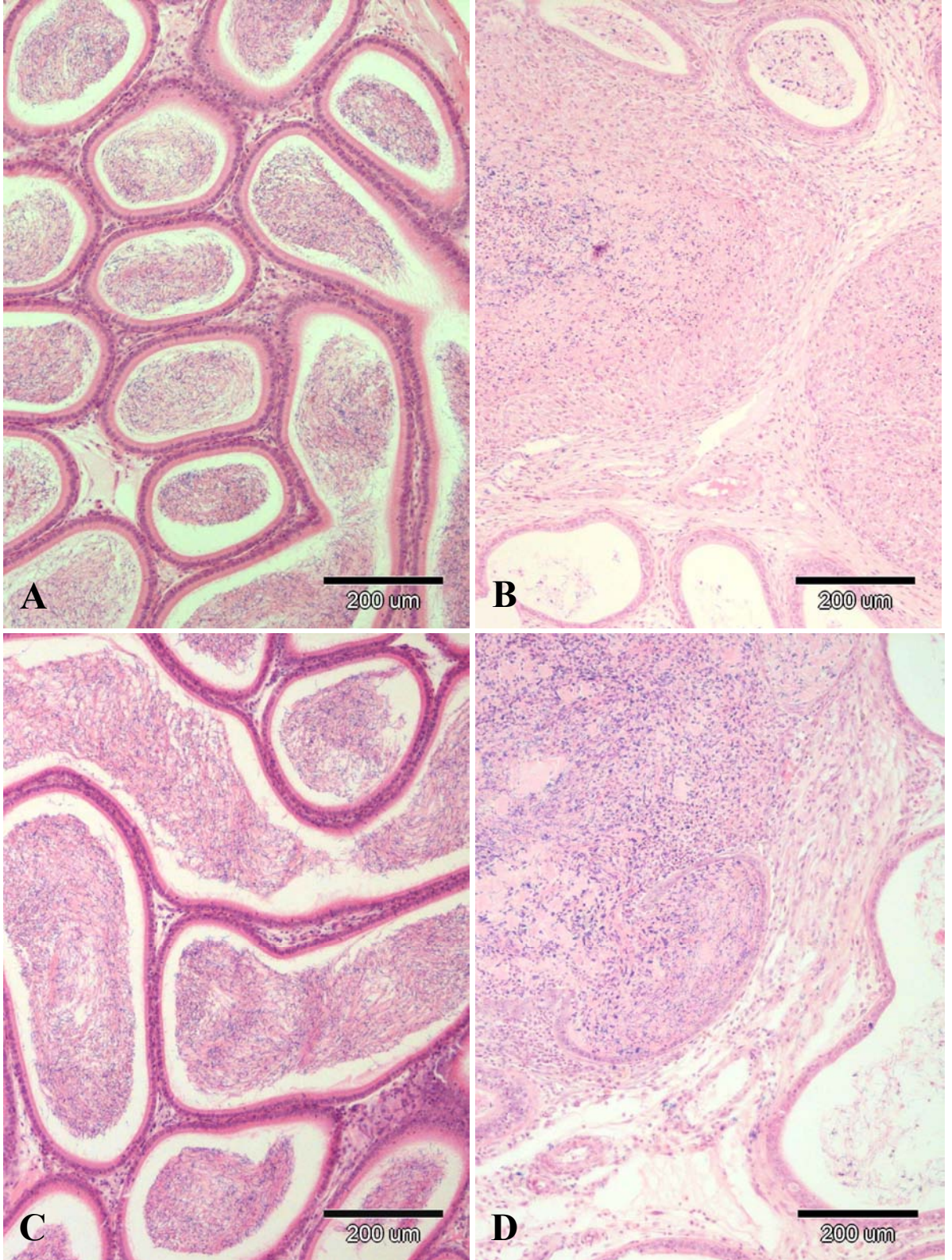
Mikroskopik Resimler



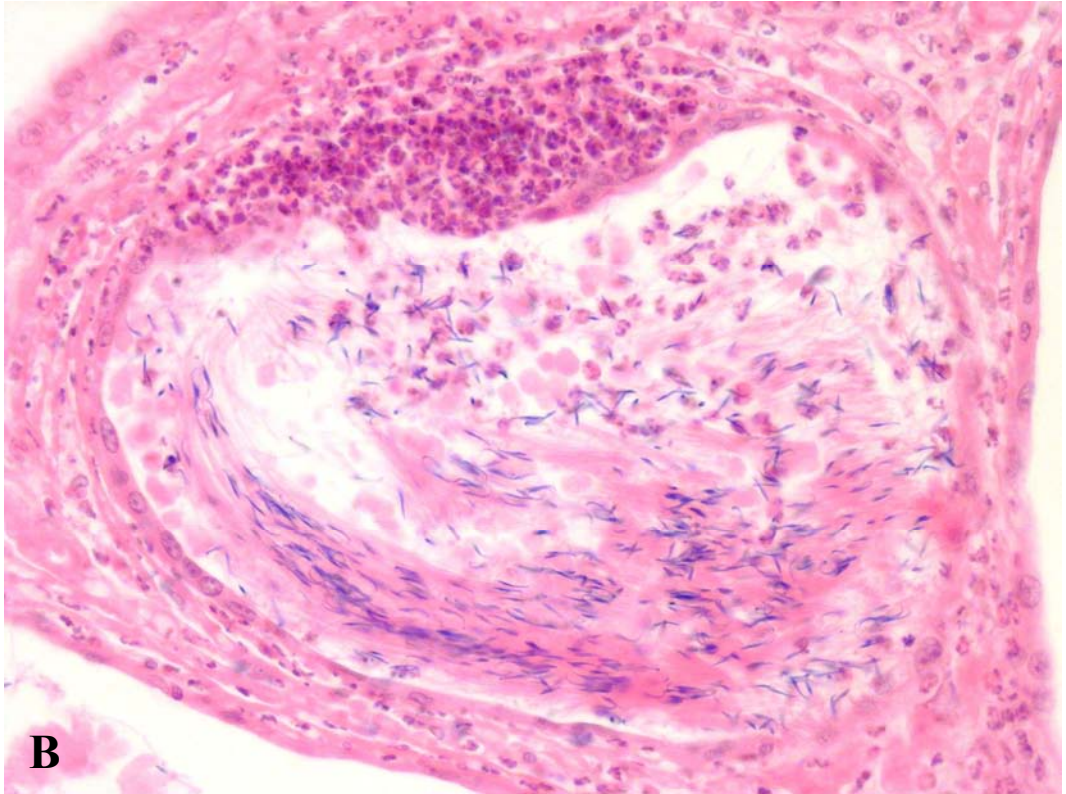
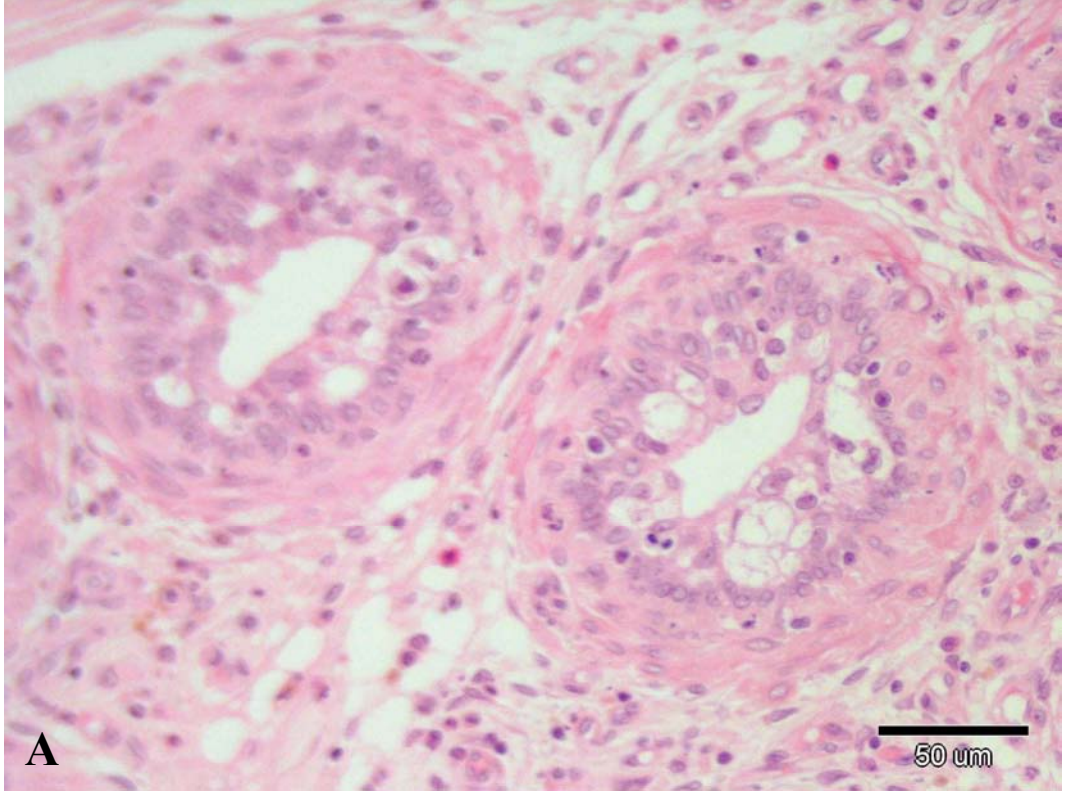
Resim 3.3. Testis, 7. gün. A. Normal testis dokusu (K grubu), B. TSK'larda yaygın ve şiddetli nekroz, intersitisyumda Leydig hücrelerinde nekroz ve ödem (KD grubu), C. Normal testis dokusu (KPZ grubu), D. İntersitisyumda ödem, Leydig hücreleri ve TSK'larda yaygın ve şiddetli nekroz (KDKPZ grubu), HE.



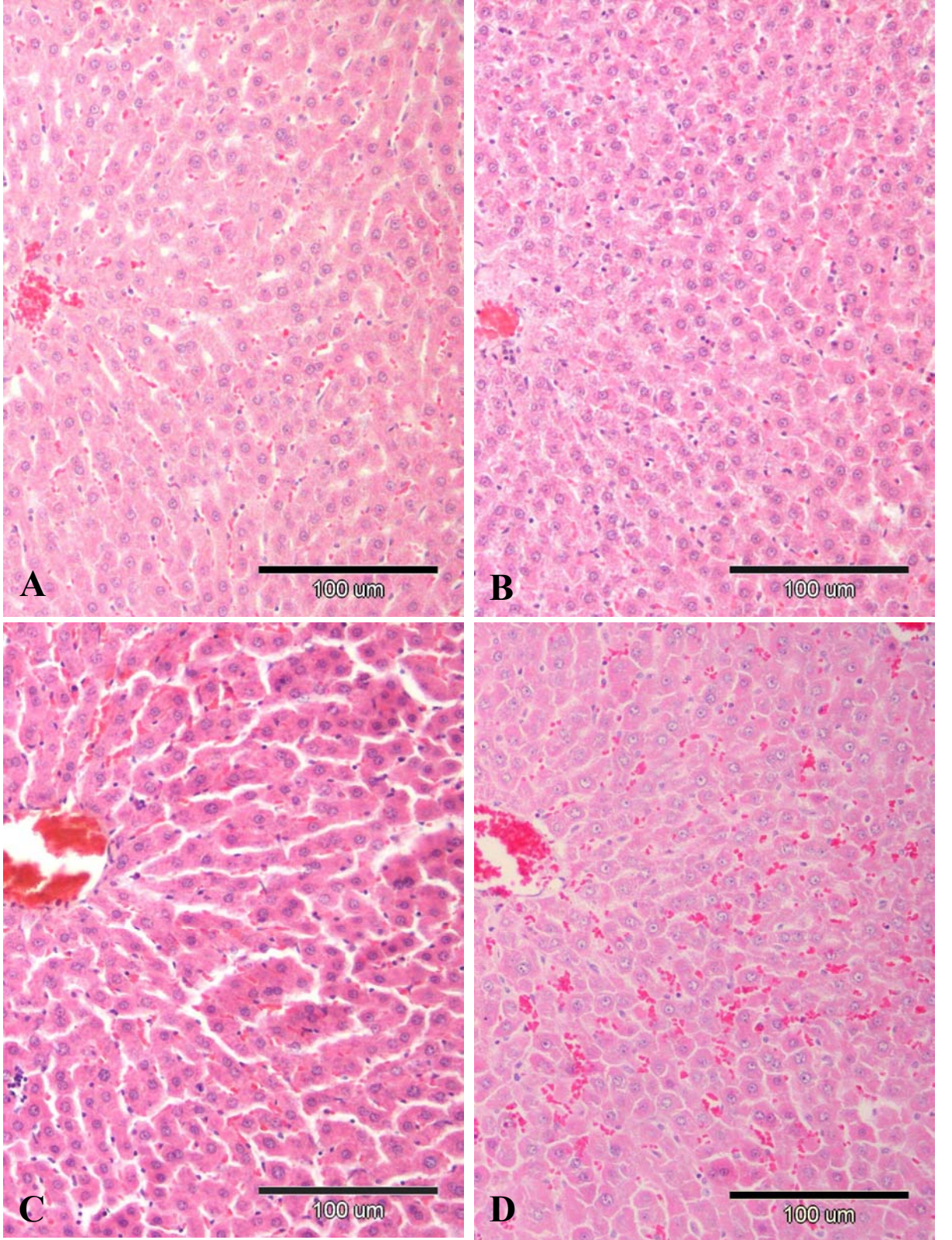
Resim 3.4. Testis, 7. gün. A. Tunica albuginea'ya yakın damarda tromboz, TSK'larda nekroz ve intersitisyumda ödem (KD grubu), B. Testisin iç kısımlarına bakan damar duvarında nekroz ve karyoreksis, damar lümeninde tromboz, damarın T.albuginea'ya bakan kısmı normal yapıda (KDKPZ grubu), HE.



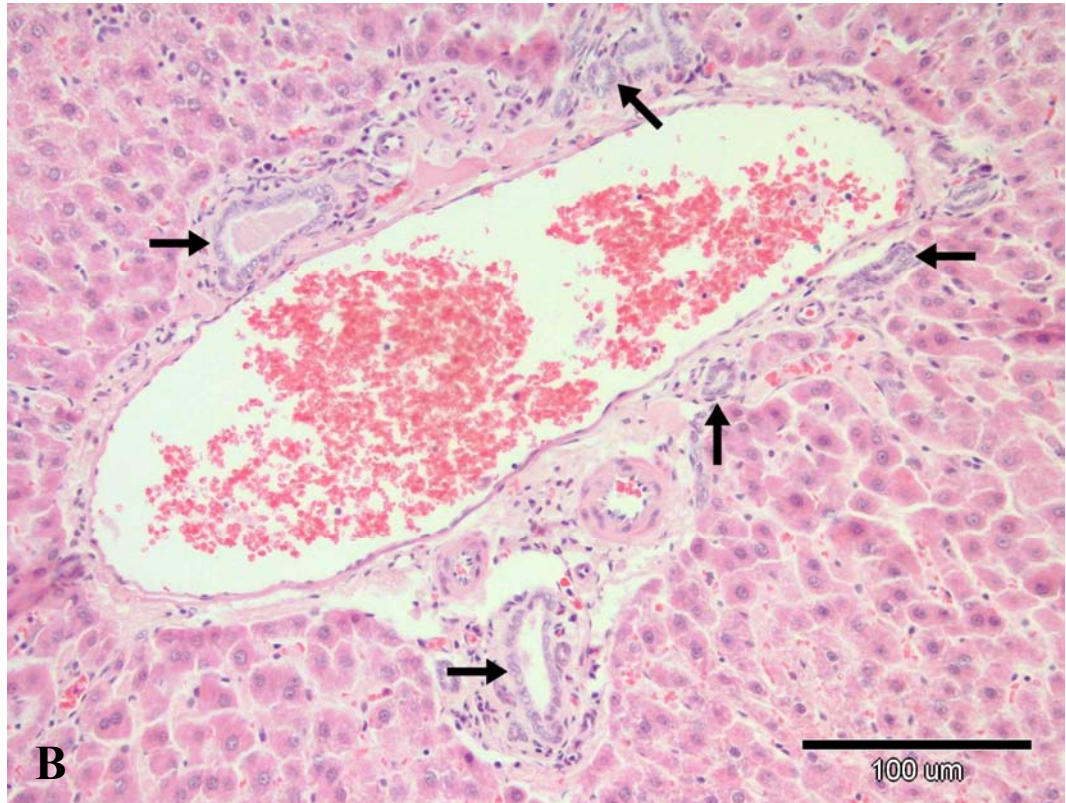
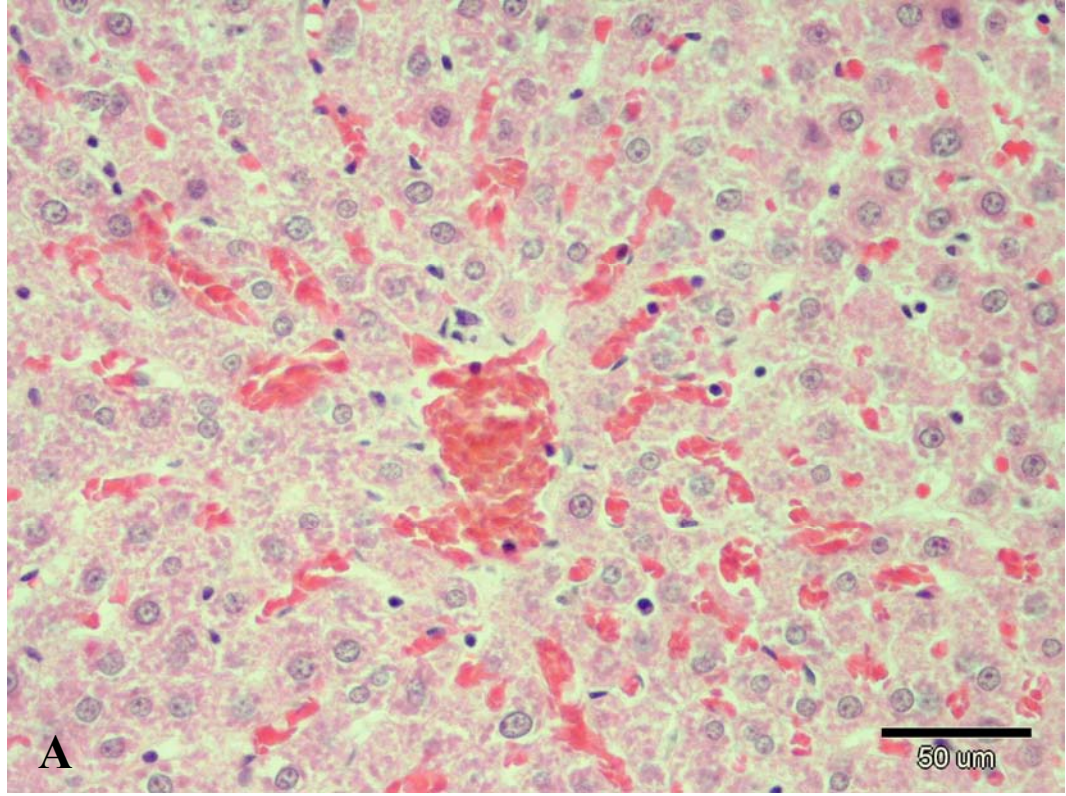
Resim 3.5. Epididimis, 7. gün A. Normal epididimis dokusu (K grubu), B. Spermatik granülom, intersitisyumda ödem, nötrofil granüosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu, kanal lümenlerinde az sayıda spermatozoa (KD grubu), C. Normal epididimis dokusu (KPZ grubu), D. Kanal bütünlüğünde bozulma ve spermatik granülom, intersitisyumda ödem ve nötrofil granüosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu, kanal lümenlerinde spermatozoa miktarında azalma (KDKPZ grubu), HE.



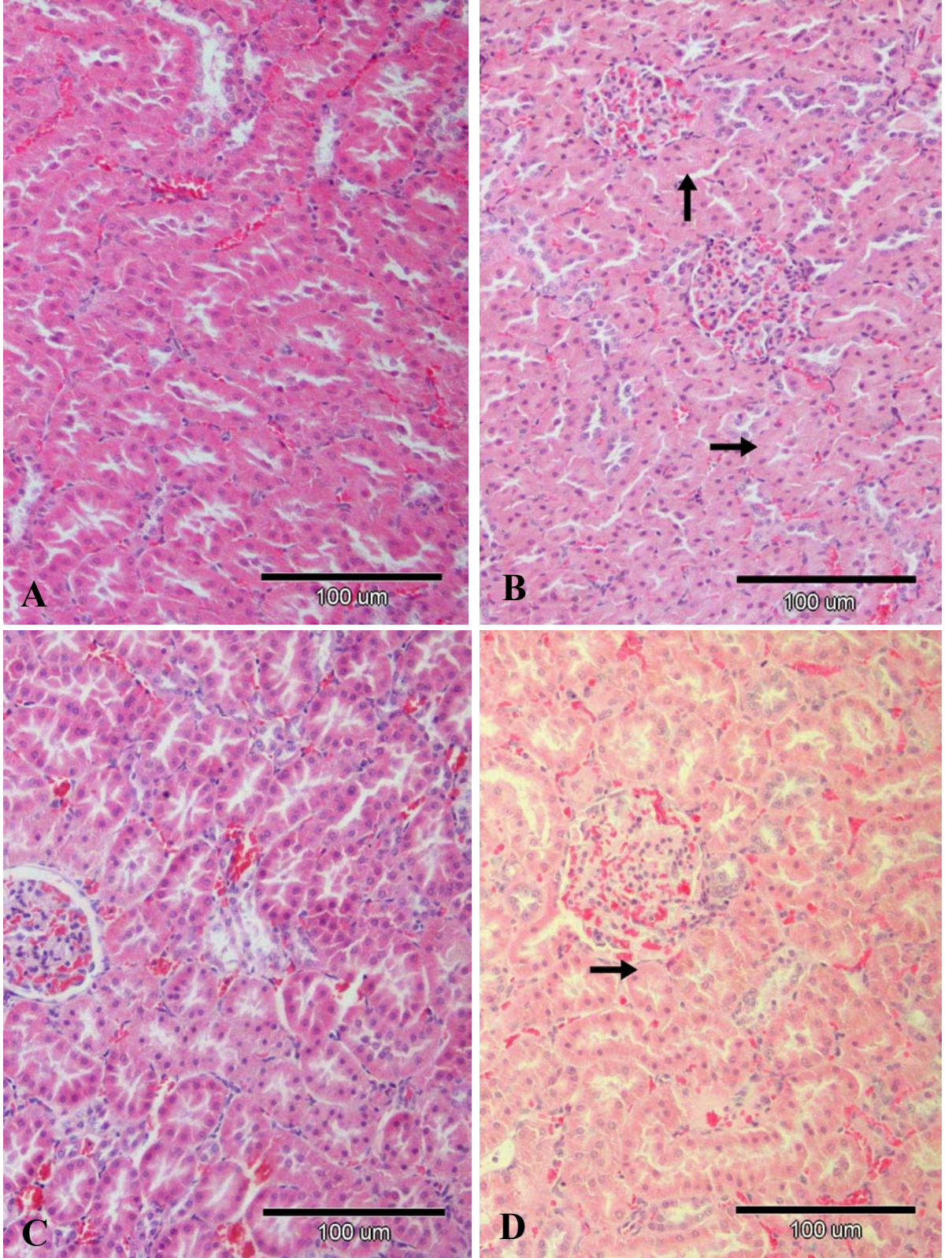
Resim 3.6. Epididimis, 7. gün. A. Kanal epitellerinde hidropik dejenerasyon ve çevresindeki kas tabakasında hipertrofi, intersitsiyumda eozinofil granüositler ve ödem (KD grubu), B. Kanal çevresinde nötrofil granüosit birikimleri, lümenlerinde genelde az sayıda spermatozoa, nekrotik hücre döküntüleri ve nötrofil granüositler (KDKPZ grubu), HE.



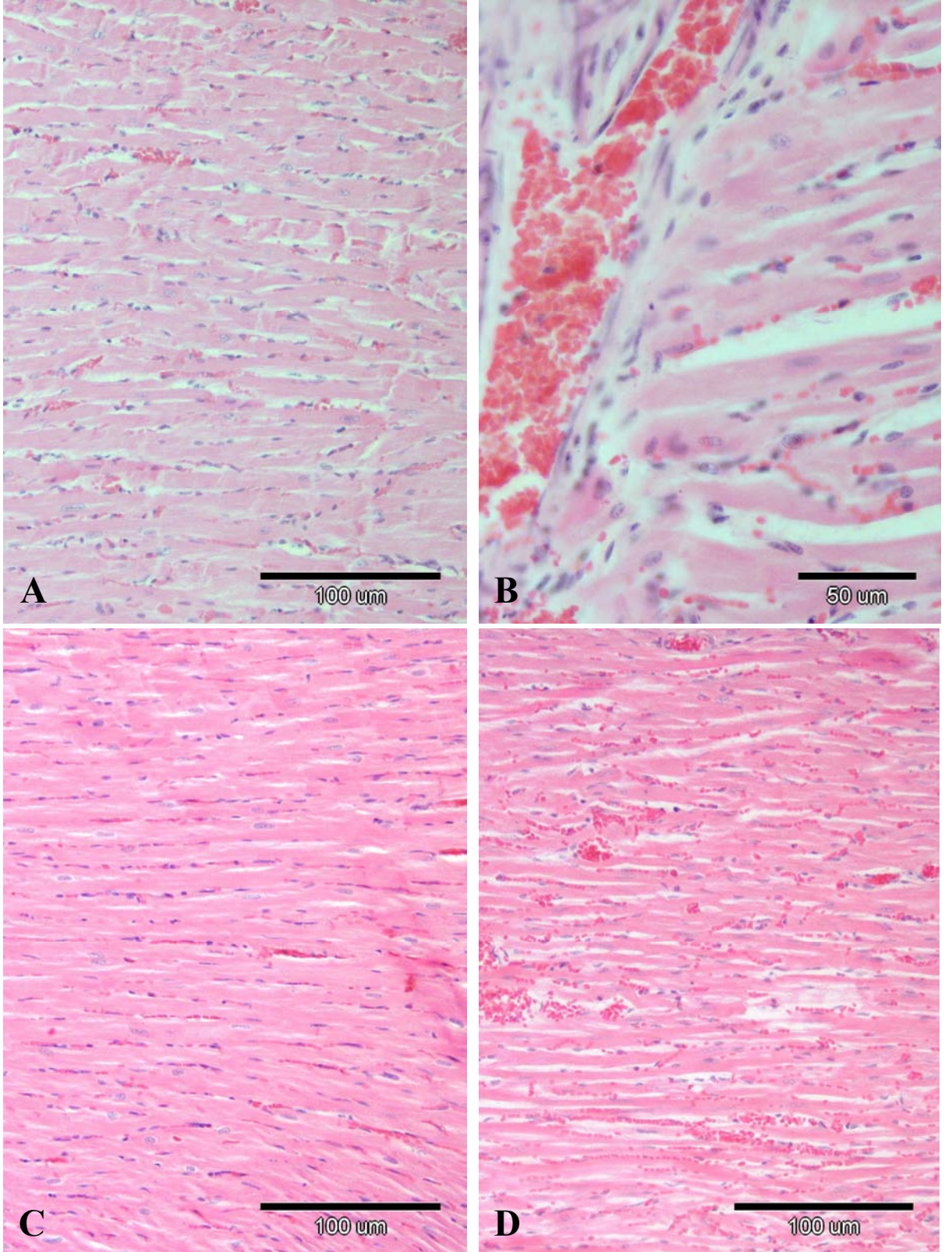
Resim 3.7. Karaciğer, 7. gün. A. Normal karaciğer dokusu (K grubu), B. Vena sentralis çevresinde hepatositlerde hidropik dejenerasyon (KD grubu), C. Normal karaciğer dokusu (KPZ grubu), D. Hepatositlerde hafif hidropik dejenerasyon (KDKPZ grubu), HE.



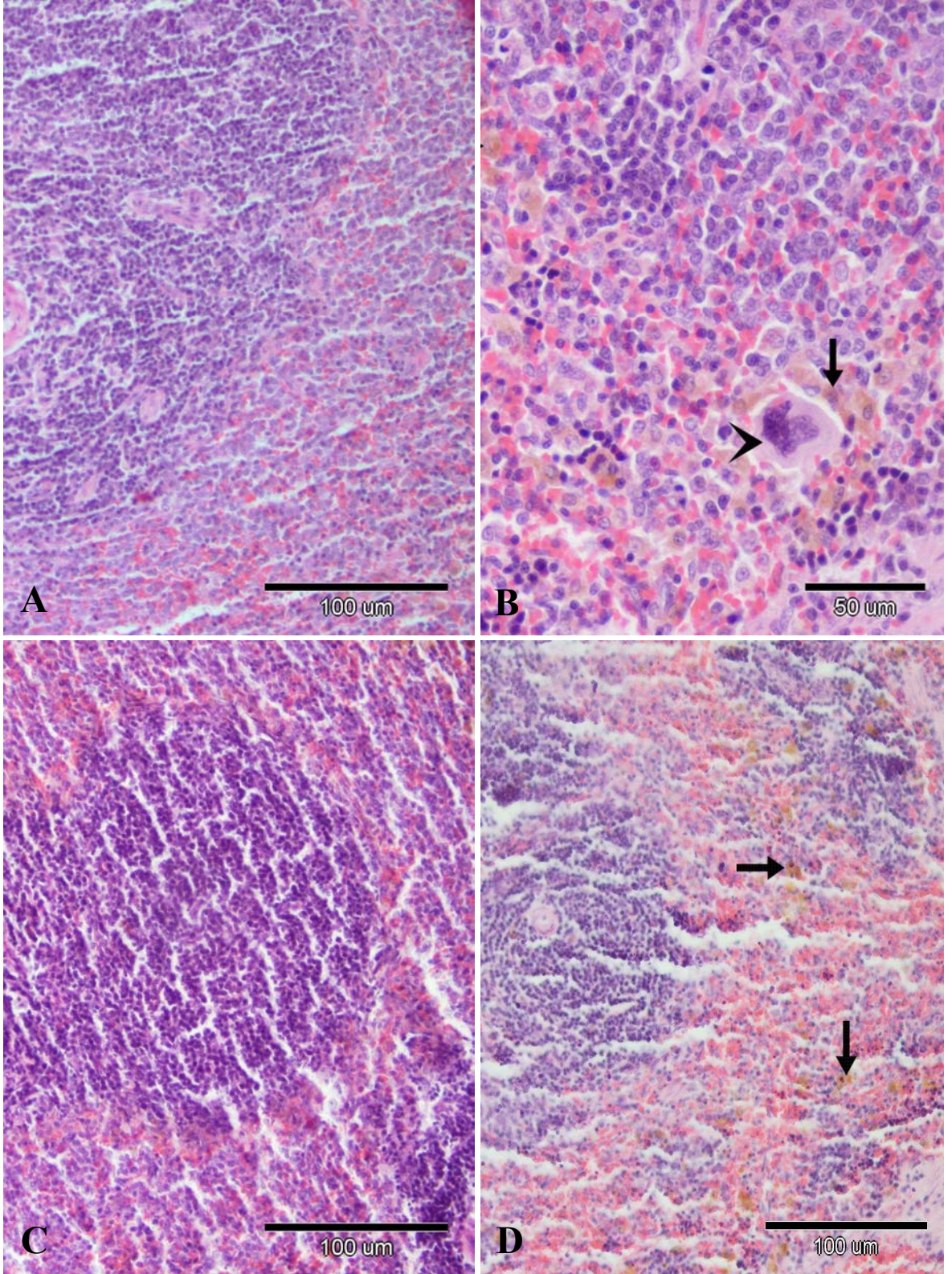
Resim 3.8. Karaciğer, 7. gün (KD grubu). A. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve sinuzoidlerde daralma, B. Portal alanda safra kanalı sayısında artış (oklar), HE.



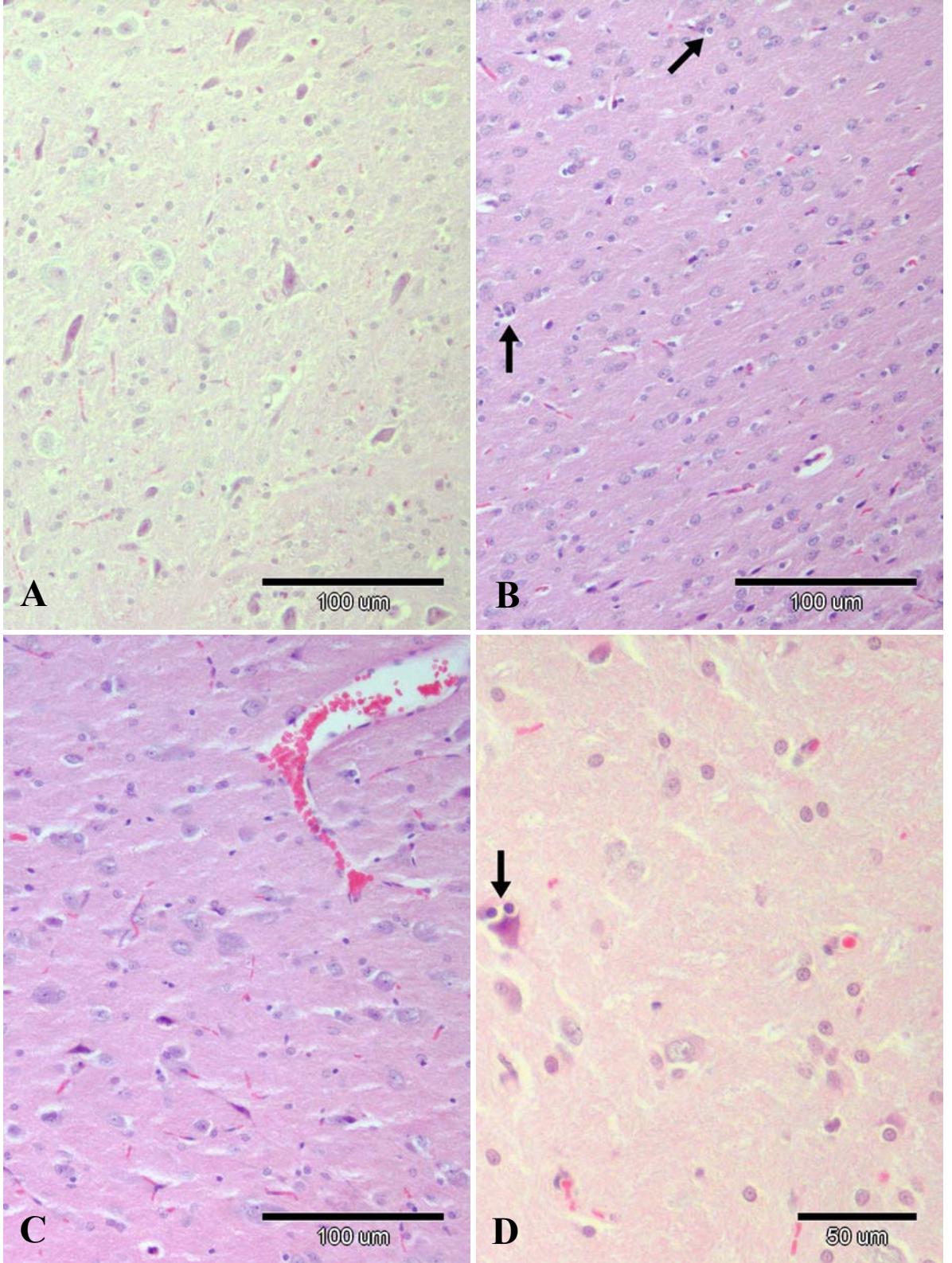
Resim 3.9. Böbrek, 7. gün. A. Normal böbrek dokusu (K grubu), B. Proksimal tubullerde dejenerasyon (oklar) (KD grubu), C. Normal böbrek dokusu (KPZ grubu), D. Proksimal tubullerde dejenerasyon (ok) (KDKPZ grubu), HE.



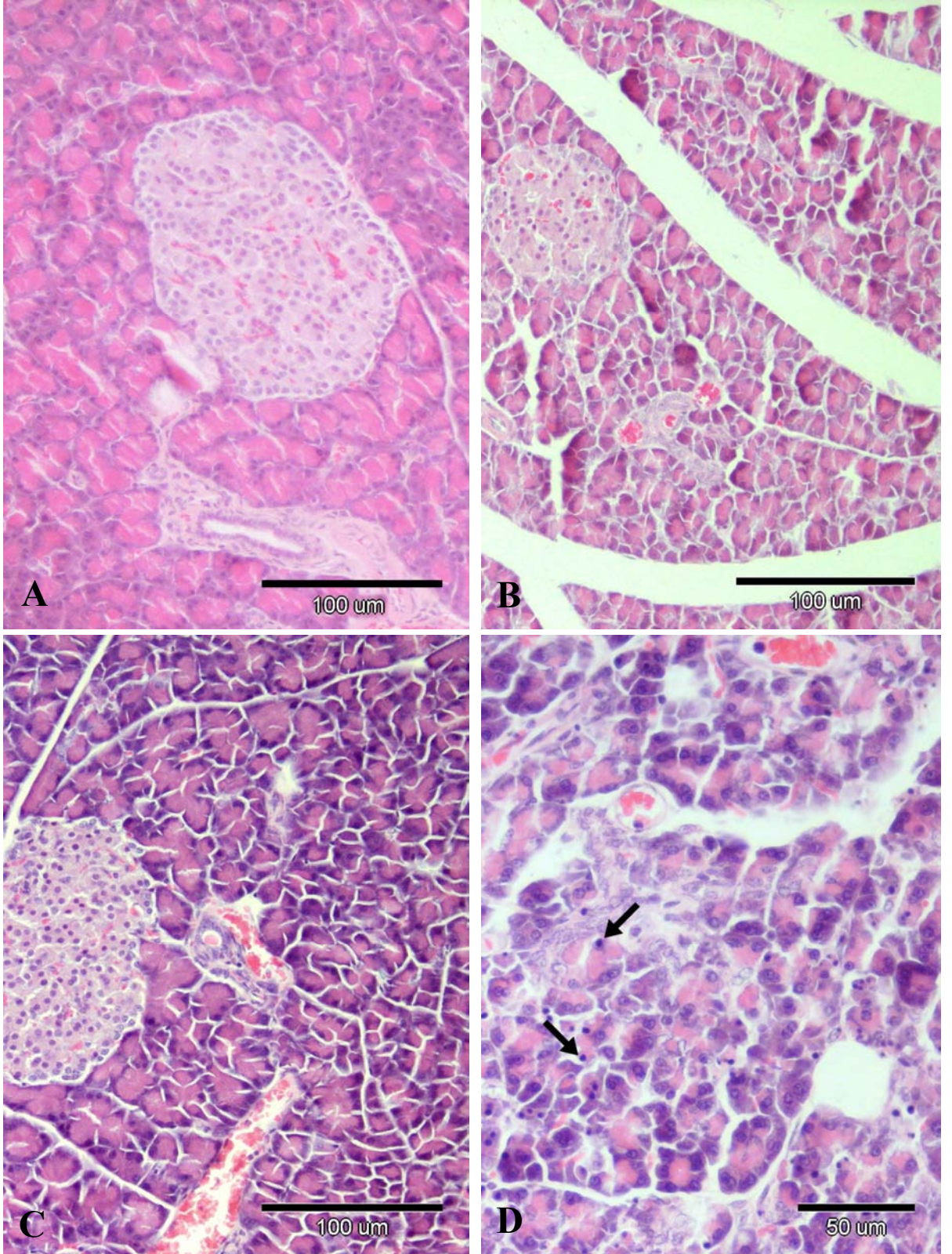
Resim 3.10. Kalp, 7. gün. A. Normal kalp kası yapısı (K grubu), B. Kalp kasında hafif hiyalin dejenerasyonu ve mononükleer hücre infiltrasyonu (KD grubu), C. Normal kalp kası yapısı (KPZ grubu), D. Kalp kasında hafif hiyalin dejenerasyonu ve kanamalar (KDKPZ grubu), HE.



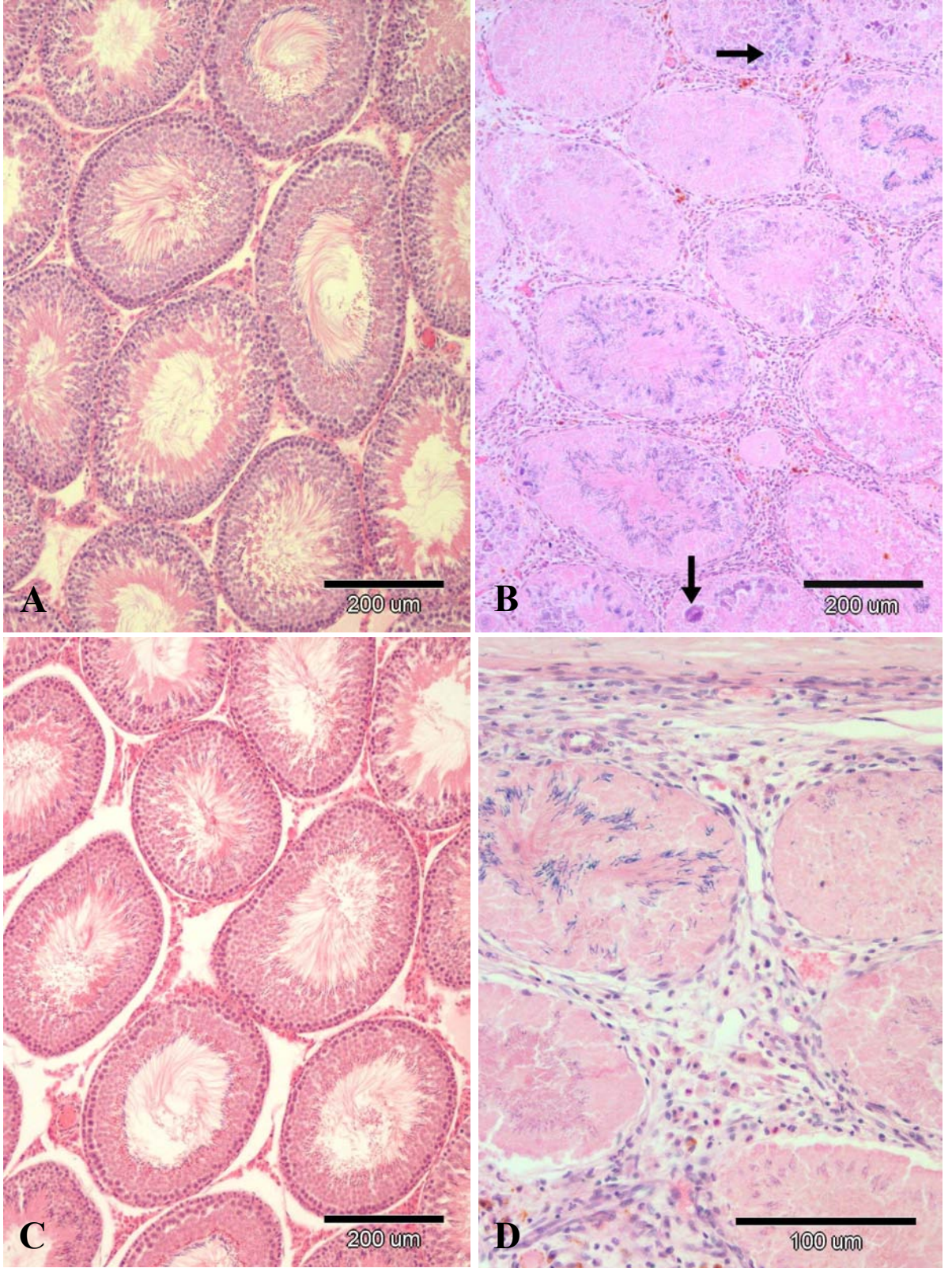
Resim 3.11. Dalak, 7. gün. A. Normal dalak dokusu (K grubu), B. Hemosiderin yüklü makrofajlar (ok) ve megakaryositler (okbaşı) (KD grubu), C. Normal dalak dokusu (KPZ grubu), D. Hemosiderin yüklü makrofajlar (oklar) (KDKPZ grubu), HE.



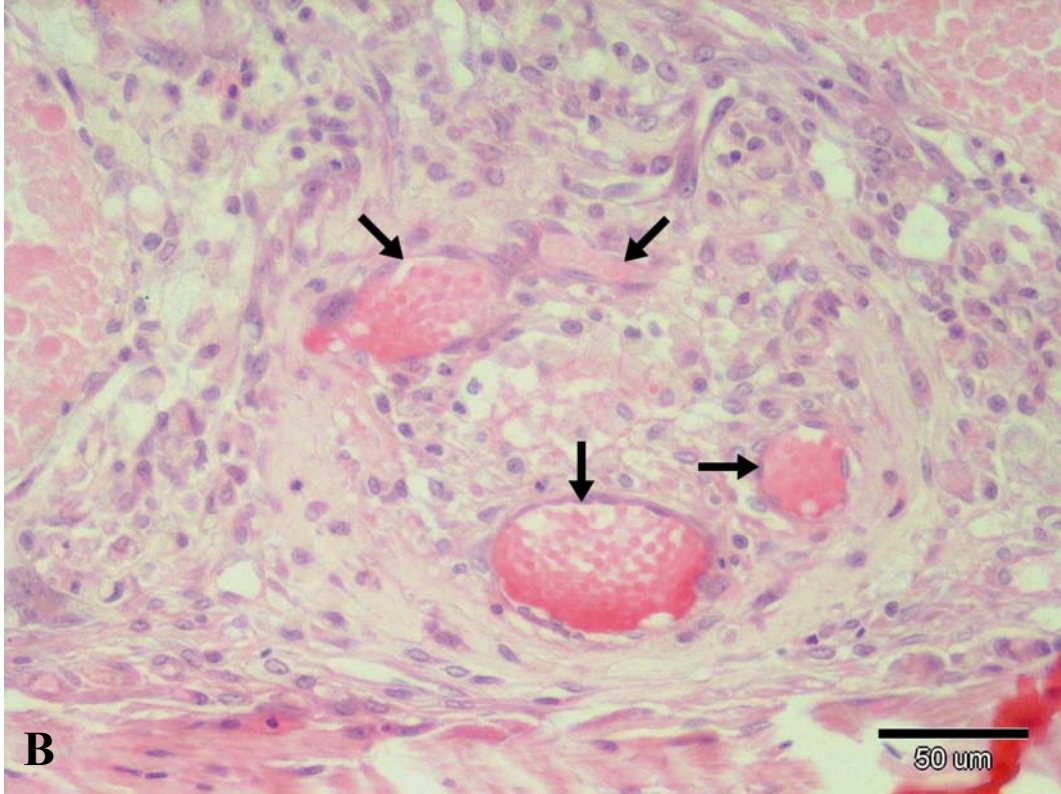
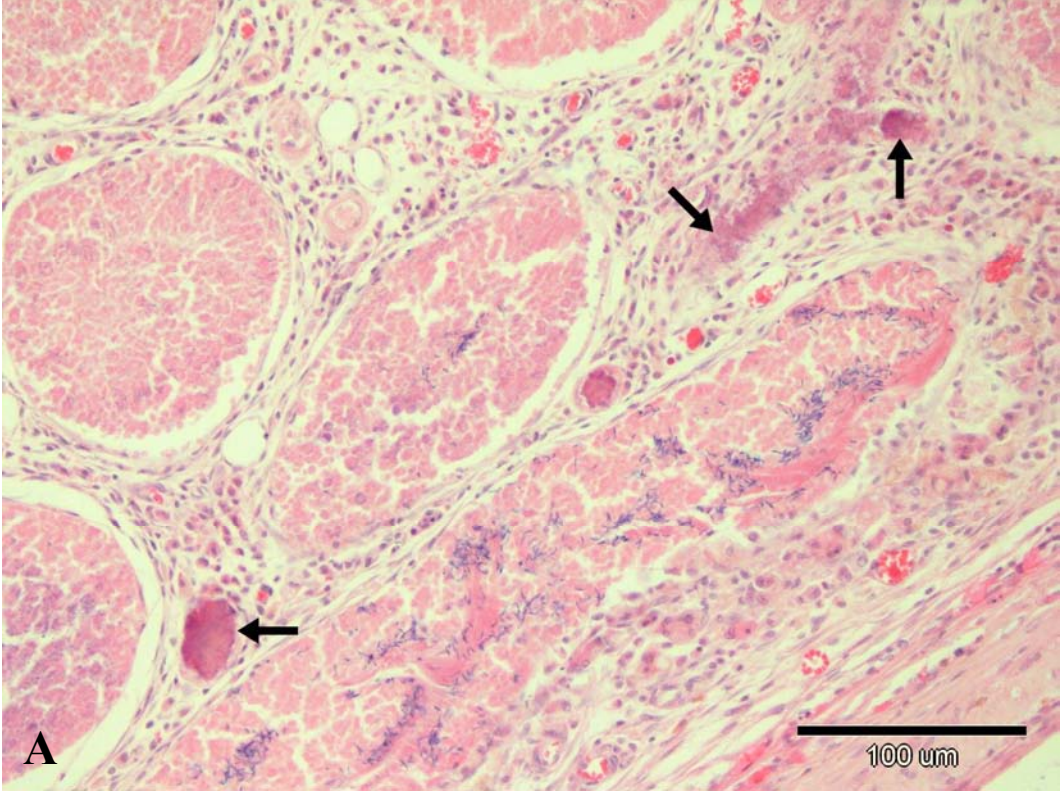
Resim 3.12. Beyin, oksipital bölge, 7. gün. A. Normal beyin dokusu (K grubu), B. Nöronlarda dejenerasyon, nekroz ve fokal gliyozis (oklar) (KD grubu), C. Normal beyin dokusu (KPZ grubu), D. Nöronlarda dejenerasyon, nekroz ve nöronofaji (ok) (KDKPZ grubu), HE.



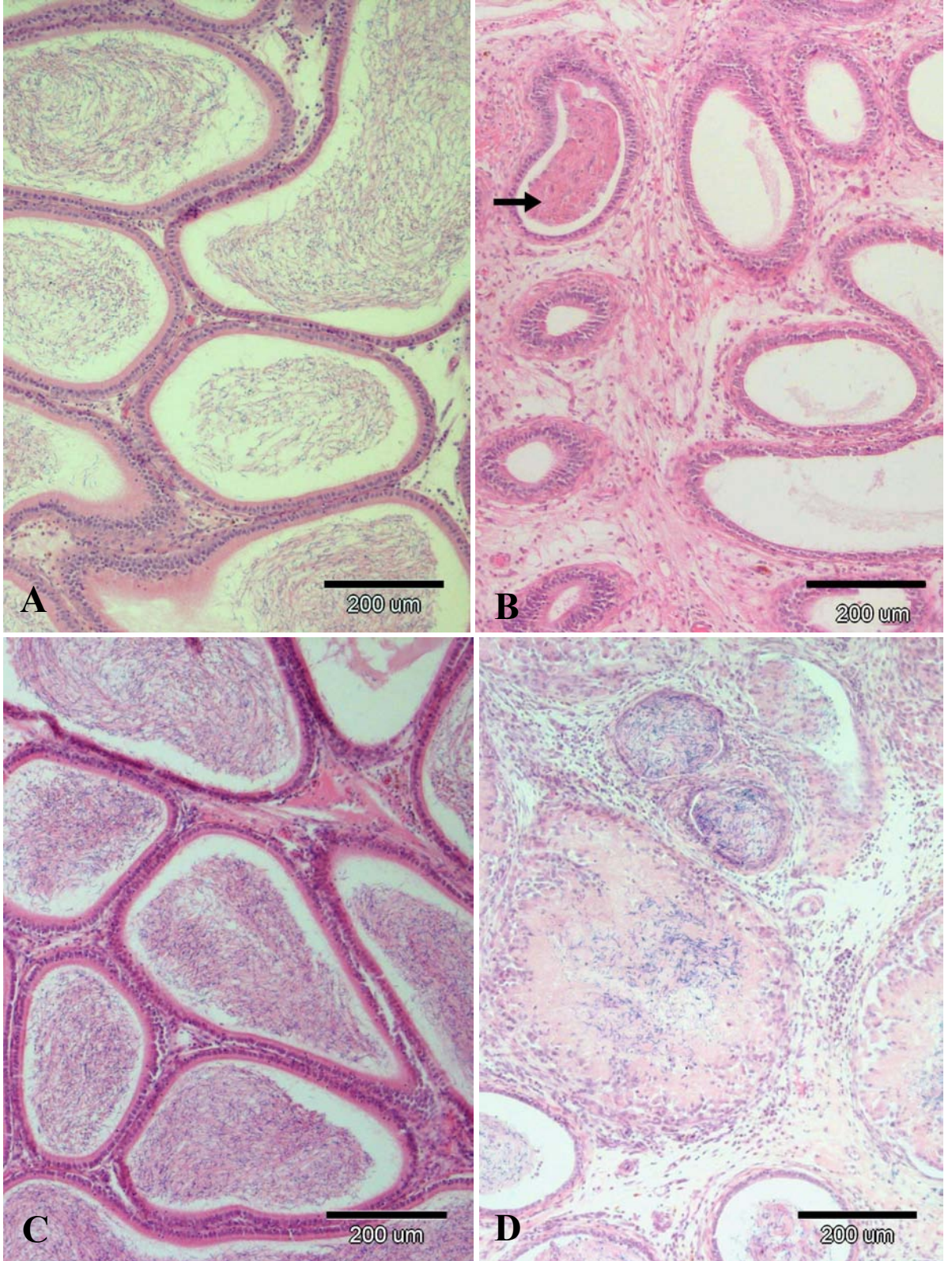
Resim 3.13. Pankreas, 7. gün. A. Normal pankreas dokusu (K grubu), B. Normal pankreas dokusu (KD grubu), C. Normal pankreas dokusu (KPZ grubu), D. Ekzokrin hücrelerde nekroz (oklar) (KDKPZ grubu), HE.



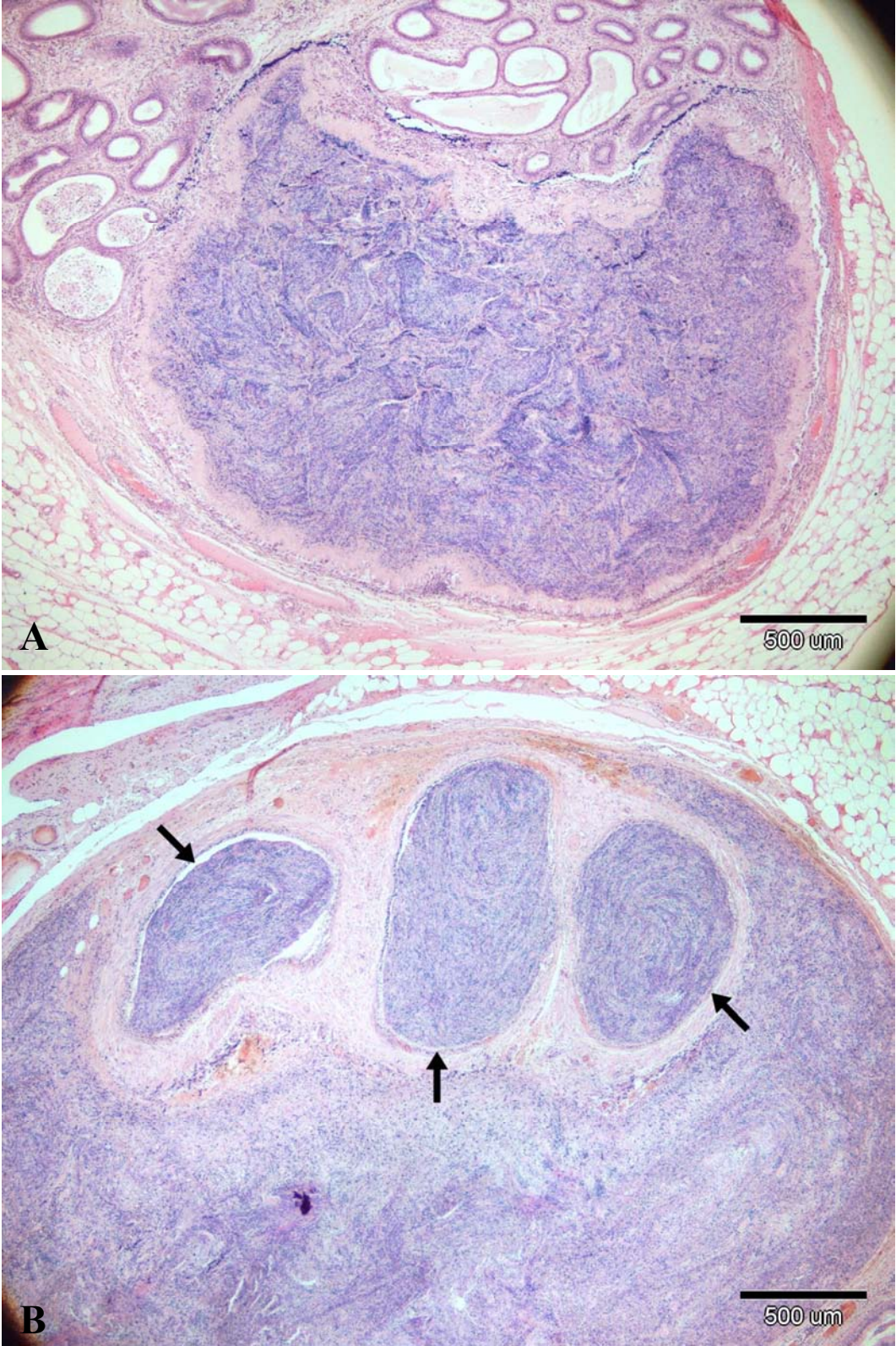
Resim 3.14. Testis, 21. gün. A. Normal testis dokusu (K grubu), B. TSK'larda yaygın ve şiddetli nekroz ve mineralizasyon (oklar), intersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ doku artışı (KD grubu), C. Normal testis dokusu (KPZ grubu), D. İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ doku artışı, TSK'larda yaygın ve şiddetli nekroz (KDKPZ grubu), HE.



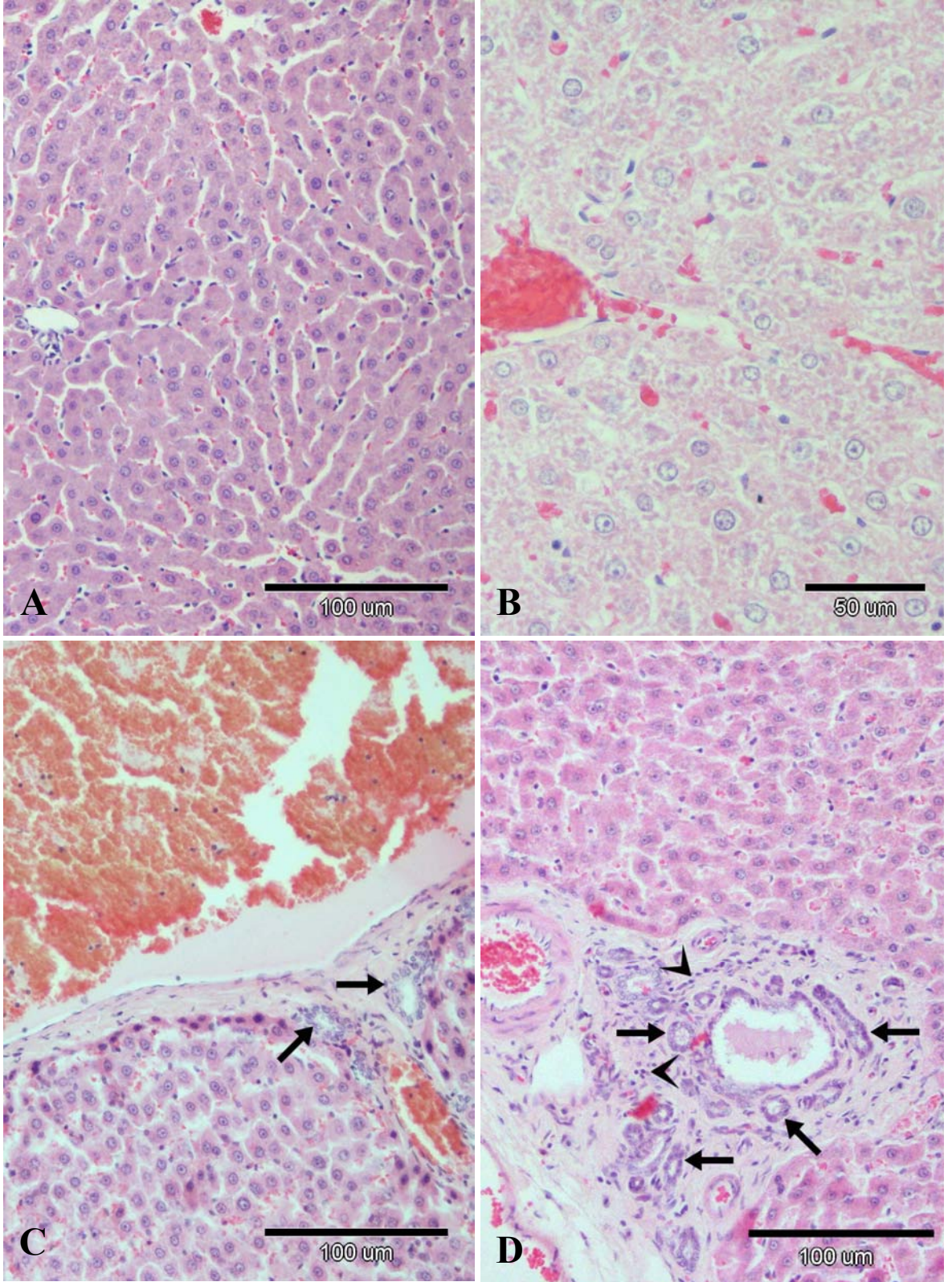
Resim 3.15. Testis, 21. gün. A. İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu bağ doku artışı ve mineralizasyon (oklar), TSK'larda yaygın ve şiddetli nekroz (KD grubu), B. T.albuginea yakınındaki damarda organizasyon ve rekanalizasyon (oklar) (KDKPZ grubu), HE.



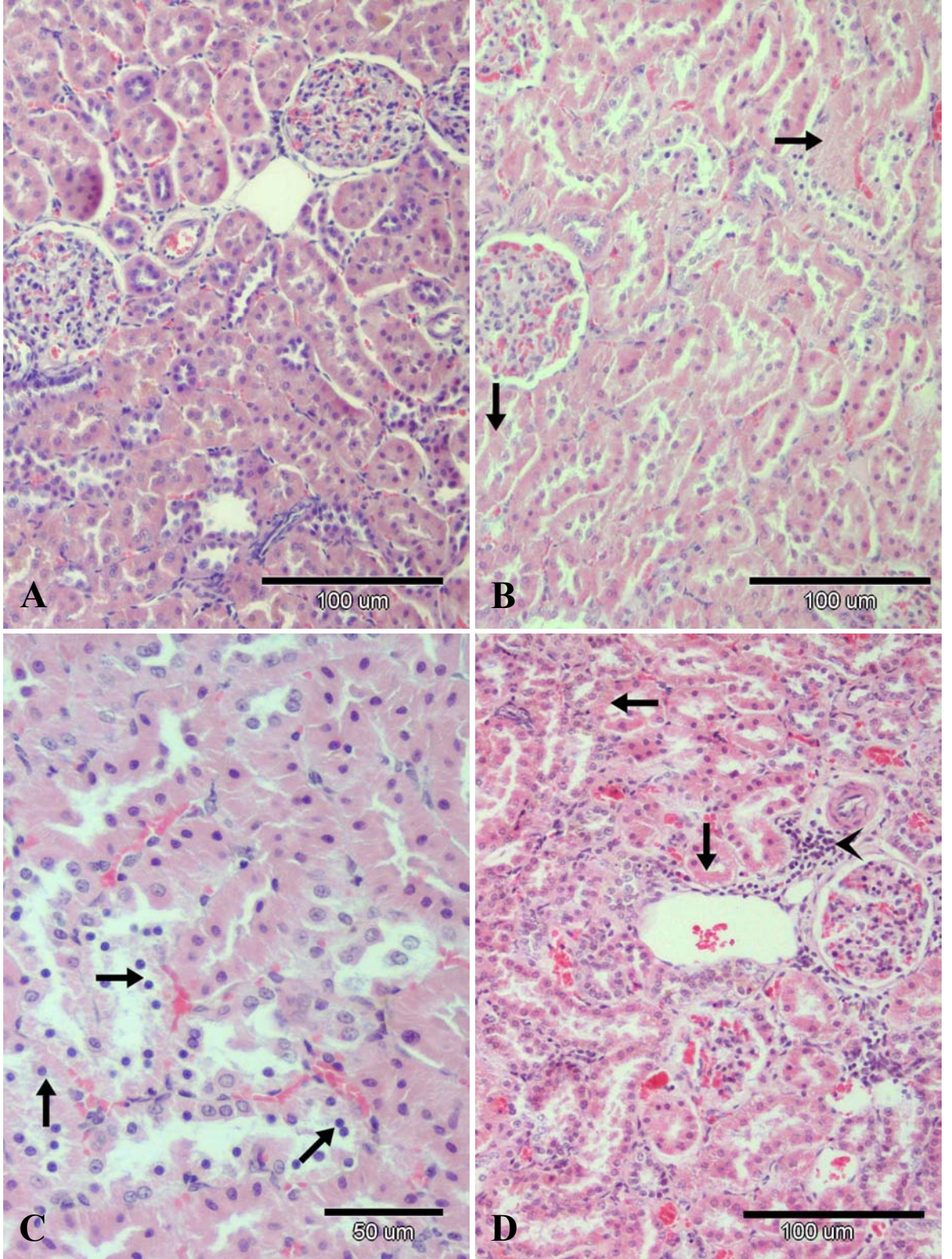
Resim 3.16. Epididimis, 21. gün. A. Normal epididimis dokusu (K grubu), B. Kanal lümeninde nekrotik hücre döküntüleri (ok), intersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem (KD grubu), C. Normal epididimis dokusu (KPZ grubu), D. Nekrotik hücreler ve spermatoza çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu, intersitisyumda ödem, kanal lümenlerinde az sayıda spermatozoa ve nekrotik hücre döküntüleri (KDKPZ grubu), HE.



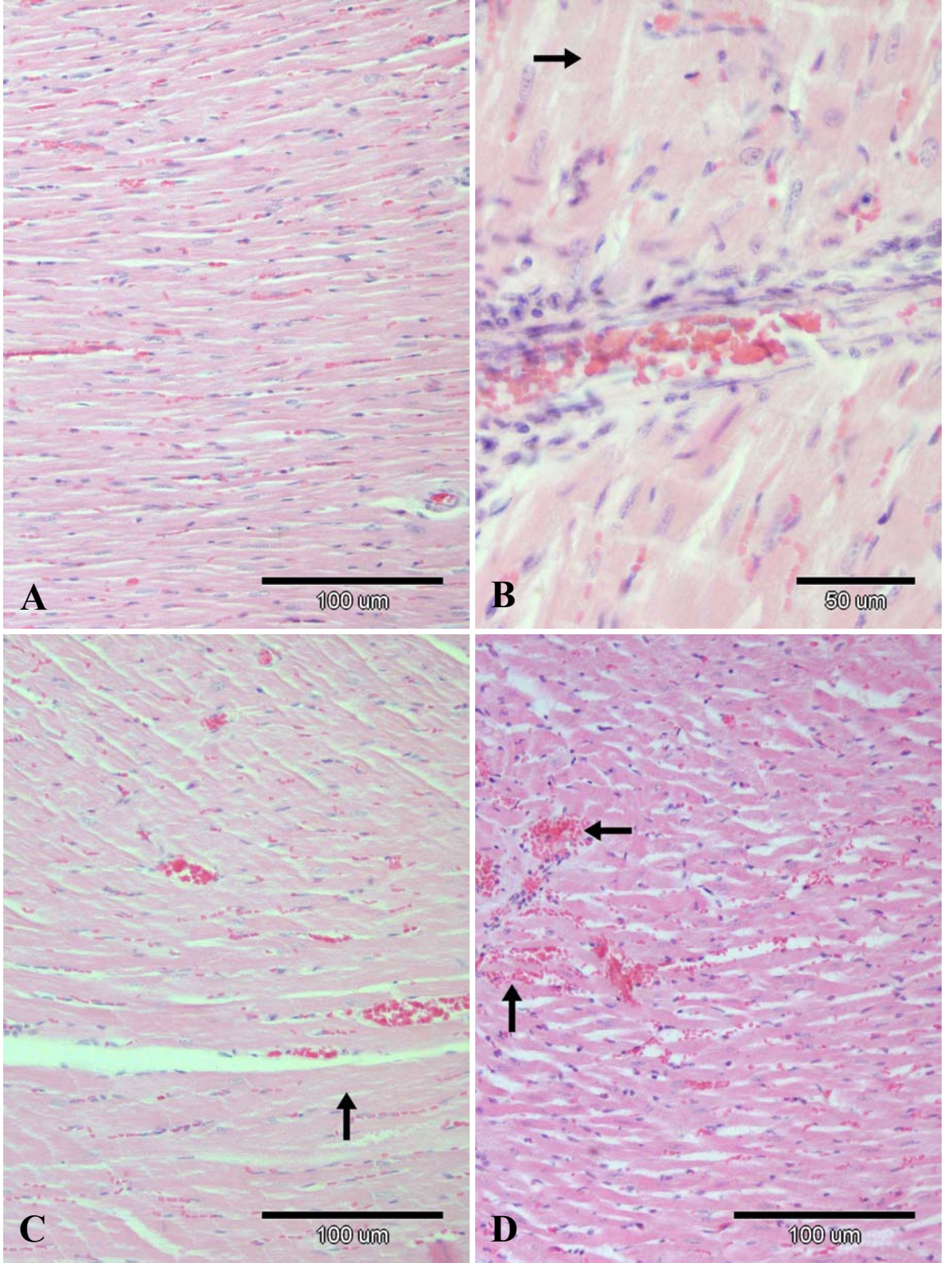
Resim 3.17. Epididimis, 21. gün. A. Spermatik granülom (KD grubu), B. Spermatik granülom ve sperma durgunluğu sonucu kanal lümenlerinde sperma yoğunluğu ve dilatasyon (oklar) (KDKPZ grubu), HE.



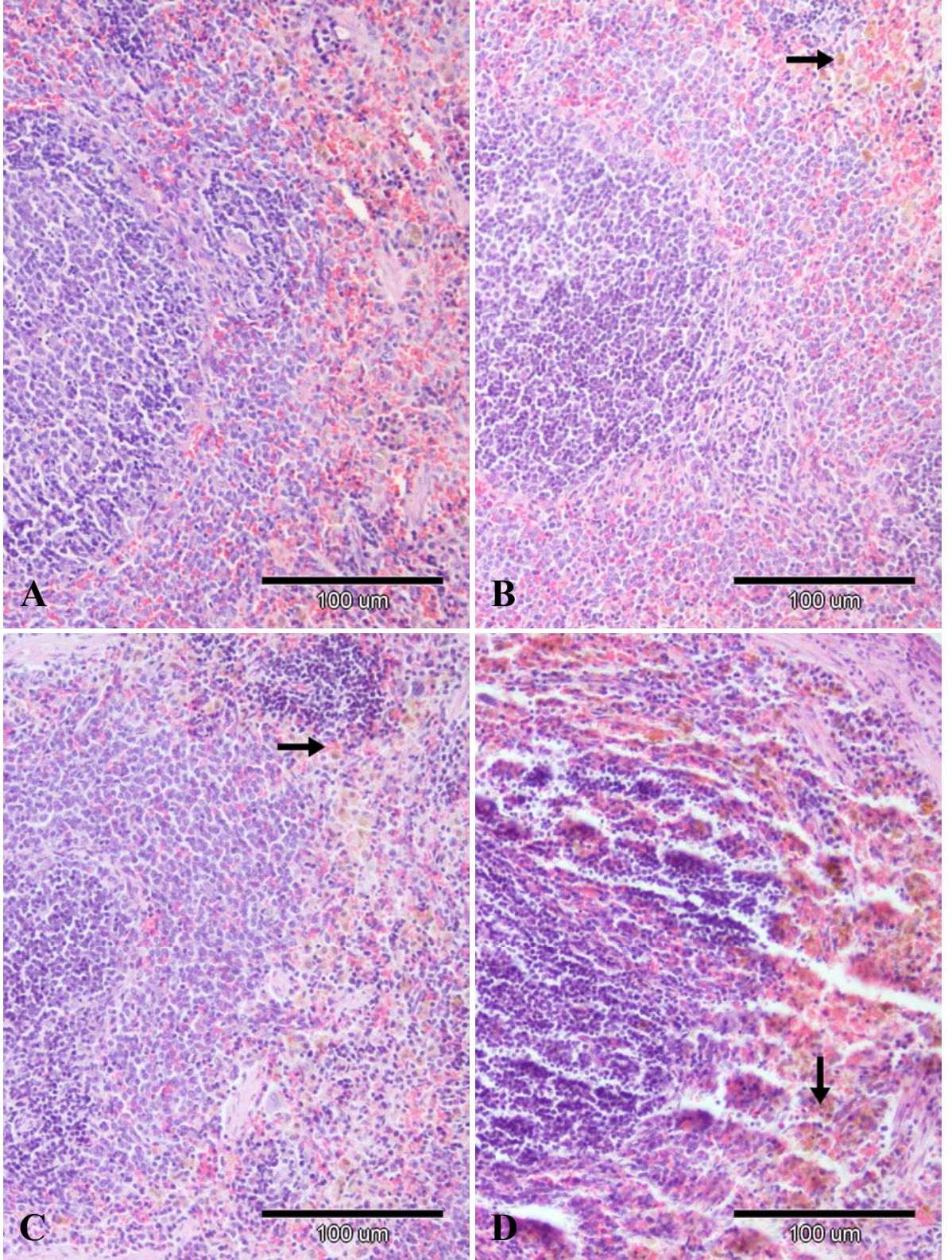
Resim 3.18. Karaciğer, 21. gün. A. Normal karaciğer dokusu (K grubu), B. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve sinuzoidlerde daralma (KD grubu), C. Hepatositlerde hafif dejenerasyon ve portal alanda safra kanalı sayısında artış (oklar) (KPZ grubu), D. Portal alanda safra kanalı sayısında artış (oklar) ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu (okbaşları) ve hepatositlerde hafif dejenerasyonu (KDKPZ grubu), HE.



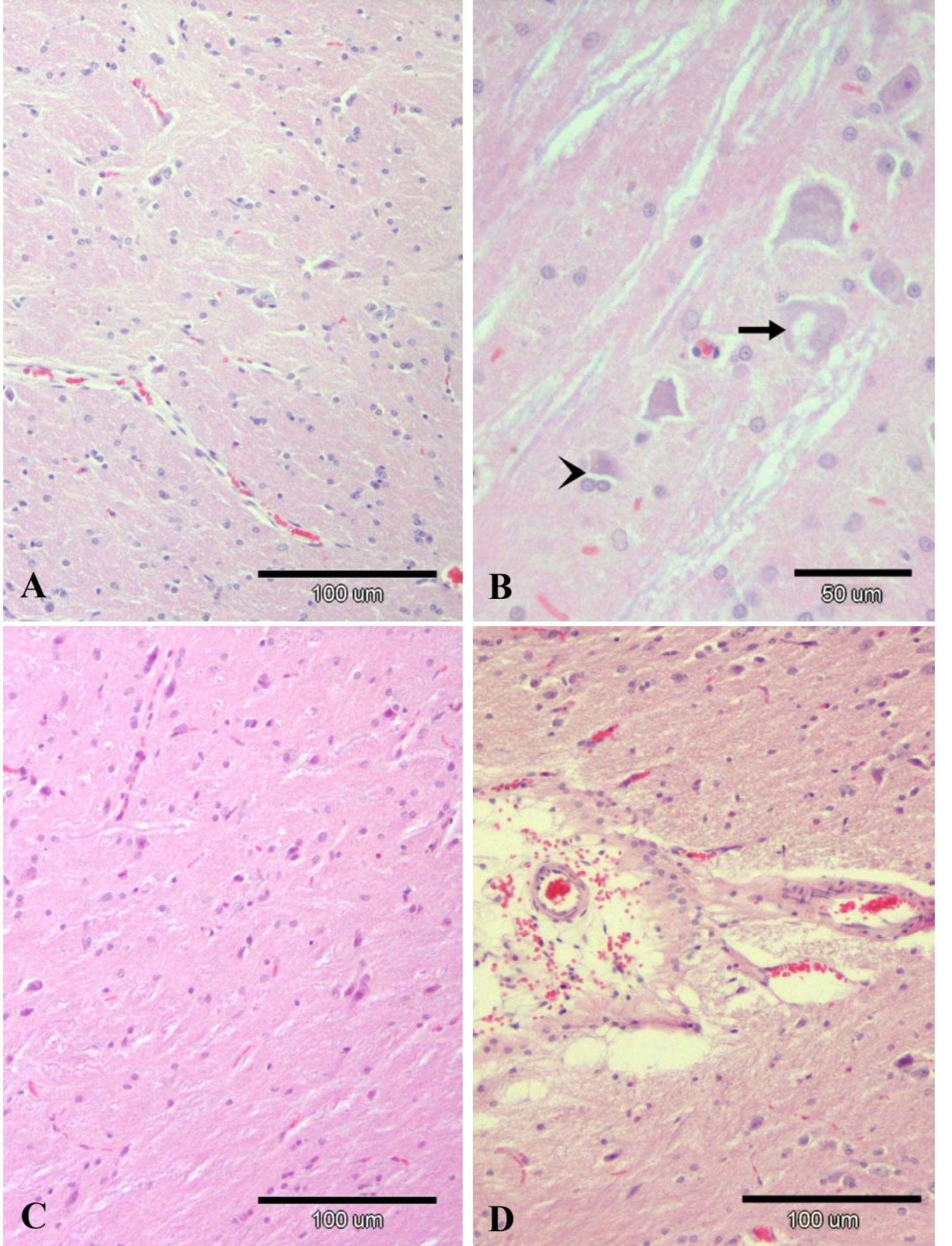
Resim 3.19. Böbrek, 21. gün. A. Normal böbrek dokusu (K grubu), B. Proksimal tubullerde dejenerasyon (oklar) (KD grubu), C. Proksimal tubullerde dejenerasyon (KPZ grubu), D. Proksimal tubullerde dejenerasyon (oklar) ve kortekste fokal mononükleer hücre infiltrasyonu (okbaşı) (KDKPZ grubu), HE.



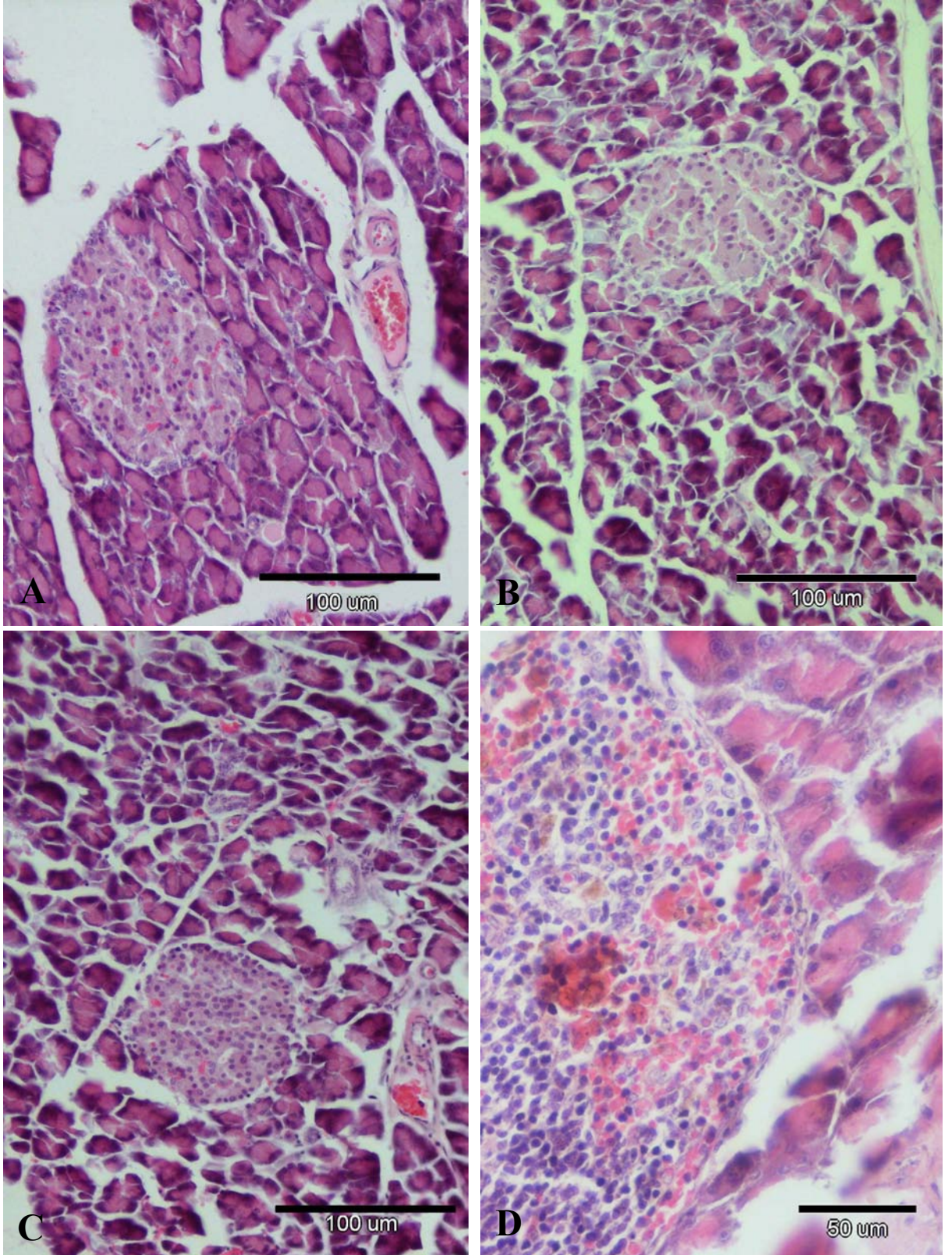
Resim 3.20. Kalp, 21. gün. A. Normal kalp kası yapısı (K grubu), B. Kalp kasında hafif hiyalin dejenerasyonu (ok) ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu (KD grubu), C. Kalp kasında hafif hiyalin dejenerasyonu (oklar) (KPZ grubu), D. Kalp kasında hafif hiyalin dejenerasyonu ve kanamalar (oklar) (KDKPZ grubu), HE.



Resim 3.21. Dalak, 21. gün. A. Normal dalak dokusu (K grubu), B. Hemosiderin yüklü makrofajlar (ok) (KD grubu), C. Hemosiderin yüklü makrofajlar (ok) (KPZ grubu), D. Hemosiderin yüklü makrofajlar (ok) (KDKPZ grubu), HE.

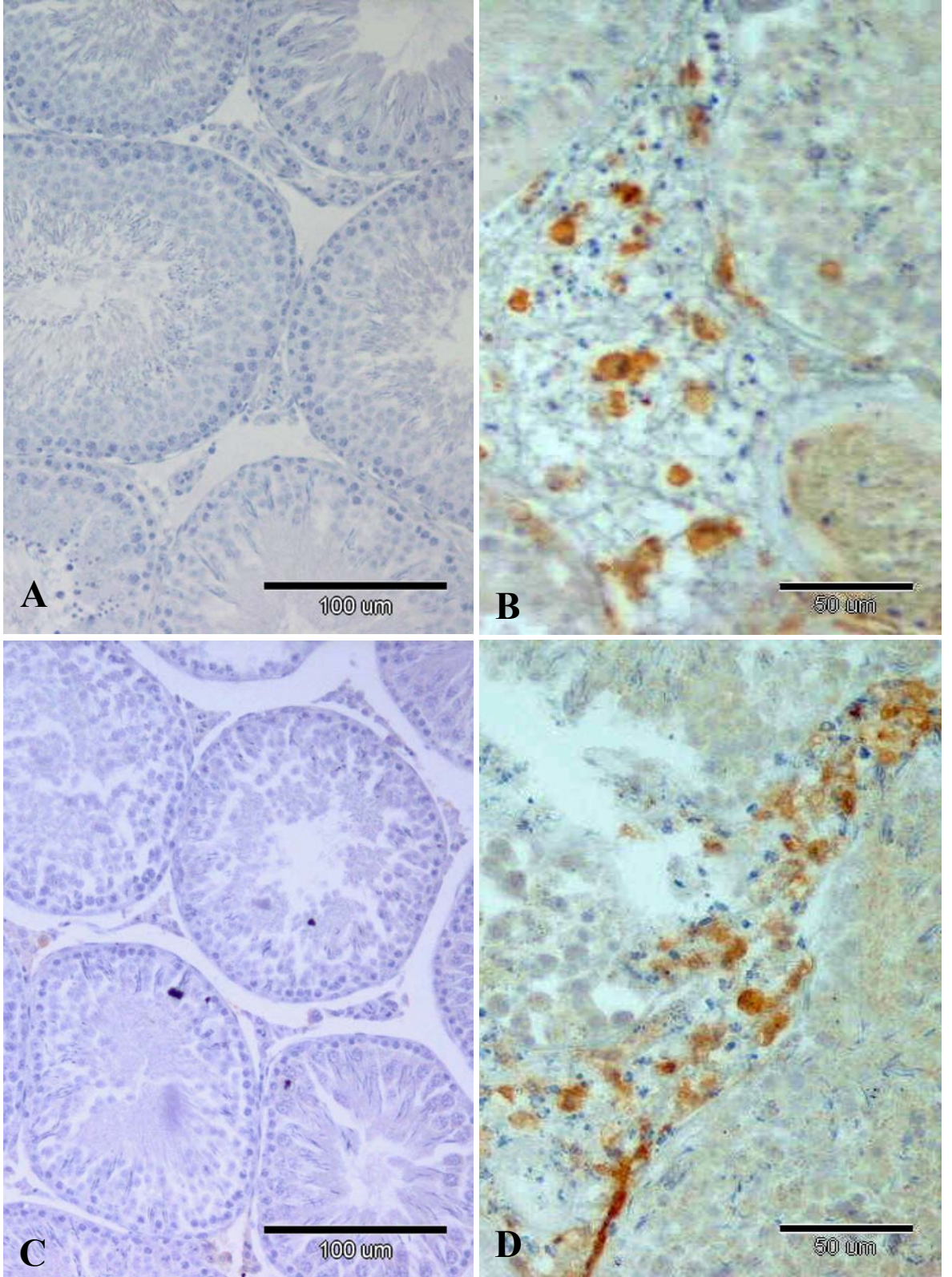


Resim 3.22. Beyin, oksipital bölge, 21. gün. A. Normal beyin dokusu (K grubu), B. Nöronlarda vakuoler dejenerasyon (ok), nekroz ve fokal gliyozis (okbaşı) (KD grubu), C. Normal beyin dokusu (KPZ grubu), D. Perivasküler kanama (KDKPZ grubu), HE.

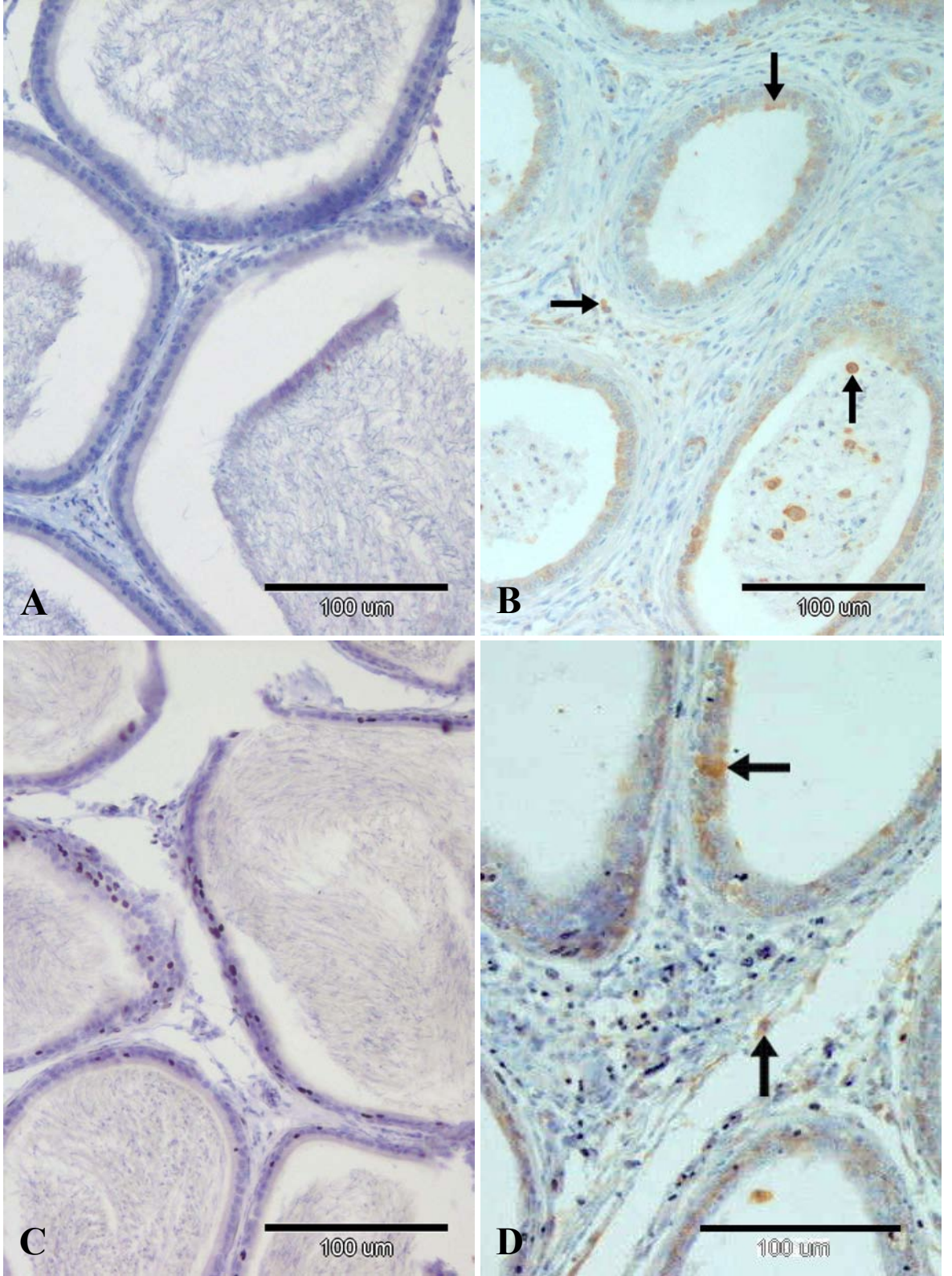


Resim 3.23. Pankreas, 21. gün. A. Normal pankreas dokusu (K grubu), B. Normal pankreas dokusu, (KD grubu), C. Normal pankreas dokusu (KPZ grubu), D. Mononükleer hücre infiltrasyonu ve kanama (KDKPZ grubu), HE.

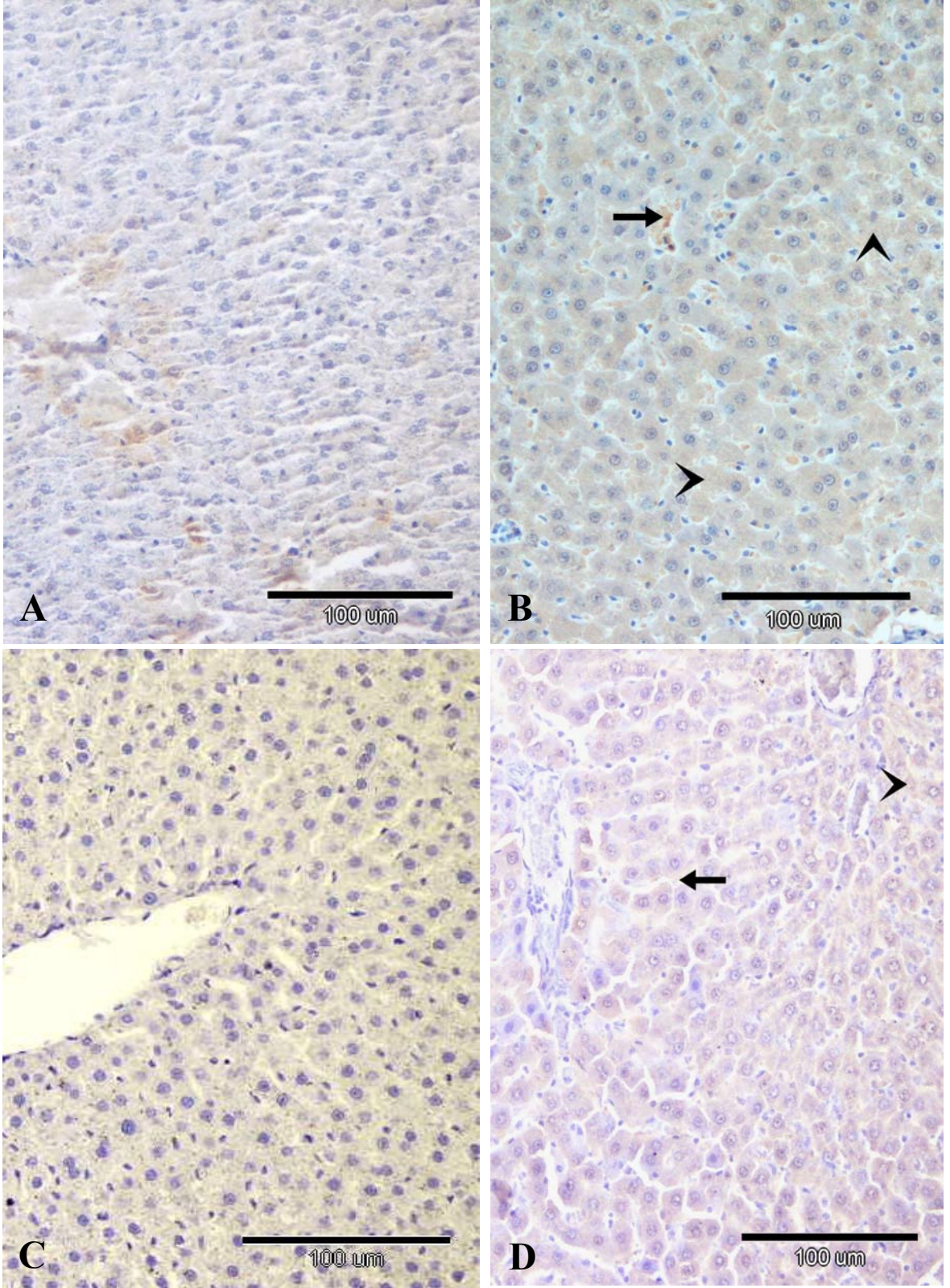
İmmunohistokimyasal Resimler



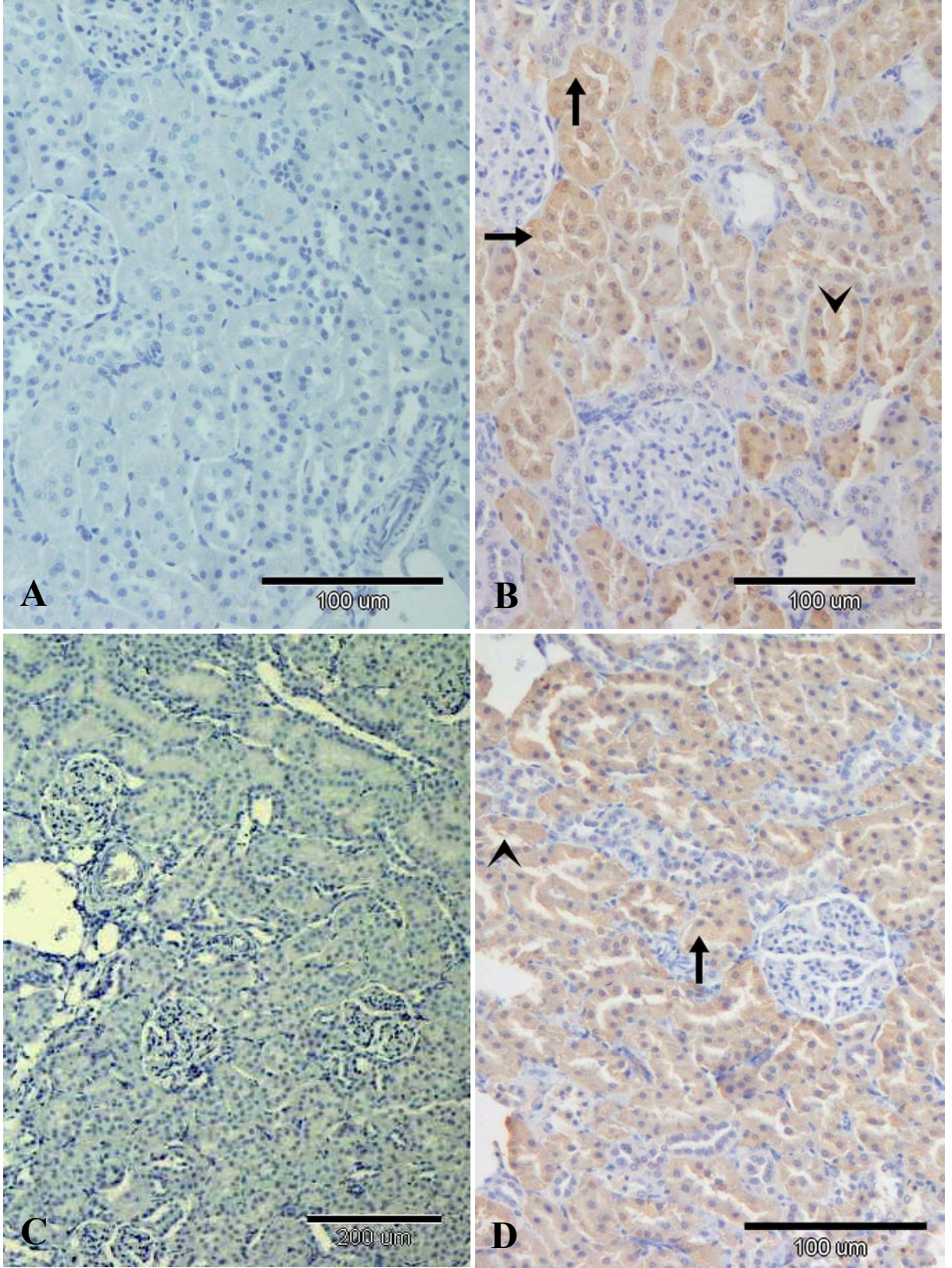
Resim 3.24. MT lokalizasyonu, Testis, 7. gün. A. TSK ve intersitisyumda negatif boyanma (K grubu), B. İntersitisyum ve Leydig hücrelerinde pozitif boyanma (KD grubu), C. TSK ve intersitisyumda negatif boyanma (KPZ grubu), D. İntersitisyum ve Leydig hücrelerinde pozitif boyanma (KDKPZ grubu), Streptavidin-biotin peroksidaz.



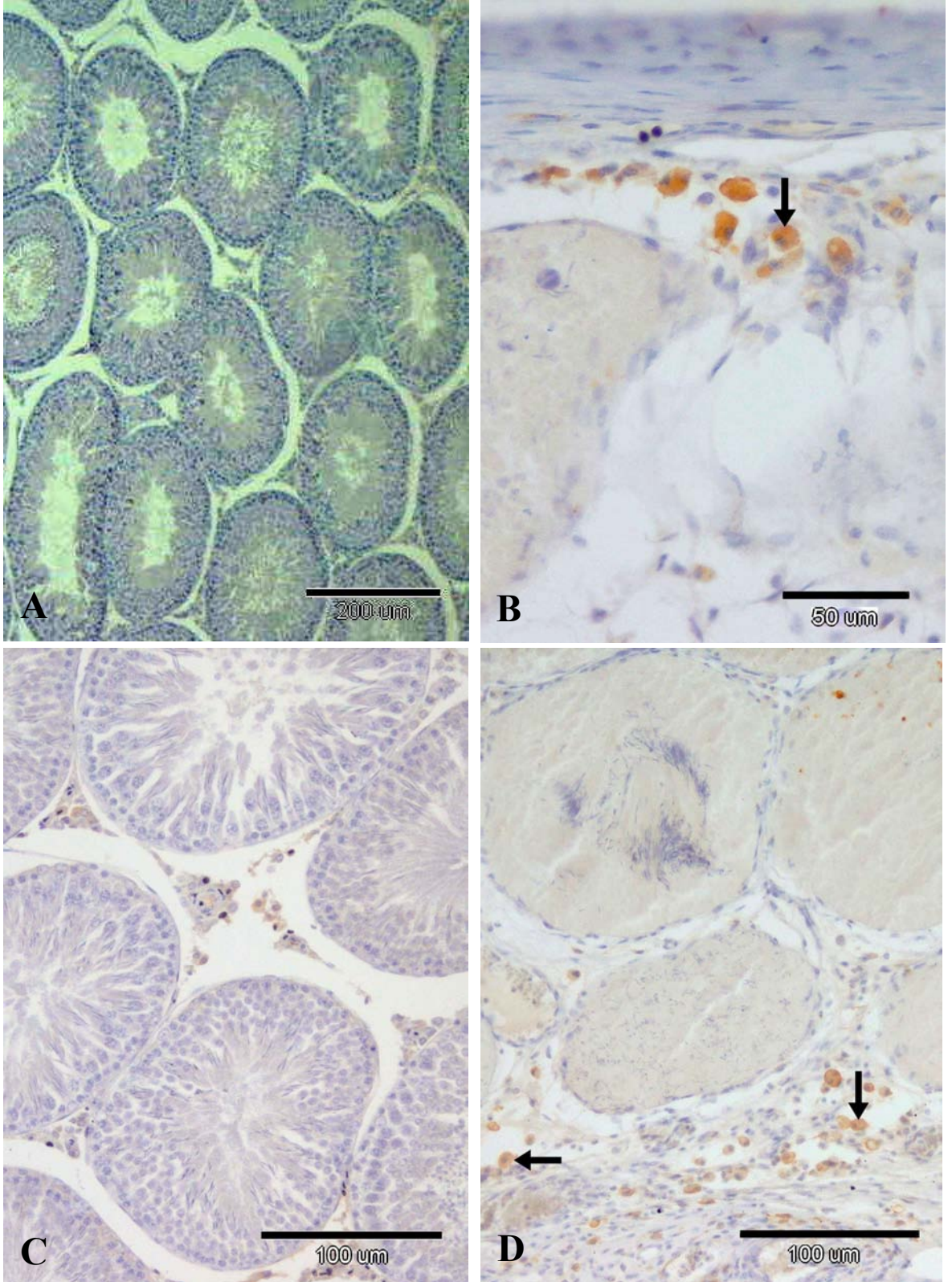
Resim 3.25. MT lokalizasyonu, Epididimis, 7. gün. A. Kanal epiteli, lümeni ve intersitisyumda negatif boyanma (K grubu), B. Kanal epiteli, lümeni ve intersitisyumda pozitif boyanma (oklar) (KD grubu), C. Kanal epiteli, lümeni ve intersitisyumda negatif boyanma (KPZ grubu), D. Kanal epiteli ve intersitisyumda pozitif boyanma (oklar) (KDKPZ grubu), Strepteavidin-biotin peroksidaz.



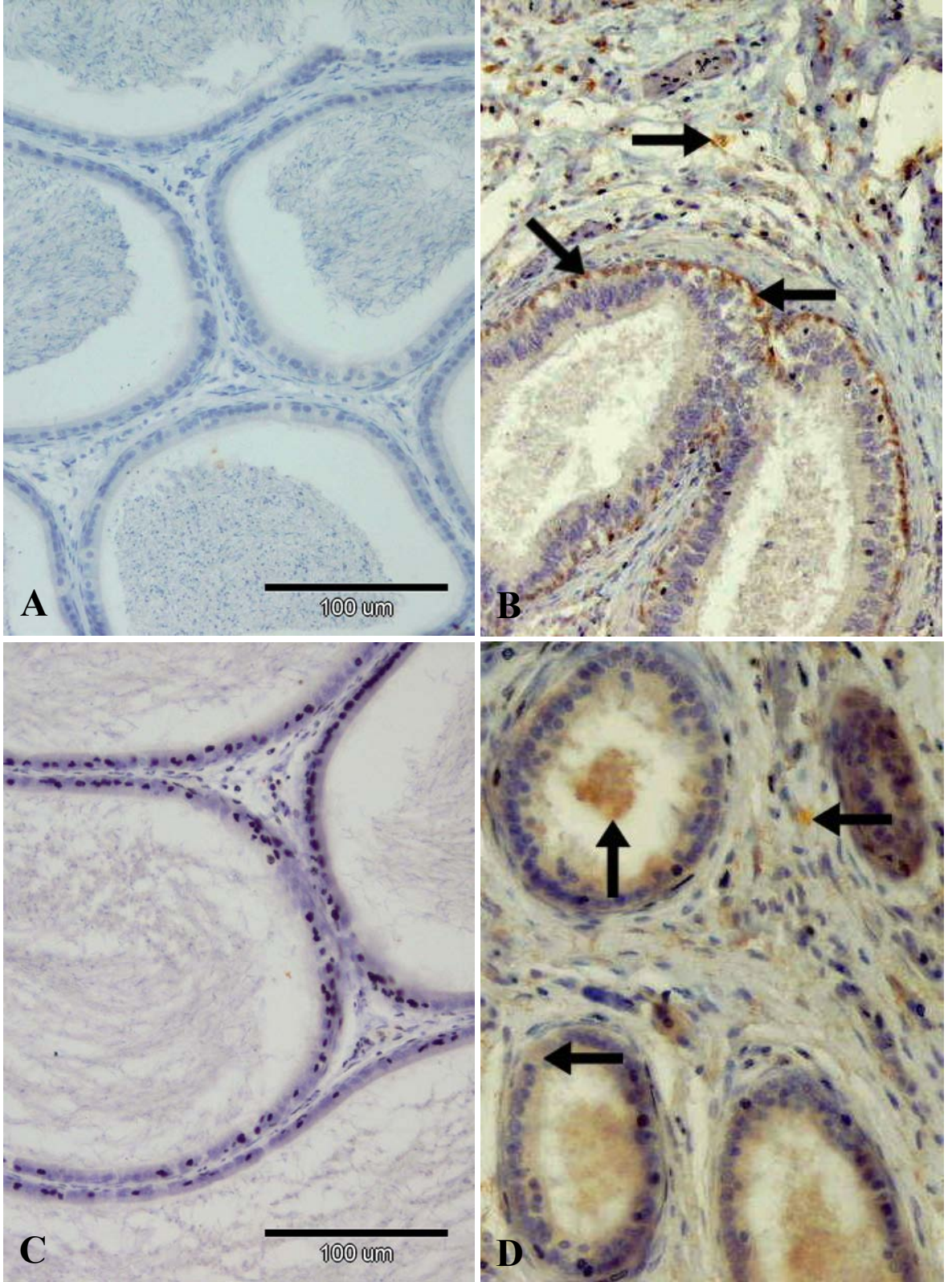
Resim 3.26. MT lokalizasyonu, Karaciğer, 7. gün. A. Hepatosit ve sinuzoidlerde negatif boyanma (K grubu), B. Hepatosit (okbaşları) ve sinuzidlerde (ok) pozitif boyanma (KD grubu), C. Hepatosit ve sinuzoidlerde negatif boyanma (KPZ grubu), D. Hepatosit (okbaşı) ve sinuzidlerde (ok) pozitif boyanma (KDKPZ grubu), Streptavidin-biotin peroksidaz.



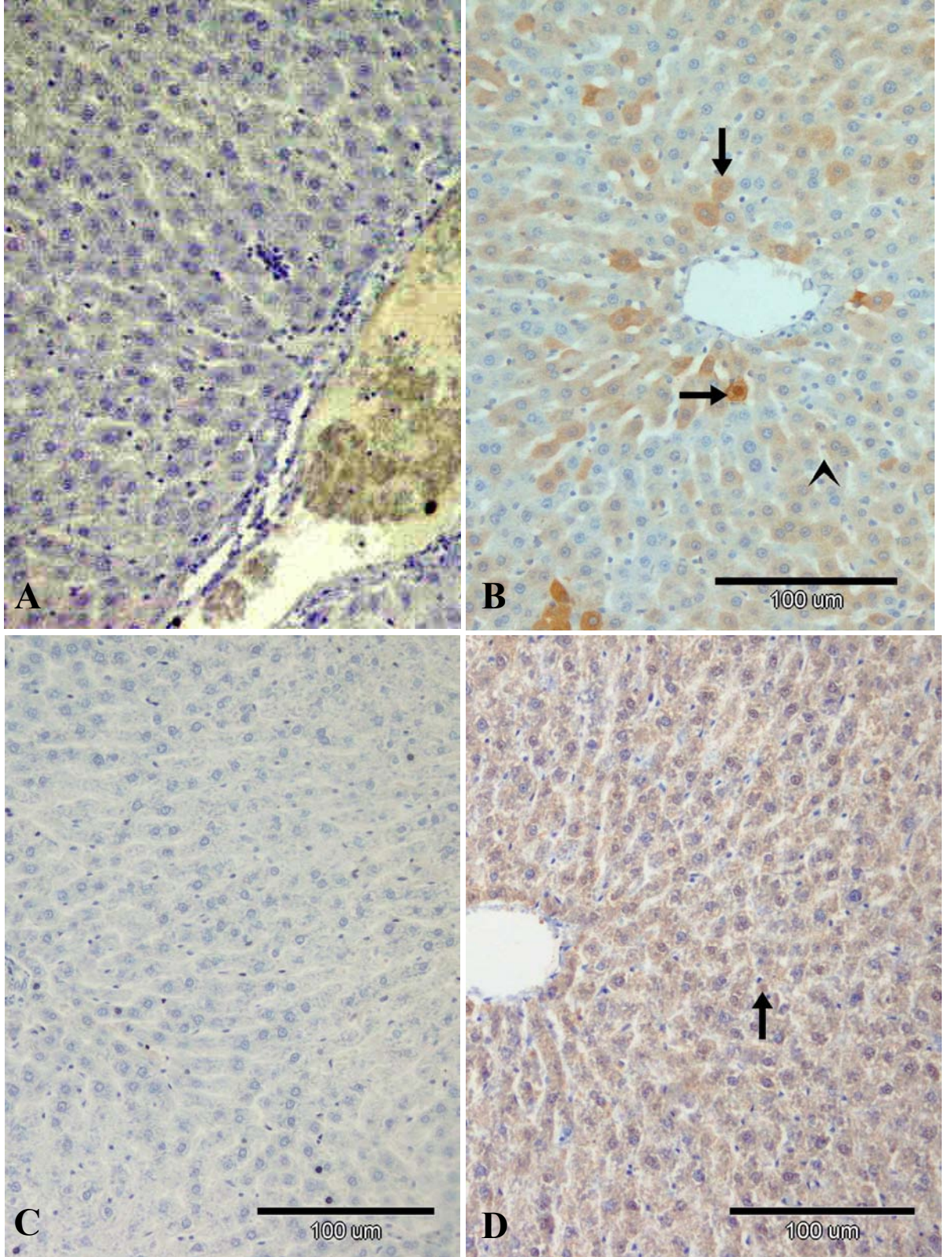
Resim 3.27. MT lokalizasyonu, Böbrek, 7. gün. A. Glomerulus ve tubuluslarda negatif boyanma (K grubu), B. Proksimal tubul epiteli (oklar) ve lümeninde (okbaşı) pozitif, glomerulus ve distal tubullerde negatif boyanma (KD grubu), C. Glomerulus ve tubuluslarda negatif boyanma (KPZ grubu), D. Proksimal tubul epiteli (ok) ve lümeninde (okbaşı) pozitif, glomerulus ve distal tubullerde negatif boyanma (KDKPZ grubu), Strepteavidin-biotin peroksidaz.



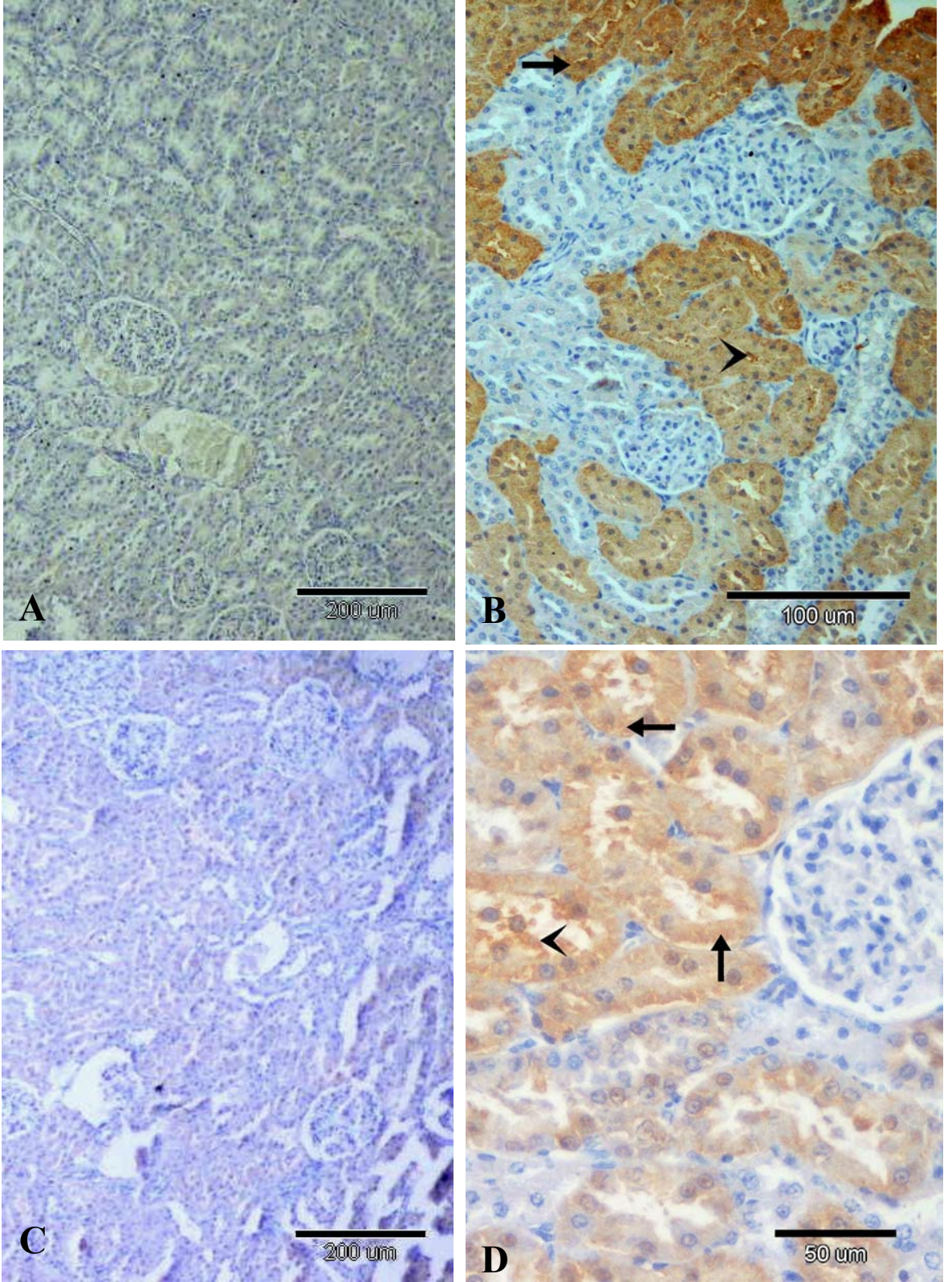
Resim 3.28. MT lokalizasyonu, Testis, 21. gün. A. TSK ve intersitisyumda negatif boyanma (K grubu), B. İntersitisyum ve Leydig hücrelerinde (ok) pozitif boyanma (KD grubu), C. TSK ve intersitisyumda negatif boyanma (KPZ grubu), D. İntersitisyum ve Leydig hücrelerinde (oklar) pozitif boyanma (KDKPZ grubu), Strepteavidin-biotin peroksidaz.



Resim 3.29. MT lokalizasyonu, Epididimis, 21. gün. A. Kanal epiteli, lümeni ve intersitisyumda negatif boyanma (K grubu), B. Kanal epiteli ve intersitisyumda pozitif boyanma (oklar) (KD grubu), C. Kanal epiteli, lümeni ve intersitisyumda negatif boyanma (KPZ grubu), D. Kanal epiteli, lümeni ve intersitisyumda pozitif boyanma (oklar) (KDKPZ grubu), Strepteavidin-biotin peroksidaz.



Resim 3.30. MT lokalizasyonu, Karaciğer, 21. gün. A. Hepatosit ve sinuzoidlerde negatif boyanma (K grubu), B. Hepatosit (oklar) ve sinuzidlerde (okbaşı) pozitif boyanma (KD grubu), C. Hepatosit ve sinuzoidlerde negatif boyanma (KPZ grubu), D. Hepatosit (oklar) ve sinuzidlerde pozitif boyanma (KDKPZ grubu), Strepteavidin-biotin peroksidaz.



Resim 3.31. MT lokalizasyonu, Böbrek, 21. gün. A. Glomerulus ve tubuluslarda negatif boyanma (K grubu), B. Proksimal tubul epiteli (ok) ve lümeninde (okbaşı) pozitif, glomerulus ve distal tubullerde negatif boyanma (KD grubu), C. Glomerulus ve tubuluslarda negatif boyanma (KPZ grubu), D. Proksimal tubul epiteli (oklar) ve lümeninde (okbaşı) pozitif, glomerulus ve distal tubullerde negatif boyanma (KDKPZ grubu), Strepteavidin-biotin peroksidaz.

4. TARTIŞMA

Ağır metaller endüstrileşmeye bağlı olarak çevreye yayılan ve olumsuz etkileri gün geçtikçe artarak ortaya çıkan elementlerdir (Goyer 1991). Endüstriyel ve çevresel kirleticilerden biri olan ve canlılar üzerindeki toksik etkileri bilinen kadmiyum, atmosfere genellikle yaygın endüstriyel kullanımı sonucu yayılır ve özellikle hava, su ve toprağı kirletir. Bitkilerde biriken ağır metaller ise besin zinciri ile insan ve hayvanlara geçerek toksik etkilerini meydana getirir. Topraktaki kadmiyumun esas kaynakları ise su, hava ve sanayi atıklarının gübre olarak kullanılmasıdır (Olsuik ve ark 2001, Karabulut ve ark 2004). Kadmiyumun çevreye yayıldığı başlıca kaynaklar; maden ocakları, rafineriler, sanayi atıkları, fosfatlı gübreler, bazı haşere ilaçları ve motor yağlarıdır (Baldwin ve Marshall 1999).

Kadmiyumla olan zehirlenmelerde, solunum sistemi, dolaşım sistemi, mide ve bağırsaklar, kemik doku, kan yapımı, böbrek, testis, pankreas gibi pek çok organ ve sistem zarar görür (Katsuta ve ark 1994). Kadmiyumun vücuttaki dağılımı; kadmiyumun alınış yolu, dozu ve süresine bağlı olarak değişmektedir (Hughes ve ark 2000, Zalups ve Ahmad 2003).

Kadmiyum toksikasyonlarında semptomatik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (Akman 1976). Bununla birlikte kadmiyum toksikasyonundan korunmak veya toksikasyonu önlemek amacıyla yapılan çalışmalarda; selenyum, vitamin E, vitamin C, likopen, taurin, melatonin, asetilsistein, progesteron, β -karoten, klorpromazin ve glutasyon kullanıldığı bildirilmiştir (Shiraishi ve Waalkes 1996, Lermioğlu ve Bernard 1998, Ognjanovic ve ark 2003, Koyutürk ve ark 2006, Sk ve Bhattacharya 2006, Rencüzoğulları 2006, Aydoğdu ve ark 2007, Xu ve ark 2009).

Kadmiyumun neden olduğu hasarının azaltılması veya engellenmesi ile ilgili olarak ülkemizde klorpromazinin kullanıldığı bir çalışmaya incelenebilen litertürlerde rastlanamamıştır. Sunulan çalışma, kadmiyuma maruz bırakılan ratlarda oluşan patolojik bulguları saptamak ve kadmiyumla eş zamanlı olarak kullanılan klorpromazinin kadmiyumun toksik etkisine karşı muhtemel koruyucu etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Sunulan çalışmada, deneme periyotları sonunda canlı ağırlık değişimleri belirlendi. Çalışmanın hem 7. hem de 21. gün sonunda K ve KPZ gruplarında canlı ağırlık artışı gözlenirken, KD ve KDKPZ gruplarında ise canlı ağırlıkta azalma ($p<0,05$) gözlenmiştir (Çizelge 3.1). Bazı araştırmacılar (Novelli ve ark 2000, Larregle ve ark 2008) kadmiyum uygulanan ratlarla kontrol grubundaki ratlar arasında canlı ağırlık artışları yönünden fark olmadığını bildirmişlerdir. Yamano ve ark (1998) ise, kadmiyum uygulanan ratlarda vücut ağırlıklarında azalma tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da benzer şekilde kadmiyum uygulanan gruplarda canlı ağırlıkta azalma gözlenmiş, kadmiyumla birlikte klorpromazin uygulanmış olmasına rağmen canlı ağırlıkta azalmanın devam ettiği dikkati çekmiştir.

Ratlarda yapılan bir çalışmada (Yamano ve ark 1998) kadmiyum uygulanmasına bağlı olarak eritrositlerin aşırı miktarda yıkımı sonucu total eritrosit sayısının ve hemoglobin miktarının azaldığı kaydedilmiştir. Ognjanovic ve ark (2003), ratlarda kadmiyum uygulaması sonucunda eritrosit sayısında, hematokrit değerinde ve hemoglobin konsantrasyonunda önemli düşüşler gözlediklerini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada, eritrosit sayısı 7. gün sonunda sadece K grubunda referans aralığında olup, diğer gruplarda ise referans aralığından düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark önemsizdi ($p>0,05$) (Çizelge 3.2). Deneme periyodunun 21. günü sonunda eritrosit sayısının KD ve KDKPZ gruplarında referans aralığından düşük olduğu ve K grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak farkın önemli olduğu dikkati çekti ($p<0,05$). Hemoglobin değerlerinin hem 7, hem de 21 günlük deneme periyotları sonunda K ve KPZ gruplarında referans aralığında olduğu, KD ve KDKPZ gruplarında ise referans aralığından düşük olduğu gözlenmesine rağmen tüm gruplarda ve deneme periyotlarına istatistiksel olarak farkın önemsiz ($p>0,05$) olduğu gözlendi (Çizelge 3.2). Hematokrit değerlerinin ise 7. gün sonunda KD ve KDKPZ gruplarında, referans değerlerinden düşük olduğu ve yapılan istatistiksel değerlendirmelerde ise sadece K ile KD grubu arasında farkın önemli ($p<0,05$) olduğu belirlendi (Çizelge 3.2). Hematokrit değerlerinin 21 günlük deneme periyodu sonuçlarına bakıldığında, 7. güne ait değerlere benzer olduğu gözlenmiş, fakat istatistiksel değerlendirmelerde K grubu ile KD ve KDKPZ grupları arasında farkın önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir (Çizelge 3.2).

Horiguchi (2007), kadmiyumun neden olduğu aneminin hemolitik, demir eksikliği ve böbrek kaynaklı olmak üzere üç farklı mekanizmayla olduğunu bildirmiştir. El-Demerdash ve ark (2004), kadmiyumun serumda hemoglobin ve eritrosit miktarını azalttığını bildirmişler, Marjorie ve ark (1998) ise kadmiyum toksikasyonlarında şekillenen aneminin sebebinin, kadmiyumun demir metabolizması ve absorpsiyonu üzerinde inhibitör etkisinden kaynaklandığını ne sürmüşler, kadmiyumun demirin alımı ve taşınması işleminde rol oynayan ferritine bağlanması sonucu, demirin vücutta az miktarda depolandığını ne sürerek vücutta bulunan yüksek kadmiyumun aksine, düşük demir miktarının serum hemoglobin ve hematokrit değerlerini azalttığını kaydetmişlerdir. Goyer (1991), kadmiyum ile demir arasında çinkoya benzer şekilde kompetitif inhibisyon bulunduğunu, kan hemoglobin düzeyi ile karaciğer ve böbrek demir içeriklerinin azalmasına yol açan bu inhibisyon durumunun, bütün kronik kadmiyum zehirlenmelerinde sabit bir bulgu olarak karşılaşılan anemiye yol açtığını ne sürmüştür. Bazı araştırıcılar ise (Waner ve ark 1993, Sakata ve ark 1998) kronik kadmiyum maruziyeti sonucu demir depolarında azalma ve kemik iliğinde hipoplazi saptandığını ifade etmişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde kadmiyum uygulaması sonucunda hematokrit değerlerde düşüşler meydana gelmesi, aynı zamanda klorpromazin uygulamasının kadmiyumun neden olduğu eritrosit yıkımını engelleyemediğine işaret etmektedir.

Karaciğer ve böbrek, sistemik kadmiyumun elimine edilmesinde önemli iki organdır. Bundan dolayı kadmiyumun her iki organda da yüksek miktarda birikebilme yeteneğine sahip olduğu belirtilmiştir (Zalups ve Ahmad 2003). Kadmiyumun nefrotoksik etkisi iyi bilinmektedir. Memeli böbreğinin proksimal tubulu, kronik kadmiyum toksisitesinin ana hedefidir. Renal hasarın, böbrek korteksinde kadmiyum konsantrasyonunun ağır metal bağlayıcı proteinlerin kapasitelerine ulaştığı ya da aştığı durumda ortaya çıktığına inanılmaktadır (Klaassen ve Liu 1997). Kadmiyumun sebep olduğu nefrotoksisiteden, karaciğerden sentezlenip dolaşıma geçen ve böbrek tubul hücreleri tarafından alınan kadmiyum-MT kompleksi sorumlu tutulmaktadır. Kadmiyum nefropatisi; poliüri, aminoasitri, glikozüri, proteinüri, kalsiri ve fosfatüri ile karakterizedir (Thevenod ve Friedmann 1999). Sunulan çalışmada, kadmiyum ve klorpromazin uygulamaları sonucunda böbrek ağırlıklarında oluşabilecek değişiklikleri tespit etmek amacıyla rölatif böbrek ağırlıkları belirlendi, ancak hem 7. gün hem de 21. gün sonunda gruplar arasında

istatistiksel olarak farkın önemsiz ($p>0,05$) olduğu dikkati çekti (Çizelge 3.1). Bununla birlikte KPZ ve KDKPZ gruplarında 21. gün sonunda 7. güne göre rölatif böbrek ağırlıklarının azaldığı ve istatistiksel olarak bu farkın önemli ($p<0,05$) olduğu belirlendi (Çizelge 3.1). Kadmiyumun ratlara intravenöz 2 ve 3 mg/kg dozda uygulanmasından 14 gün sonra yapılan nekropside, böbreklerde büyüme şekillendiği (Katsuta ve ark 1993), 5 mg/kg oral (El-Demerdash ve ark 2004) ve 0,5-1 ve 2 mg/kg deri altı (Yamano ve ark 1998) verilmesinden 4 hafta sonra yapılan nekropsilerde böbrek, dalak ve karaciğer ağırlıklarının arttığı bildirilmiştir.

Yılmaz ve ark (1999) tarafından farelere kadmiyumun içme suyuyla verilmesinden (2,5 ve 5 mg/kg) 6 hafta sonra yapılan nekropside, böbrek korteksinde hiperemiyle birlikte açık renkli alanlar gözlendiğini ifade edilmiş, bu çalışmada ise gruplarda böbreklerde makroskopik bir değişikliğe rastlanmamıştır.

Bazı araştırmacılar tarafından (Roels ve ark 1993, Lanning ve ark 2002) kadmiyuma tek sefer bile maruz kalmanın böbrek hasarına yol açtığı, karaciğerde şekillenen MT bileşiğinin böbrekte proksimal tubuller aracılığı ile geri emilerek hasara yol açtığı öne sürülürken, bazı araştırmacılar da (Lermioğlu ve Bernard 1998, Xu ve ark 2009) kadmiyumun uzun süre alınması sonucunda böbreklerde hasarın oluşabileceğini ifade etmişlerdir. Kadmiyumun böbrekte MT'e bağlanıp biriktiği, belli bir eşik değerini aştıktan sonra böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Thevenod 2003). Goyer (1989), renal tubuler disfonksiyon ve kronik intersitisyel fibrozisin, böbrek korteksinde kadmiyum konsantrasyonunun 200 µg/g kritik seviyesini aştığı zaman ortaya çıktığını bildirmiş, Imbus ve ark (1993) ise kadmiyum konsantrasyonunun böbrek korteksinde 250 ppm'e ulaştığında böbrekte fonksiyon bozuklukları şekillendiğini ve idrardaki kadmiyum düzeyinin, vücutta biriken kadmiyumun en iyi göstergesi olduğunu ileri sürmüştür.

Sunulan çalışma, böbrek hasarının göstergelerinden biri olan kan üre nitrojen değerleri açısından değerlendirildiğinde, ölçülen değerlerin genellikle referans aralıklarda olduğu dikkati çekmiş, 7. gün sonunda K ve KDKPZ gruplarında, 21. gün sonunda ise KD ve KPZ gruplarında referans değerlerden biraz yüksek olduğu gözlenmiştir (Çizelge 3.3). Kreatinin değerlerinin ise gruplar arasında bazı farklılıklar olmasına rağmen, tüm gruplarda her iki deneme periyodunda da referans aralıklarda olduğu dikkati çekmiştir (Çizelge 3.3). Araştırmacılar tarafından

kadmiyumun neden olduğu böbrek lezyonlarının, kadmiyumun haftada 5 kez ve 6 hafta (Xu ve ark 2009) ile 8 hafta (Lermioğlu ve Bernard 1998) boyunca uygulama sonucunda olduğu ifade edilmiştir. Moshtagie ve ark (1991) ise serum üre ve kreatinin değerlerindeki yükselmenin doza bağlı olarak farklılık gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Tanimoto ve ark (1999), haftada 6 kez ve 6 hafta boyunca kadmiyum klorür (0.6 mg/kg/gün) verilen ratlarda, böbreklerdeki histopatolojik değişikliklerin 4. haftadan itibaren şekillendiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise üre ve kreatinin değerlerinde önemli bir değişikliğin gözlenmemesi, kadmiyumun tek doz olarak uygulanmasının yanı sıra çalışmanın 7 ve 21 günlük deneme süresini kapsamamasından kaynaklanmış olabileceği ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalarda kadmiyum maruziyetinin, böbreklerde proksimal konvolut tubul epitellerinde dejenerasyon, nekroz ve nefrokalsinozise sebep olduğu belirtilmiştir (Templeton 1990). Kadmiyumun önemli nefrotoksik etkilerinden biri de tubuler hücre nekrozu ve yangı sonucu intersitisyel fibrozise yol açmasıdır (Wang ve ark 1993). Sunulan çalışmada, histopatolojik incelemelerde KD ve KDKPZ gruplarındaki ratların tümünde proksimal tubullerde dejenerasyona, bazı ratlarda ise nekroz ile birlikte medullada mineralizasyona rastlanmıştır (izelge 3.6). Böbreklerde gözlenen histopatolojik değişikliklerin çok belirgin olmadığı dikkati çekmiş, bu bulgular bazı araştırmacılar tarafından (Lermioğlu ve Bernard 1998, Xu ve ark 2009) ne sürülen, böbrek lezyonlarının kadmiyumun uzun süre ve tekrarlayan dozlarda alınması sonucunda oluşabileceği fikri ile paralellik göstermektedir. Bu çalışmada yine kadmiyum uygulanan gruplarda üre ve kreatinin değerlerinde önemli bir değişikliğin gözlenmemesi böbrek lezyonlarının tam olarak şekillenmediğinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Kadmiyum verilmeden önce klorpromazin uygulamasının yapıldığı durumlarda kadmiyuma bağlı böbrek hasarının önlenebildiği (Tang ve ark 1999, Xu ve ark 2009), fakat kadmiyumdan sonra klorpromazin uygulamasının böbrek hasarını önleyemediği bildirilmiştir (Lermioğlu ve Bernard 1998). Sunulan çalışmada, kadmiyum ve klorpromazin eş zamanlı olarak verilmiş ve böbrek hasarının tam olarak şekillenmediği gözlendiğinden, kadmiyum ve klorpromazinin eş zamanlı verilmesinin kadmiyumun neden olduğu böbrek hasarını engelleyip engelleyemediği konusunda bir sonuca varılamamıştır.

Danielson ve ark (1982) ratlarda kadmiyum uygulaması sonucunda organlardaki MT dağılımının belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, böbreklerde proksimal tubul epitellerinde, bazen de lümenlerinde, Henle ve toplayıcı kanal epitellerinde MT için pozitif reaksiyon tespit ettiklerini, glomerulus, Bowman kapsülü, kapillarlar ve tubuller arası bağ dokuda ise negatif sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Özcan ve ark (2004), tavşanlarda yaptıkları benzer bir çalışmada, proksimal tubul epitellerinde diffuz ve orta derecede, distal tubul ve toplayıcı kanal epitellerinde zayıf boyanma veya negatif reaksiyon saptadıklarını, ayrıca Bowman kapsülü, Henle kulpu ve toplayıcı kanal lümenlerinde de pozitif reaksiyon belirlediklerini bildirmişlerdir. Shiraishi ve ark (1994b), tek başına kadmiyum uygulaması sonucu karaciğer ve böbrek MT miktarının arttığını, klorpromazinin ise sadece karaciğer MT miktarını arttırdığını kaydetmişlerdir. Sunulan çalışmada ise, K ve KPZ gruplarında böbreklerde MT için pozitif boyanma saptanamazken, KD ve KDKPZ gruplarında her iki deneme periyodunda Bowman boşluğu, proksimal tubul epiteli ve lümeni ile toplayıcı kanal epiteli ve lümeninde pozitif boyanmalar tespit edilmiş, distal tubul epiteli ve lümeni ile korteks intersitisyumunda pozitif boyanma saptanamamıştır (Çizelge 3.7).

Kadmiyumun sülfidril grubu ile tiyol grubu içeren dokulara gösterdiği ilgiden dolayı, kadmiyum toksikasyonu en çok karaciğer ve böbreği etkilemektedir (Heath 1995, Akahori ve ark 1999, Hughes ve ark 2000). Yapılan incelemeler sonucunda kadmiyumun, karaciğerdeki hücreler arası iletişimi sağlayan ve hücrelerin organizasyonunun devamını sağlayan gap junction'ı inhibe ettiği ve bunun sonucunda karaciğerde hücresel dengeyi bozarak hücrelerde apoptozis, nekroz ve proliferasyona neden olduğu bildirilmiştir (Jeong ve ark 2000). Ratlarda kadmiyum uygulaması sonucu karaciğer ağırlığının arttığı bildirilmiştir (Yamano ve ark 1998, El-Demerdash ve ark 2004), yapılan bir çalışmada ise (Sk ve Bhattacharya 2006) farelere iki farklı dozda (1 ve 2 mg/kg) kadmiyum klorür uygulandığı ve 20 gün sonra doz artışına bağlı olarak karaciğer ağırlığının da arttığı, benzer şekilde rölatif karaciğer ağırlık artışının kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli olduğu ($p < 0.05$) bildirilmiştir. Literatürdeki verileri destekler nitelikte, sunulan çalışmada ise rölatif karaciğer ağırlıklarının 7. gün sonunda tüm gruplarda birbirine yakın değerlerde olduğu ve gruplar arasında farkın istatistiksel olarak önemsiz ($p > 0.05$) olduğu dikkati çekmiş, fakat 21. gün sonunda rölatif karaciğer ağırlığının KD ile KDKPZ

gruplarında arttığı ve K grubu ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.1). Servi ve ark (2000), kadmiyum uygulanan tavşanlarda karaciğerlerin büyüdüğünü, kenarlarının kütleştiğini ve şişkin bir görünümde olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da, makroskobik incelemelerde 7. gün sonunda, sadece KPZ grubundaki bir ratın karaciğerinin solgun renkte olduğu, 21. gün sonunda ise KD grubundan 3, KDKPZ grubundan da 2 ratın karaciğerlerinin solgun renkte olduğu dikkati çekmiştir.

Sunulan çalışmada mikroskobik incelemelerde hepatositlerde dejenerasyon ve nekroz K ile KPZ gruplarında gözlenmezken, KD ve KDKPZ gruplarında belirlenmiştir. Bununla birlikte karaciğerin zedelenmeye karşı gösterdiği reaksiyonlardan biri olan (Stalker ve Hayes 2007, Haschek ve ark 2010) safra kanalı proliferasyonuna ise K grubu hariç diğer 3 grupta da rastlanmış, her üç grupta da 21 günlük periyotta lezyonun daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Öztürk ve ark (1999), tavşanlarda kadmiyum toksikasyonu sonucu karaciğerde safra kanalı proliferasyonuna 21. günden itibaren rastladıklarını, bu değişikliğin 28, 35 ve 42. günlerde daha belirgin bir hale geldiğini bildirmişlerdir. Mikroskopik incelemelerde portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonlarına ise KD ve KPZ gruplarının 7 günlük periyotları hariç tüm gruplarda rastlanmıştır (Çizelge 3.6). Gözlenen bu histopatolojik bulgular kadmiyum uygulaması sonucu diğer araştırmacılar tarafından bildirilen (Katsuta ve ark 1993, Kayama ve ark 1995, El-Ashmawy ve Youssef 1999, Öztürk ve ark 1999, Yılmaz ve ark 1999, Öztürk ve Yılmaz 2000, Servi ve ark 2000, Sk ve Bhattacharya 2006) değişikliklere benzer olduğu gözlenmiş, bazı araştırmacılar tarafından görüldüğü bildirilen bağ doku artışına ise (Heffron ve ark 1980, Öztürk ve ark 1999) çalışmada rastlanamamıştır. Bununla birlikte sadece klorpromazin uygulanan grupta safra kanalı proliferasyonunun gözlenmesi, klorpromazinin karaciğer üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmüştür.

Shiraishi ve ark (1994b), tek başına kadmiyum uygulaması sonucu karaciğer ve böbrek MT miktarının arttığını, klorpromazinin ise sadece karaciğer MT miktarını arttırdığını kaydetmişlerdir. Ratlarda kadmiyum uygulaması sonucunda organlardaki MT dağılımının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada (Danielson ve ark 1982), hepatositlerde ve sinuzod içinde MT için pozitif reaksiyon tespit edildiği bildirilmiş, Özcan ve ark (2004) ise tavşanlarda periportal bölgedeki hepatositlerde

daha belirgin olmak üzere tüm hepatositlerde orta derecede, Kupffer hücreleri ve portal alandaki bazı safra kanalı epitellerinde zayıf boyanma saptadıklarını belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada ise kadmiyum uygulanan grupların hem 7 hem de 21 günlük periyotlarında karaciğerde hepatositlerde ve sinuzoidlerde MT için pozitif reaksiyon tespit edilmiştir (Çizelge 3.7).

Yamano ve ark (1998), ratlara 0,5-1 ve 2 mg/kg kadmiyumun deri altı uygulaması sonrasında 4. haftada yapılan nekropside, ratların vücut ağırlıklarının azaldığı, karaciğer, böbrek ve dalak ağırlığının arttığı, serum ALT düzeyinde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Ratlarda yapılan bir çalışmada (El-Ashmawy ve Youssef 1999), kadmiyum klorür (7 mg/kg, deri altı), uygulanmadan önceki 1. ve 2. günlerde klorpromazin (3 mg/kg, i.p.) verildiği belirtilmiş, kadmiyum uygulanan grupta karaciğerde dejenerasyon ve nekroza rastlandığı, serum AST ve ALT miktarlarının arttığı bildirilmiş, klorpromazin uygulanması ile karaciğerde meydana gelen hasarın gerilediği, AST ve ALT düzeylerinin ise azaldığı bildirilmiştir. Klorpromazinin, karaciğerde kadmiyumun toksik etkilerini önlediği ve zararlı etkilerinden koruduğu belirtilmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada (Sk ve Bhattacharya 2006) ise selenyum uygulamasının kadmiyumun neden olduğu karaciğer hasarını azalttığı, artan AST ve ALT düzeylerinin de normal değerlere düştüğü bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada ise AST, ALT, ALP ve GGT değerlerinde; AST ve ALP düzeylerinin referans değerler arasında olduğu, tüm gruplarda her iki alt deneme periyodunda da sonuçlar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz olduğu ($p>0,05$) dikkati çekmiştir. ALT düzeylerinin ise tüm gruplarda 7 ve 21 günlük deneme periyotları sonunda referans değerleri arasında olmasına rağmen, 21 günlük periyotta K ve KPZ grupları arasında farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu gözlenmiştir. GGT düzeyleri dikkate alındığında, her iki deneme periyodunda da KDKPZ grubunda değerlerin yüksek olmasına rağmen, 21 günlük periyotta gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemsiz ($p>0,05$), 7 günlük periyotta ise KD ve KDKPZ grupları arasındaki farkın ise önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir (Çizelge 3.3). Histopatolojik incelemelerde kadmiyum uygulanan gruplarda, karaciğerde saptanan değişikliklerin yaygın ve belirgin olmaması nedeniyle serum AST, ALT ve ALP değerlerinde yükselme olmadığı düşünülmüş ve

karaciğer hasarında yükselmesi beklenen bu değerlerin tüm gruplarda referans aralıkta olduğu görülmüştür.

El-Demerdash ve ark (2004), ratlara oral olarak kadmiyum (5 mg/kg) uygulandıktan bir ay sonra yapılan nekropside böbrek, dalak ve karaciğer ağırlıklarının arttığını bildirmişler, kan örneklerinde ise hemoglobin, eritrosit, serum total protein ile albumin miktarında azalma görülmesine rağmen glikoz, bilirubin, kreatinin, üre ve serum AST ile ALT düzeylerinde artışlar tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Serumda bulunan proteinlerin kadmiyuma bağlanması sonucu azaldığını, kadmiyum maruziyetine bağlı olarak insülin ve glukagon enzimlerinin aktivitelerinin bozulması veya glikoz kullanımının azalmasına bağlı olarak serum glikoz miktarının arttığını kaydetmişlerdir. Bilirubinün oluşan hasara bağlı olarak karaciğer tarafından alımının azalması, konjugasyon veya artan hemolize bağlı olarak da serum bilirubin miktarının arttığını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada total protein ve albumin değerlerinin, genellikle referans değerler arasında değiştiği gözlenmiş, 7. gün sonunda KDKPZ grubunda ölçülen total protein değerinin düşük olduğu ve K ile KPZ grubundaki değerlerden istatistiksel olarak farkın önemli olduğu ($p<0,05$) dikkati çekmiştir. Denemenin 21 günlük periyodunda ise total protein değerinin KD grubunda düşük olduğu, KPZ grubuyla farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu gözlenmiştir. Albumin değerlerinin 7. gün sonunda KDKPZ grubunda, referans değerlerinden düşük olduğu ve diğer üç grupta ölçülen değerlerden istatistiksel olarak farkın önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir. Tüm gruplarda 21. gün sonunda ölçülen albumin değerleri arasında istatistiksel olarak farkın önemsiz ($p>0,05$) olduğu gözlenmiştir. Kadmiyumun total protein ve albumin düzeylerinde çok önemli değişimlere neden olmadığı görülmüş, protein metabolizmasında meydana gelen bu değişimler üzerine klorpromazinin koruyucu etkisinin olmadığı değerlendirilmiştir. Benzer şekilde, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinin de referans değerler arasında olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 3.3). Elde edilen bu bulguların, kadmiyum uygulamasına bağlı olarak serum bilirubin miktarının arttığını bildiren araştırmacıların (El-Demerdash ve ark 2004) bulgularından farklı olduğu dikkati çekmiş, bu farklılığın ise sunulan çalışmada karaciğer hasarının yaygın ve belirgin olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Karaciğer hastalıklarında lipit metabolizmasında değişiklikler olduğu, ama bu değişimlerin mutlaka karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlanmaması gerektiği ifade edilmiştir. Karaciğerin, kolesterolü safra asitleri formunda vücuttan uzaklaştırılmasında rol oynadığı ifade edilmektedir. HDL kolesterolün karaciğer ve ince bağırsaklardan sentezlenip, kana salındığı ve ekstrahepatik dokulardan kolesterolü uzaklaştırdığı kaydedilmiştir (Turgut 2000). Yapılan bir çalışmada, ratlara 15 gün boyunca içme suyu ile kadmiyum klorür (100 mg/L) verildiği, kan örnekleri alındıktan sonra nekropsileri yapılan ratlarda, vücut ağırlık artışında kontrol grubuyla bir farkın belirlenmediği, kadmiyumun karaciğere verdiği hasara bağlı olarak serum kolesterol, HDL kolesterol, LDH konsantrasyonları ile ALT aktivitelerinde belirgin bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Novelli ve ark 2000). Sunulan çalışmada kolesterol ve trigliserit düzeylerinin, grupların tümünde ve her iki deneme periyodunda referans değerler arasında olduğu, fakat 21 günlük periyot sonunda K ve KPZ gruplarındaki kolesterol düzeylerinin, KD ve KDKPZ gruplarındaki değerlerden düşük olduğu, bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p<0,05$) dikkati çekmiştir (Çizelge 3.3). Kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki bu değişimlerin referans değerler arasında olması nedeniyle, kadmiyum uygulamasının lipit metabolizmasında önemli bir değişiklik oluşturmadığı kanısına varılmıştır.

Kadmiyumun pankreasa etkileri üzerine yapılan bir çalışmada (Gökalp ve ark 2005), ratlara 15 ppm kadmiyum bir ay boyunca oral olarak verilmiş, yapılan incelemelerde pankreasta hafif konjesyon, kanama odakları, lenfositik hücre infiltrasyonu ile interlobüler bağ doku artışı ile birlikte, amilaz ve lipaz aktivitelerinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Lipaz enzim aktivitesinin artmasının, pankreastaki hasarın bir göstergesi olduğu ifade edilmiş, amilaz enziminin pankreasa spesifik bir enzim olmadığı için lipaz enzimi kadar dikkate alınmadığı vurgulanmıştır. Lipaz enziminin karaciğer ve böbrek hastalıkları ile malign tümörlerde artış gösteren pankreas kaynaklı bir enzim olduğu, amilazın ise tükürük bezlerinden de salgılanabilen bir enzim olduğu belirtilmiştir. Pankreas hasarını göstermede serum lipaz aktivitesinin normalin iki katından fazla yükselmesi, tanıda önemli bir kriter olmakla birlikte, amilaz aktivitesindeki artışın kesin tanı için bir kriter olmadığı bildirilmiştir. Pankreasta kadmiyumun neden olduğu değişikliklerin, lipit peroksidasyonundaki artışa bağlı olarak meydana gelebileceği

ifade edilmektedir. Kadmiyumun farklı dokularda, lipit peroksidasyonunu arttırarak çeşitli patolojik değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir (Gökalp ve ark 2005, Turgut 2000). Yapılan başka bir çalışmada (Shimada ve ark 2000) ratlara 1 mg/kg kadmiyum verildikten sonra 1. ve 5. günlerde nekropsi yapılmış, serumda ALT ve üre değerleri ile pankreasta amilaz ve lipaz enzimlerinde değişiklik gözlenmediği, 1 mg/kg dozundaki kadmiyumun karaciğer, böbrek ve pankreasta akut toksik etkiye yol açmadığı ifade edilmiştir. Bununla birlikte 1. gün sonunda tripsin ve kemotripsin aktivitelerinde (sırasıyla %32 ve %63 oranında) düşüşler olduğu, fakat 5. gün sonunda bu enzim aktivitelerinin normal düzeylerde olduğu bildirilmiştir. Uygulanan 1 mg/kg dozundaki kadmiyumun gerek plazma, gerekse pankreas amilaz ve lipaz düzeylerinde değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir.

Sunulan çalışmada 7 günlük periyotta serum amilaz düzeylerinin sadece KPZ grubunda referans değerinden yüksek olduğu, KD ve KDKPZ gruplarındaki değerlerden farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu gözlenmiştir. Denemenin 21 günlük periyodunda amilaz düzeyleri K grubunda referans değerlere yakinken, KD ve KPZ gruplarında referans değerlerden yüksek, KDKPZ grubunda ise düşük olduğu görülmüş, KPZ ve KDKPZ değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir. KD grubunda 21. günde ölçülen amilaz düzeylerinin 7. gündeki değerlerden yüksek olduğu ve istatistiksel olarak farkın önemli olduğu ($p<0,05$) gözlenmiştir (Çizelge 3.3). Lipaz düzeylerinin ise referans değerler arasında olduğu görülmüş, fakat referans değerlerin, incelenebilen çalışmalarda oldukça farklı olması (14-480 U/L) nedeniyle kontrol grubuyla kıyaslamalar yapıldığında, serum lipaz düzeylerinin 7. gün sonunda KD ve KDKPZ gruplarında K ve KPZ gruplarından düşük olduğu ve değerler arasında farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu görülmüştür. Çalışmada 21 günlük deneme periyodu sonunda ise KPZ grubuna ait lipaz düzeylerinin K, KD ve KDKPZ gruplarından yüksek olduğu ve sonuçlar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir. Bununla birlikte KD, KPZ ve KDKPZ gruplarında 21. güne ait lipaz düzeylerinin, 7. güne ait değerlerden yüksek olduğu ($p<0,05$) gözlenmiştir (Çizelge 3.3). Gökalp ve ark (2005), ratlara kadmiyumun verilmesiyle amilaz ile lipaz aktivitelerinin belirgin olarak arttığını bildirmişler, lipaz enzim aktivitesinin artmasının kadmiyumun pankreasa verdiği zararın bir göstergesi olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada ise kadmiyum uygulanan gruplarda (KD ve

KDKPZ) serum lipaz düzeylerinin, K ve KPZ gruplarından düşük olduğu dikkati çekmiştir. Serum amilaz düzeylerinde de benzer değişiklikler gözlenmiş olup, sadece KD grubunda 21 . günde K grubundan biraz yüksek olmasına rağmen, farkın önemsiz ($p>0,05$) olduğu dikkati çekmiştir.

Mevcut araştırmada, ratların tümünde pankreasta makroskobik bir değişikliğe rastlanamazken, histopatolojik incelemelerde de K, KD ve KPZ gruplarında herhangi bir lezyon gözlenememiş, fakat KDKPZ grubunda 7 günlük periyotta 4 ratta ekzokrin hücrelerde nekroza ve 21 günlük periyotta ise bir ratta mononükleer hücre infiltrasyonuna rastlanmıştır. Makroskobik ve mikroskobik bulgular ile pankreas hasarına ait serum biyokimyasal değerlerde önemli değişikliklerin gözlenmemesi nedeniyle, çalışmada uygulanan kadmiyumun pankreas üzerine belirgin bir toksik etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.

Kadmiyumun canlılar üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, diğer organ ve sistemlerdeki hasarın yanı sıra merkezi sinir sisteminin de etkilendiği bildirilmiştir. Yılmaz ve ark (1999), farelere 2,5 mg/kg ile 5 mg/kg kadmiyumun altı hafta boyunca oral verilmesi sonucu beyinde, substansiya grizeada nöronal dejenerasyon ile nekroz şekillendiğini bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada (Öztürk ve ark 1999), tavşanlara 6 hafta boyunca her gün kadmiyum (2 mg/kg, deri altı) uygulandığı ve histopatolojik incelemelerde beyin korteksinde perivasküler ve perinöronal ödem, nöron dejenerasyonu ve nekroz belirlendiği ifade edilmiştir. Öztürk ve Yılmaz (2000), dişi farelere gebelik öncesi, gebelik dönemi ve yavruların süt emme döneminde, yaklaşık 60 gün boyunca içme suları ile kadmiyum (2,5 mg/kg ve 5 mg/kg) verildiğini, doğan yavruların bir kısmına hemen, diğer bir kısmına ise 18-20 gün kadar süt emdikten sonra nekropsi yapıldığını bildirmişlerdir. Makroskobik olarak herhangi bir lezyona rastlamadıklarını, mikroskobik incelemelerde 2,5 mg/kg kadmiyum alan farelerden elde edilen yavru farelerde; karaciğerde dejenerasyon ve nekroz, 5 mg/kg kadmiyuma maruz kalan diğer gruptaki yavru farelerde ise bu bulguya ilaveten megalositozis gözleendiği ve her iki grupta da beyinde nöronal dejenerasyona rastladıklarını bildirmişlerdir. Süt emme dönemini tamamlayanlarda ise tüm bu bulgulara ilaveten, böbreklerde hiperemi ve tubul epitellerinde dejenerasyona rastlandığı ifade edilmiştir. Sunulan çalışmada, kadmiyum verilen gruptaki (KD ve KDKPZ) ratlarda beyin ve beyincikte

nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, gliyozis ve kanama odaklarına rastlanmıştır. K ve KPZ gruplarındaki bazı ratlarda ise perivasküler kanamalar dikkati çekmiştir. KD ve KDKPZ gruplarındaki ratlarda gözlenen histopatolojik değişikliklerin, diğer araştırmacıların (Öztürk ve ark 1999, Yılmaz ve ark 1999) bildirdiklerine benzer olduğu görülmüş, fakat bu değişikliklerin şiddetli ve yaygın olmadığı dikkati çekmiştir.

Kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda, dalakta büyüme gözlendiği ve dalak ağırlığının arttığı bildirilmiştir (Hamada ve ark 1998, Yamano ve ark 1998, El-Demerdash ve ark 2004). Kronik kadmiyum toksikasyonu sonucu histopatolojik incelemelerde, dalakta kırmızı pulpanın genişlediği, periarteriyel lenfatik sahalarda demir ve lipit yüklü histiyositlerin kümelenildiği, fibröz doku proliferasyonu ve lenf foliküllerinde hiperplazi görüldüğü bildirilmiştir (Hamada ve ark 1998, Yamano ve ark 1998). Sunulan çalışmada, tüm gruplarda dalakta makroskobik bir değişiklik ve büyüme gözlenememiş, mikroskobik incelemelerde ise hemosiderin yüklü makrofaj ve megakaryositlerin, kadmiyum uygulanan gruplarda (KD ve KDKPZ) daha belirgin olduğu dikkati çekmiş (Çizelge 3.6), bu değişikliklerin kadmiyumun neden olduğu eritrosit yıkımına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Kadmiyumun, kalpte metabolik ve yapısal bozuklukların yanı sıra hipertansiyon oluşumunda da etkili olduğu (Tomera ve ark 1991), kardiyomiyositlerde mitokondri hasarı oluşturarak hücre solunum ve enerji metabolizmasında bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (Skowerski ve ark 2000). Yapılan bir araştırmada hipertansif ve koroner kalp hastası olan kişilerin serum, saç ve tırnak kadmiyum içeriği, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve sonuçta hasta kişilerde kadmiyum içeriğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Tang ve ark 2003). Kadmiyumun kalpte birikme oranının, karaciğer ve böbrekle kıyaslandığında oldukça düşük olduğu kaydedilmiştir (Tomera ve ark 1991). Kadmiyumun ratlarda hipertansiyon ve kardiyotoksisiteye neden olduğu bildirilmiş (Koop ve ark 1982), kadmiyum okside maruz kalan işçilerde, kardiyovasküler sistem hastalıklarının görülme sıklığının 4 kat arttığı rapor edilmiştir (Vorobieva ve Ereemeeva 1980). Ratlara yapılan bir çalışmada (Novelli ve ark 2000), 15 gün boyunca içme suyu ile kadmiyum klorür (100 mg/L) verildiği ve canlı ağırlık artışının kontrol grubuyla kıyaslandığında, fark gözlenmediği bildirilmiş, serum kolesterol, HDL kolesterol,

LDH konsantrasyonları ile ALT aktivitelerinde belirgin bir artış gözlemlendiği ifade edilmiştir. Kolesterolün kalp hasarı riski için bir faktör olduğu ve yapılan ölçümlere göre, kalp kasında total protein oranlarında herhangi bir değişiklik belirlenmediği ve kadmiyum uygulamasının kalp kasındaki glikojen miktarını ve glikoz alımını azalttığı, total lipit miktarını da arttırdığı belirtilmiştir. Sunulan çalışmada, kalp kasında hiyalin dejenerasyonuna tüm gruplarda rastlanmasına rağmen, kadmiyum uygulanan gruplarda (KD ve KDKPZ) lezyonun daha belirgin olduğu görülmüş, saptanan diğer histopatolojik değişikliklerin ise önemli bir özellik taşıması ve kadmiyum uygulanan diğer çalışmalarda da kalp lezyonlarıyla ilgili ayrıntılı bir değerlendirme bulunmadığı için değerlendirme yapılamamıştır.

Kadmiyumun birçok hayvan türünde, özellikle testis üzerinde toksik etkileri uzun süredir bilinmektedir (Niewenhuis ve Fende 1978) ve kadmiyumun akut toksik etkilerine karşı kemirgenlerdeki en hassas organın testis olduğu bildirilmiştir (Shiraishi ve Waalkes 1996). Kadmiyumun kemirgen testislerinde oluşturduğu hasarın mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, olası iki mekanizmadan bahsedilmektedir. Bunlardan ilki, gametogenez için gerekli olan metalloenzimlerden olan ve çinko gerektiren enzimlerdeki çinko ile kadmiyumun yarışması ve çinko eksikliğinde kadmiyumun bu enzimlere bağlanarak hasar oluşturmasıdır. İkincisi ise, kadmiyumun testiste primer olarak zarar verdiği yerin kan damarları olduğu, kadmiyumun akut ve kronik etkisiyle testislerde kısa süreli olarak kimyasal bir ligasyon şekillendiği ve iskeminin görülen ilk bulgu olduğu ifade edilmektedir. Kadmiyumun, öncelikle vasküler endotel hücrelerine ve hücreler arası bağlantı noktalarına zarar vererek hemoraji, ödem ve nekroza neden olduğu, zamanla atrofi, fibrozis ve mineralizasyon gibi lezyonlara yol açtığı belirtilmiştir. Kadmiyumun testisteki etkisinin intersitisyel alan ile sınırlı olduğu, seminifer tubullerdeki lezyonların ise sekonder olarak şekillendiği belirtilmektedir (Shiraishi ve Waalkes 1996). Önceleri kadmiyumun ana hedefinin Leydig hücreleri olduğu sanılıyordu, ancak yapılan araştırmalar Sertoli hücrelerinin, kadmiyuma karşı daha hassas olduğunu göstermiştir. Kadmiyumun, Sertoli hücreleri arasındaki bağlantıları ve kan-testis bariyerini bozduğu, buna bağlı olarak geçirgenliğin de bozulduğu belirtilmiş, Sertoli hücreleri arasında bulunan bağlantıların, gelişmekte olan germinal hücreleri, intertubuler bağ dokusunda bulunan maddelerin zararlı etkilerinden

koruduğu, testosteronun da Sertoli hücrelerini kadmiyumun zararlı etkilerinden koruduğu bildirilmiştir (Chung ve Cheng 2001).

Kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda testis ve epididimis ağırlıklarının azaldığı (Gupta ve ark 1967, Saksena ve ark 1997, El-Demerdash ve ark 2004) soluk sarı renkli olduğu ve ilerleyen olgularda testislerin ve epididimislerin sert ve büzüşmüş (Gupta ve ark 1967, Niewenhuis 1980) yapı ve görünümde olduğu bildirilmiştir. Sunulan çalışmada, kadmiyum uygulanan gruplarda testis ağırlıklarının azaldığı ve rölatif testis ağırlıklarının kıyaslanması sonucunda hem 7. gün hem de 21. gün sonunda K ve KPZ gruplarıyla, KD ve KDKPZ grupları arasında farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir. Bununla birlikte 21. gün sonunda kadmiyum uygulanan gruplarda rölatif testis ağırlıklarının 7. güne göre daha da düştüğü ve KD, KPZ ve KDKPZ gruplarında 7. ve 21. gün sonuçları arasında farkın önemli ($p<0,05$) olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1).

Bu çalışmada, makroskopik incelemelerde kadmiyum uygulanan gruplarda (KD ve KDKPZ) 7. gün sonunda, testislerde küçülmenin belirgin ve renginin sarımsı olduğu, 21. gün sonunda ise küçülmeye birlikte sert kıvamda, alacalı bir görünümde ve sarımsı renkte olduğu ve kesit yüzlerinin kuru olduğu dikkati çekti. Klorpromazin uygulamasının testislerde makroskopik bir değişikliğe neden olmadığı görülmüş, kadmiyumla birlikte verilmesinin ise kadmiyumun neden olduğu bozuklukları engelleyemediği belirlenmiştir.

Aoki ve Hoffer (1978), kadmiyum verilen ratların testislerinde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) şekillendiğini belirtmişler, kadmiyumun verilmesiyle testislerde damar endotel hasarı şekillendiğini ve buna bağlı olarak kapiller permeabilite artışı, ödem, bölgesel eritrosit miktarında ve kan viskozitesinde artış görüldüğü, trombosit agregasyonu sonucu oluşan trombozun sirkülasyonu engellediği ve bunun sonucunda testislerde iskemik lezyonların olduğunu ifade etmişlerdir. Mikrovasküler tıkanıklığın iske miyle sonuçlanmasının sebebinin ratlarda testis arterlerinin end arter özelliğinden kaynaklandığını vurgulamışlardır. Yapılan çalışmalarda, kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak, akut dönemlerde testiste intersitisyel bölgede ödem, hemorajik nekroz, nötrofil granülosit infiltrasyonu, hiperemi, damarlarda dilatasyon ve tromboz ile TSK'larda dejenerasyon ve nekroza rastlandığı, kronik dönemlerde intersitisyel alanda bağ doku artışı, fibrozis ve

lenfosit infiltrasyonu ile TSK'larda nekroz gözleendiği bildirilmiştir (Gupta ve ark 1967, Gunn ve Gould 1970, Gazdzik ve ark 1985, Saygı ve ark 1991, Foley 2001, Lanning ve ark 2002). Sunulan çalışmada, kadmiyumun neden olduğu hasar en belirgin olarak testis ve epididimiste saptanmış olup, KD ve KDKPZ gruplarında 7. gün sonunda TSK'larda germinatif ve Sertoli hücrelerinde yaygın ve şiddetli nekrozla birlikte TSK lümenlerinde nekrotik hücre döküntüleri ve az sayıda spermatozoonlara rastlandı. İntersitisyumda ise yaygın ödem, fibrin iplikleri, karyoreksis ve damarlarda tromboz dikkati çekti. Çalışmada 21. gün sonunda kadmiyum uygulanan her iki grupta da (KD ve KDKPZ) 7. günde gözlenen bulguların yanı sıra intersitisyum ve TSK'larda mineralizasyon, intersitisyumda kanama, mononükleer hücre infiltrasyonu, bağ doku artışı ve bazı trombozlu damarlarda rekanalizasyon gözleendi. Bağ doku artışı, T.albuginea'nın hemen altında ve yakınındaki intertubuler alanlarda belirgindi. Karyoreksise çoğu damar duvarlarında rastlanırken, testisin iç kısmına bakan damar duvarlarında daha belirgin olduğu dikkati çekti (Çizelge 3.6). Damar duvarlarında gözlenen lezyonlarla birlikte, saptanan tromboz ve intersitisyumda ödem ve fibrin ipliklerinin belirgin olması, araştırmacıların (Aoki ve Hoffer 1978, Shiraishi ve Waalkes 1996, El-Ashmawy ve Youssef 1999, Lanning ve ark 2002) kadmiyumun akut ve kronik etkisiyle testislerde damar endotel hasarı şekillendirdiğini ve oluşan trombozun sirkülasyonu engellemesiyle kısa süreli olarak kimyasal bir ligasyon şekillendiği ve bunun sonucunda testislerde iskemi oluşturduğu görüşünü desteklemekte olup, saptanan bu bulguların akut ve kronik kadmiyum toksikasyonunda bildirilenler ile benzerlik gösterdiği dikkati çekmiştir.

Kadmiyumun testislerde oluşturduğu değişikliklerin ve bu değişiklikler üzerine MT'in etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (Çolakoğlu ve ark 2004), oluşan hasarla birlikte TSK çaplarının da ölçüldüğü, kadmiyum ve kadmiyumla birlikte MT verilen gruplarda TSK çaplarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmanın görüldüğü bildirilmiş, ratlarda MT verilmesiyle kadmiyumun oluşturduğu hasarın ortadan kalkmadığı ifade edilmiştir. Sunulan çalışmada da buna uygun olarak her iki deneme periyodunda da kadmiyum uygulanan gruplarda makroskobik incelemelerde testislerin normalden küçük oldukları dikkati çekmiştir. Benzer şekilde KD ve KDKPZ gruplarındaki ratların TSK çaplarının K ve KPZ gruplarından küçük olduğu

belirlenmiş, fakat sadece K ve KDKPZ grupları arasında 7 günlük periyotta istatistiksel olarak ($p<0,05$) fark alınabilmiştir (Çizelge 3.5).

Kadmiyumun sadece spermatogenezisi değil, aynı zamanda testosteron üretimini de inhibe ettiği, kadmiyum uygulaması sonucu Leydig hücrelerinin sayısında azalma ve paralel olarak serum testosteron düzeylerinde düşmenin gözlemlendiği bildirilmiştir (Gunn ve Gould 1970, Niewenhuis 1980, Gazdzik ve ark 1985, Favino ve ark 1996, Saksena ve ark 1997, El-Demerdash ve ark 2004). Kadmiyum uygulaması sonucu düşen testosteron düzeylerinde, sonradan kısmen yükselmelerin görüldüğü bildirilmiş, ortamda bulunmayan Leydig hücrelerinin zamanla görünür hale geldiği de ifade edilmiştir (Saksena ve ark 1997). Bunun Leydig hücrelerinin zamanla fibroblastlardan farklılaşması (Foley 2001) veya T. albugenia'nın katkısıyla rejenere olmasından (Saksena ve ark 1997) ileri geldiği öne sürülmüştür. Sunulan çalışmada, 7. ve 21. günlerde hem KD hem de KDKPZ gruplarında serum testosteron düzeylerinde belirgin düşüşler saptanmış, K ve KPZ gruplarında farkın istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir. Bununla birlikte KD ve KDKPZ gruplarında 21. gün testosteron düzeyleri 7. güne oranla biraz yüksek olmakla birlikte bu değişim önemsizdi ($p>0,05$) (Çizelge 3.4). Histopatolojik incelemelerde de kadmiyum uygulanan gruplarda, testiste intersitisyumda ödem, nekroz ve karyoreksisle birlikte Leydig hücrelerinin gözden silinmesi, serum testosteron düzeylerindeki düşüşlerin olası nedenini açıklamaktadır.

Kadmiyumun neden olduğu hasarı önlemek amacıyla; çinko, vitamin E, β -karoten, selenyum, düşük doz kadmiyum, progesteron, kalmodulin inhibitörleri ve verapamil (Niewenhuis ve Prozialeck 1987, Niewenhuis ve Fende 1978, El-Ashmawy ve Youssef 1999, Yiin ve ark 1999, El-Demerdash ve ark 2004, Shiraishi ve Waalkes 1996) uygulamalarından sözedilmiştir. Testis ve epididimiste kadmiyum uygulaması sonucu oluşan hasarın; selenyum (Niewenhuis ve Fende 1978, Yiin ve ark 1999), trifluoperazin ve W-7 (Niewenhuis ve Prozialeck 1987), çinko ve düşük doz kadmiyum (Shiraishi ve Waalkes 1996), vitamin E ve β -karoten (El-Demerdash ve ark 2004), klorpromazin (El-Ashmawy ve Youssef 1999) verilmesiyle önlenemediği belirtilmiş, fakat klorpromazin sülfoksit, pentobarbital, verapamil (Niewenhuis ve Prozialeck 1987), testosteron, progesteron (Shiraishi ve Waalkes 1996) ve MT (Çolakoğlu ve ark 2004) uygulamasıyla önlenemediği bildirilmiştir.

Kalmodulin inhibitörlerinden olan klorpromazinin, özellikle erkek üreme organları ve karaciğerde kadmiyumun neden olduğu toksik etkileri önlediği ve zararlı etkilerinden koruduğu belirtilmiş ve klorpromazinin bu koruyucu etkisinin kadmiyumdan önce (1 ve 2 gün) uygulanmasıyla sağlanabildiği ifade edilmiştir (El-Ashmawy ve Youssef 1999). Bu çalışmada ise kadmiyum ve klorpromazin eş zamanlı olarak verilmiş, bu şekilde klorpromazin uygulamasının kadmiyumun neden olduğu hasarı önleyici bir etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.

MT'in kadmiyum toksisitesine karşı hücrel savunmada önemli bir antioksidan protein olduğu, kadmiyumun hedef organlarından biri olan karaciğere göre testiste daha fazla oranda MT ekspresyonunun tespit edildiği bildirilmiştir (Koyutürk ve ark 2006). Bazı çalışmalarda MT ekspresyonunun, başlıca Sertoli ve Leydig hücrelerinde belirlenmesine rağmen spermatogenik hücrelerde ve tubuller arasındaki bağ dokuda saptanmadığı (Danielson ve ark 1982) ifade edilmiş, başka çalışmalarda ise fizyolojik şartlarda spermatogenik hücre, spermatozoa ve Sertoli hücrelerinde MT lokalizasyonu bulunduğu, fakat intersitisyel hücrelerde saptanamadığı bildirilmiştir (Nishimura ve ark 1990, Tohyama ve ark 1994). Koyutürk ve ark (2006), fizyolojik şartlarda ve kombine antioksidan uygulanan ratlarda seminifer tubullerde MT ekspresyonuna rağmen intersitisyel hücrelerde gözlenmediğini bildirmişler, sadece kadmiyum uygulananlarda ise intersitisyel hücrelerde MT ekspresyonu saptadıklarını ifade etmişlerdir. Selenyum, vitamin C ve vitamin E'nin birlikte verilmesinin kadmiyum hasarına karşı testiste koruyucu etki gösterdiği öne sürülmüştür. Shiraishi ve Waalkes (1996), klorpromazinin, kadmiyumun testisteki birikimini azalttığı, hepatik MT gen ekspresyonunu arttırdığı, bunun aksine testiküler kadmiyum bağlayan protein oranı veya testiküler MT mRNA ekspresyonunu etkilemediğini belirtmişlerdir. Sunulan çalışmada, K ve KPZ gruplarında testiste MT için pozitif boyanma saptanamazken, KD ve KDKPZ gruplarında her iki deneme periyodunda intersitisyumda ve Leydig hücrelerinde pozitif boyanma tespit edilmiş, yaygın nekroz gözlenen germinatif hücre ve Sertoli hücrelerinde ise pozitif boyanma saptanamamıştır (Çizelge 3.7).

Kadmiyumun testiste neden olduğu patolojik değişikliklerle birlikte epididimisin de bu lezyonlara bağlı olarak etkilendiği bildirilmiştir (Gupta ve ark 1967, Gunn ve ark 1970). Gupta ve ark (1967), ratlara kadmiyum (0,02 µM/kg, deri

altı) verildikten sonra değişik zamanlarda nekropsi yapıldığını, erken dönemlerde bazı testislerin büyüklük ve ağırlıklarında artışlar belirlenmesine rağmen, ilerleyen günlerde testis ve epididimislerin soluk sarı renkli olduğu, 4. hafta sonunda yapılan nekropsilerinde ise ağırlıkların azaldığı ve bazı olgularda testislerin ve epididimislerin sert ve büzüşmüş görünümde olduklarını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada, 7. gün sonunda KD grubunda rölatif epididimis ağırlığının K, KPZ ve KDKPZ gruplarından düşük olduğu ve istatistiksel olarak farkın önemli olduğu ($p<0,05$), 21. gün sonunda ise hem KD hem de KDKPZ gruplarında, K ile KPZ gruplarından düşük olduğu ve istatistiksel olarak farkın önemli ($p<0,05$) olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmada 21. gün sonunda rölatif epididimis ağırlıklarındaki düşüşlerin KD, KPZ ve KDKPZ gruplarında 7.güne göre anlamlı olduğu ($p<0,05$) görüldü. Lanning ve ark (2002), toksikasyona bağlı olarak spermatogeneziste meydana gelen bozukluklar sonucunda sperm üretiminde veya testisten salınan sperm sayısında azalmanın meydana geleceğini belirtmişler, bunun sonucunda epididimal kanal lümenlerindeki sperm içeriği ve konsantrasyonunda azalmalara bağlı olarak epididimis ağırlığında azalmanın gözleneceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde testiste yaygın ve şiddetli nekrozla birlikte, hem testis hem de epididimis ağırlıklarında azalma görülmesi bu görüşü destekler nitelikte gözükmektedir.

Sunulan çalışmada, makroskopik incelemelerde, küçülmeye birlikte epididimislerin solgun sarı bir renkte olduğu ve susam tanesi büyüklüğünde, sarımsı-beyaz renkte odaklar ile bezenmiş olduğu dikkati çekti. Mikroskopik incelemelerde bu odakların spermatik granülomlar olduğu olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte intersitisyumda ödem, mononükleer hücre infiltrasyonları ile kanal lümenlerinde spermatoza yoğunluğunda azalma ve bazı olgularda kanal lümenlerinde dilatasyon gözlenmiştir. Saptanan makroskopik ve mikroskopik lezyonların, araştırmacılar tarafından bildirilen (Gupta ve ark 1967, Gunn ve ark 1970), kadmiyumun epididimiste neden olduğu bulgularla benzerlik gösterdiği dikkati çekmiştir. Spermatik granülomun, kan-testis bariyerinin bozulmasıyla sperme karşı gelişen yangısal reaksiyon sonucunda (Creasy 2001, Lanning ve ark 2002) veya epididimis kanallarında içerik ve intraluminal basınç artışı sonucu oluşan kanal rupturuna bağlı olarak spermatazoanın intersitisyuma sızmasıyla (Sawamoto ve ark 2003) oluştuğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KD ve KDKPZ gruplarında epididimiste kanal

lūmenlerinde spermatazoa yoęunluęunun, K ve KPZ gruplarına gōre daha az olduęu dikkati çekmiř (Çizelge 3.6), oluřan spermatik granūlomların, kadmiyumun kan-testis bariyerini bozması sonucu geliřtięi kanısına varılmıřtır.

Epididimiste immunohistokimyasal incelemeler sonucunda K ve KPZ gruplarında MT için pozitif reaksiyon belirlenememiř, KD ve KDKPZ gruplarında kanal epitelleri ve lūmenleri ile intersitisyumda pozitif reaksiyon gōzlenmiřtir.

Kadmiyumun neden olduęu hūcre hasarının oksidatif stresle ilgili olduęu, hidrojen peroksit, nitrik oksit, sūperoksit ve hidroksil radikali ūretimine yol açtıęı bildirilmiřtir. Kadmiyumun lipit peroksidasyonunu arttırdıęı, tiol proteinlerde deęiřimlere neden olduęu, antioksidan enzimlere zarar verdięi, enerji metabolizmasının inhibisyonu, DNA yapısında ve membran fonksiyonlarında deęiřikliklere sebep olduęu bildirilmiřtir (Shiraishi ve Waalkes 1996, Ognjanovic ve ark 2003, El-Demerdash ve ark 2004, Hijova ve ark 2004, Jurczuk ve ark 2004, Del Rio ve ark 2005, Koyu ve ark 2006, Aydoędu ve ark 2007). Kadmiyumun çeřitli enzimler ūzerine olan aktivitesi ve serbest radikaller ūretmesi, pek çok enzimatik reaksiyonda çinko ile yer deęiřtirmesini de içeren bir dizi hūcreyel reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Kadmiyumun, kadmiyum baęlayan proteinlerdeki kalsiyum ile yer deęiřtirmesi, kadmiyum baęlayan protein aktivitelinde fonksiyon bozukluklarına yol açarak oksidatif strese neden olmaktadır. Kadmiyum, katalitik enzimlerin ve intraselūler depolardaki substratların kaybına sebep olarak, plazma membranının bariyer oluřturma kabiliyetini ūnlemektedir. Kadmiyumun ya aktif bōlgelerdeki metal kofaktōrleri ile yer deęiřtirerek veya enzimlerin aktive olmayan yerlerine baęlanarak etkisini gōsterdięi ifade edilmiřtir. Lipit peroksidasyonu sonucu doymamıř yaę asitlerinin kaybı, membran geçirgenlięinde deęiřiklikler, membrana baęlı enzimlerde etkilenmeler, iyon alıř veriřinde deęiřiklikler gibi hūcreyel olaylar řekillenmektedir (El-Demerdash ve ark 2004). MDA, hūcrelerdeki doymamıř yaę asitlerinin peroksidasyonun son ūrūnūdür ve serbest radikallerdeki artıř MDA'nın ařırı ūremine neden olur. MDA dūzeyi oksidatif stres ve antioksidan durumunun bir gōstergesi olarak bilinmektedir (Gawel ve ark 2004). Ratlarda yapılan bir çalıřmada (Koyu ve ark 2006), kadmiyum uygulaması sonucunda karacięerde hasar oluřtuęu ve karacięer homojenatlarında MDA dūzeyinin arttıęı, superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitelinde ise dūřuř saptandıęı bildirilmiřtir. Puri ve Saha (2003),

kadmiyum verilen ratlarda serum MDA seviyesinde artış tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Shiraishi ve Waalkes (1996), kadmiyumun testisteki lipit peroksidasyonunu arttırdığını, meydana gelen hemorajik nekroz ve testiküler lipit peroksidasyonu arasında yakın ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada 7 günlük periyotta serum MDA düzeylerinde tüm gruplarda istatistiksel olarak fark alnamazken ($p>0,05$), KDKPZ grubuna ait değerlerin K, KD ve KPZ gruplarından yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Denemenin 21. gününde serum MDA düzeylerinde K ile KPZ ve KDKPZ grupları arasında, istatistiksel olarak farkın önemli olduğu dikkati çekti ($p<0,05$). Çalışmada K, KD ve KPZ gruplarında 21. günde ölçülen MDA düzeylerinin 7. günde ölçülen değerlerden yüksek olduğu ($p<0,05$), KDKPZ grubunda ise düşük olduğu ($p>0,05$) dikkati çekti (Çizelge 3.4). Kadmiyum uygulanan gruplarda MDA düzeylerindeki artışın yanı sıra sadece klorpromazin verilen grupta da MDA düzeylerinin yükselmesi, klorpromazinin de dokularda hasara neden olabileceğini düşündürmüştür.

Kadmiyumun ürettiği serbest radikallere karşı, vitamin E ve β -karotenin antioksidan fonksiyonlarını incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada (El-Demerdash ve ark 2004), uygulanan antioksidanların, kadmiyumun meydana getirdiği oksidatif stres ve hücrel hasarı azalttığı, plazma, karaciğer, testis ve beyinde bulunan enzim aktivitelerinin normal değerlere geldiği bildirilmiştir. Ognjanovic ve ark (2003), kadmiyumdan önce uygulanan vitamin E'nin, kadmiyumun hematolojik değerler ve lipit peroksit konsantrasyonuna olan toksik etkileri üzerine koruyucu özelliğinin saptandığını bildirmişlerdir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Endüstrileşmeye bağlı olarak çevreye yayılan ve olumsuz etkileri gün geçtikçe artan ağır metallere biri olan kadmiyumun, canlılar üzerindeki toksik etkileri uzun süreden beri bilinmektedir. Kadmiyumun neden olduğu bu toksik hasarı önlemek veya oluşan patolojik değişiklikleri tedavi etmek amacıyla birçok çalışma yapılmış, bu çalışmalar halen de devam etmektedir. Koruyucu amaçla verilen maddelerin genellikle kadmiyumdan birkaç saat veya birkaç gün önce uygulandığı ve bazı çalışmalarda bu uygulamayla beklenen sonuçların elde edildiği bildirilmiştir. Fakat endüstrileşmenin artmasıyla birlikte çevre kirleticilerinin de gittikçe arttığı günümüzde, yaygın bir şekilde kullanılan kadmiyumun vücuda hangi yolla ve ne zaman alınacağını önceden tahmin etmek mümkün değildir. Bu çalışma, kadmiyumun ratlarda neden olduğu değişiklikleri incelemek ve klorpromazinin, oluşacak lezyonları önleyici veya tedavi edici etkinliğini belirlemek amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla, kadmiyum (7 mg/kg, deri altı) ve klorpromazin (15 mg/kg, periton içi) ratlara tek doz ve eş zamanlı olarak uygulanmış, 7 ve 21 günlük deneme periyotları sonunda elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.

Kadmiyumun tek başına (KD) ve klorpromazininle birlikte verildiği (KDKPZ) gruplarda canlı ağırlık kaybıyla birlikte, en belirgin lezyonlar testis ve epididimlerde saptanmıştır. Rölatif testis ve epididimis ağırlıklarında azalmanın yanı sıra, bu organlarda atrofi, testislerde yaygın ve şiddetli nekrozla birlikte damar lezyonlarının belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Nekroza TSK'lardaki germinatif ve Sertoli hücrelerinde, intersitisyumda da Leydig hücrelerinde rastlanmıştır, intersitisyumda ise ödem ve damarlarda tromboz gözlenmiştir. Gözlenen bu değişikliklere paralel olarak, serum testosteron düzeylerinde önemli düşüşler saptanmıştır, epididimlerde ise spermatik granülomlar tespit edilmiştir. Karaciğer ve böbreklerin az da olsa etkilenmiş olmalarına rağmen, bu organlardaki lezyonların serum biyokimyasal değerlerde belirgin bir değişime neden olmadığı dikkat çekmiştir. Çalışmada, incelenen diğer organlarda ise (kalp, dalak, pankreas, beyin ve beyincik) çok önemli değişiklikler saptanamamıştır.

Elde edilen sonuçlarla, kadmiyumla eş zamanlı olarak uygulanan klorpromazinin, bu dozaj rejiminde kadmiyumun oluşturduğu hasara karşı koruyucu etkisinin ve tedavi edici özelliğinin olmadığı kanısına varılmıştır.

Kadmiyumun toksik etkisi sonucu organlardaki bozukluklar ile hematolojik ve serum biyokimyasal değerlerdeki değişimler, kadmiyumun 6 hafta ya da daha fazla süre ve tekrarlayan dozlarda verildiği veya uzun süre içme sularında her gün ilave edildiği durumlarda bildirilmiştir. Bu çalışmada testis ve epididimis dışındaki diğer organlardaki lezyonların belirgin olmaması ve bunun sonucunda hematolojik ve serum biyokimyasal değerlerde önemli bir değişikliğin gözlenmemesi, hem kadmiyum ve klorpromazinin tek doz uygulanması hem de çalışmanın 21 günlük bir periyodu kapsamamasından kaynaklanmış olması ile açıklanabilir.

Kadmiyum toksikasyonunun önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla yapılacak çalışmaların daha uzun periyotlarda planlanmasının, daha sağlıklı ve yararlı olacağı düşünülmüştür. Toksikasyonun önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla kullanılacak olan maddelerin, farklı dozlarda olmak üzere hem toksikasyonla eş zamanlı hem de toksikasyondan belirli bir süre önce ve sonra verilmesiyle kıyaslamaların daha sağlıklı ve güvenilir olabileceği kanısına varılmıştır.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ratlarda Tek Doz Uygulanan Kadmiyum Toksikasyonunun Patolojisi ve Eş Zamanlı Uygulanan Klorpromazinin Koruyucu Etkisinin Araştırılması

“Tuna Erdem”

Danışman
Prof. Dr. Fatih Hatipoğlu

Patoloji (VET) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2010

Bu çalışma, ratlarda kadmiyum toksikasyonunun patolojisi ve klorpromazinin koruyucu etkisini belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmada 4-6 aylık, erkek, Sprague-Dawley ırkı, 64 adet rat kullanıldı. Ratlar, her grupta 16 tane olacak şekilde 4 gruba ve 7 ile 21 günlük deneme periyodunda değerlendirilmek üzere her birinde 8 tane olacak şekilde ikişer alt gruba ayrıldı. Kontrol (K) olarak ayrılanlara serum fizyolojik (1ml, deri altı ve periton içi), kadmiyum (KD) grubundakilere kadmiyum klörür (7mg/kg, deri altı), klorpromazin (KPZ) grubundakilere klorpromazin (15 mg/kg, periton içi), kadmiyum ve klorpromazin birlikte verildiği gruptaki (KDKPZ) ratlara da kadmiyum klörür (7mg/kg, deri altı) ve klorpromazin (15 mg/kg, periton içi) tek doz ve eş zamanlı olarak uygulandı. Canlı ağırlık değişimlerini belirlemek amacıyla çalışma başlangıcında ve sonunda ratların tartımları yapıldı ve 7. ve 21. günlerde intrakardiyak yolla kan örnekleri alındı, dekapitasyon yöntemiyle sakrifiye edildikten sonra nekropsileri yapıldı. Rölatif testis, epididimis, karaciğer ve böbrek ağırlıkları belirlendi. Makroskobik, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler yapıldı. Kadmiyumun tek başına (KD) ve klorpromazinle birlikte verildiği (KDKPZ) gruplarda canlı ağırlık kaybıyla birlikte en belirgin lezyonlar testis ve epididimislere saptandı. Rölatif testis ve epididimis ağırlıklarında azalmanın yanı sıra bu organlarda atrofi, testislerde yaygın ve şiddetli nekrozla birlikte damar lezyonlarının belirgin olduğu dikkati çekti. Nekroza TSK'lardaki germinatif ve Sertoli hücrelerinde, intersitisyumda Leydig hücrelerinde rastlandı, intersitisyumda ise ödem ve damarlarda tromboz gözlemlendi. Bu değişikliklere paralel olarak serum testosteron düzeylerinde de önemli düşüşler saptandı, epididimislere ise spermatik granülomlar tespit edildi. Karaciğer ve böbrek lezyonlarının hafif şiddette olmasına rağmen bu organlardaki hasarın serum biyokimyasal değerlerde belirgin bir değişime neden olmadığı dikkat çekti. Çalışmada incelenen diğer organlarda ise (kalp, dalak, pankreas, beyin ve beyincik) çok önemli değişiklikler saptanamadı. Elde edilen sonuçlarla, kadmiyumla eş zamanlı olarak uygulanan klorpromazinin, kadmiyumun oluşturduğu hasara karşı koruyucu etkisinin ve tedavi edici özelliğinin olmadığı kanısına varıldı. Kadmiyum toksikasyonun önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla yapılacak çalışmaların daha uzun periyotlarda planlanmasının daha sağlıklı sonuçların elde edilmesinde yararlı olacağı düşünülmüştür. Toksikasyonun önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla kullanılacak olan maddelerin farklı dozlarda, hem toksikasyonla eş zamanlı hem de toksikasyondan belirli bir süre önce ve sonra verilmesiyle kıyaslamaların daha sağlıklı ve güvenilir olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Kadmiyum; toksikasyon; klorpromazin; patoloji; rat.

7. SUMMARY

Pathology of a Single Dose Cadmium Toxicity and Investigations of Protective Effect of Simultaneous Chlorpromazine Administrations in Rats

This study was carried out to determine pathology of cadmium toxicity and protective effects of chlorpromazine in rats. For this purpose, 4-6 months of age, 64 male, Sprague-Dawley rats were used. Rats were divided into four groups, each containing 16 animals and all the groups were divided into two sub-groups, each containing 8 animals evaluated in 7 and 21 days. Animals in Group I, as a control (C), were injected once 1 ml of isotonic saline intraperitoneally and subcutaneously. Group II (CD) were injected once 7 mg/kg of cadmium chloride subcutaneously. Group III (CPZ) were injected once 15 mg/kg of chlorpromazine intraperitoneally. Group IV (CDCPZ) were injected the same doses of cadmium and chlorpromazine simultaneously once. At the beginning and at the end of the experimental period, body weights of rats were recorded. Animals were sacrificed by decapitation at 7th and 21st days. Before necropsy, blood samples were taken intracardially and organs (testes, epididymis, liver and kidney) weights were measured sensitively. Macroscopical, histopathological and immunohistochemical findings of all rats were examined. In the 2nd (CD) and 4th (CDCPZ) groups not only the body weights decreased but also significant lesions were seen in the testes and epididymis. We examined that relative testes and epididymis weights decreased and atrophy was seen in these organs. In addition, disseminate and intensity necrosis with vessel lesions in the testes was observed. Disseminate necrosis was observed both in germinative and Sertoli cells of the tubulus seminiferus contortus and Leydig cells in the intersitium. Thrombosis in blood vessel and edema were also shown in the intersitium. Corresponding to these changes significant decreases in serum testosterone levels were also observed and the spermatocytic granulomas were seen in the epididymis. Although liver and kidneys were slightly affected, it was observed that damage in these organs would not cause a significant change in the serum biochemical values. In the experiment, no significant changes were determined in the heart, spleen, pancreas, brain and cerebellum. According to the findings it was found that, chlorpromazine had neither protective nor curative effects against cadmium toxicity, simultaneously. It was thought that studies concerning prevention or treatment of cadmium toxication should be planned for longer time periods to obtain better outcomes. It has been concluded that comparisons may be more robust and reliable with the use of different doses of substances both simultaneously with toxication and before and after certain time of toxication.

Key Words: Cadmium; Toxication; Chlorpromazine; Pathology; Rat.

8. KAYNAKLAR

1. Akahori A, Gabryelak T, Jowlak Z. Zinc induced damage to carperythrocytes in vitro. *Biochem Mol Biol Int.* 1999;47(1): 89-98.
2. Akman MŞ. Özel Toksikoloji. A.Ü.Veteriner Fakültesi Yayınları, Yayın No:320, Ders Kitabı No:220, Ankara, 1976.
3. Aoki A, Hoffer AP. Reexamination of the lesions in rat testis caused by cadmium. *Biol Reprod.* 1978;18: 579-91.
4. Ariyoshi T, Shiiba S, Hasegawa H, Arizono K. Profite of metal binding proteins and heme oxygenase in red carp treated with heavy metals, pesticides and surfactants. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1990; 44:643- 49.
5. Aydoğdu N, Kanter M, Erbaş H, Kaymak K. Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetil sisteinin nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri. *Erciyes Tıp Fak Derg.* 2007;29(2): 89-96.
6. Baldwin DR, Marshall WJ. Heavy metal poisoning and it's laboratory investigation. *Ann Clin Biochem.* 1999;36:267-300.
7. Bench G, Corzett M, Martinelli R, Balhorn R. Cadmium concentrations in the testes, sperm and spermatids of mice subjected to long term cadmium chloride exposure. *Cytometry.* 1999;35:30-36.
8. Bereket G, Yücel E. Monitoring of heavy metal pollution of traffic origin in Eskişehir. *Doğu-Tr J Chem.* 1990;14:266-71.
9. Bernard A, Roels H, Buchet J, Cardenas A, Lauwerys R. Cadmium and health: the belgian experience. *IARC Sci Pub.* 1992;118:15-33.
10. Bessman S, Geiger P. Transport energy in muscle: the phosphory kereatine shuttle. *Science.* 1981;211:448 -52.
11. Buckler H, Smith W, Rees W. Self poisoning with oral cadmium chloride. *Br Med J.* 1986;292, 1559-60.
12. Büyükberber M, Savaş MC, Bağcı C, Koruk M, Gülşen MT, Tutar E, Bilgiç T, Deveci R, Küçük, C. The beneficial effect of propolis on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *Turk J Gastroenterol.* 2009; 20 (2): 122-28.
13. Canlı M. Effects of mercury, chromium and nickel on some blood parameters in the carp cyprinus carpio. *Tr J Zoology.* 1995;19:305-11.
14. Casalino E, Calzaretto G, Sblano C, Landriscina C. Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicol.* 2002;179:37-50.
15. Chaterjee A, Maiti B. Induction and turnover of cat fish metallothioneine. *Molecular cellular biochem.* 1991;108:29-38.
16. Cheryl A, Eric W, John E. Cadmium in zinc-containing mineral supplements. *Int J Food Nutr.* 2001;52:379-82.
17. Cheung W. Calmodulin plays a piovital role in cellular regulation. *Science.* 1980;207:19-27.

18. Chung NPY, Cheng CY. Is cadmium chloride-induced inter-sertoli tight junction permeability barrier disruption a suitable in vitro model to study the events of junction disassembly during spermatogenesis in the rat testis? *Endocrinology*. 2001; 142(5):1878-88.
19. Coyle P, Philcox J, Rofe A. Clinical significance of metallothioneine: a dealer in heavy metals. *Clin Biochem Reus*. 1993;14:118-25.
20. Creasy DM. Pathogenesis of male reproductive toxicity. *Toxicol Pathol*. 2001;29:64-76
21. Çolakoğlu N, Kükner A, Kara H, Ozan E. Structural changes induced by cadmium chloride and effects of metallothioneine on these changes in rat testicular tissue, a light microscopic study. *T Clin J Med Sci*. 2004;24:201-06.
22. Danielson KG, Ohi S, Huang PC. Immunochemical detection of metallothionein in specific epithelial cells of rat organs. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79: 2301-04.
23. Davidson A, Newman A, Taylor J, Chettle D, Guthrie C. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet*. 1988;26:663-67.
24. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metabol Cardio Dis*. 2005; 15: 316-28.
25. El-Agha O, Gökmen IG. Smoking habits and cadmium intake in Turkey. *Biol Trace Elem Res*. 2002;88: 31-43.
26. El-Ashmawy IM, Youssef SA. The antagonistic effect of chlorpromazine on cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharm*. 1999;161:34-39.
27. El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH. Cadmium induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and β -carotene. *Food Chem Toxicol*. 2004;42:1563-71.
28. Epstein P, Fiss K, Hachisu R. Interaction of calcium antagonist with cyclic amp phosphodiesterase and calmodulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982;105:1142-49.
29. Favino A, Baillie A, Griffiths K. Androgen synthesis by the testis and adrenal glands of rats poisoned with cadmium chloride. *J Endoc*. 1996;35: 185-92.
30. Fernandez M, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med*. 1996;46: 372-74.
31. Foley GL. Overview of male reproductive pathology. *Toxicol Pathol*. 2001;29: 49-63.
32. Gad SC. *Animal Models in Toxicology*. 2nd Ed., Taylor&Francis, CRC Press, Boca Raton, 2007;195-813.
33. Gavett S, Oberdorster G. Cadmium chloride and cadmium metallothioneine-induced pulmonary injury and recruitment of polymorphonuclear leukocytes. *Exp Lung Res*. 1994;20:517-37.
34. Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. *Wiad Lek*. 2004;57(9-10):453-5.
35. Gazdzik T, Kaminski M, Kowalska G, Wagiel J. Morphometry of rat testis in postnatal period, after administration of single dose of cadmium chloride. *Folia Morphol*. 1985;24-27.
36. Gelegen L, Yeşilada E. Drosophila melanogasterin bazı gelişimsel özellikleri üzerine kadmiyum nitratın etkisi. *Turk J Biol*. 2000;24: 585-91.

37. Geret F, Cosson R. Induction of specific isoforms of metallothioneine in mussel tissues after exposure to cadmium or mercury. *Arch Environ Toxicol.* 2002;42:36-42.
38. Ghoshal K, Majumders S, Li Z, Bray T, Jacop S. Transcriptional induction of mt I and II genes in livers of Cu, Zn-superoxide dismutase knock out mice. *Biochem Biophys Res Com.* 1999;264:735-42.
39. Goyer RA. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Let.* 1989;46:153-62.
40. Goyer R. Metals,. In: Amdur Ed, Casarett and Doull's Toxicology, 4th. Ed, Mc Graw-Hill, Hinc, New York, 1991.p. 633-80.
41. Goyer R. Toxic effect of metals. In: Casarett and Doull's Toxicology. Mc-Graw and Hill, Inc, 1996.p. 699-701.
42. Gökalp O, Özer MK, Koyu A, Çiçek E, Sütçü R, Koçak A, Özdem S, Aktürk O. Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2005;12(3):27-30.
43. Griffin JL, Walker LA, Shore RF, Nicholson JK. Metabolic profiling of chronic cadmium exposure in the rat. *Chem Res Toxicol.* 2001;14: 482-94.
44. Gunn SA, Gould TC, Anderson WAD. Comparative mechanisms of action on monochlorhydrin and cadmium induced necrosis of the caput epididymis of the rat. *Biol Reprod.* 1970;3: 35-42.
45. Gupta RK, Barnes GW, Skelton FR. Light-microscopic and immunopathologic observations on cadmium chloride-induced injury in mature rat testis. *American Soc Invest Pathol.* 1967;51(2):191-205.
46. Habeebu S, Liu J, Liu Y, Klaassen C. Metallothioneine-null mice are more susceptible than wild type mice to chronic CdCl₂-induced bone injury. *Toxicol Sci.* 2000;56:211-19.
47. Hamada T, Tanimoto A, Arima N, Ide Y, Sasaguri T, Shimajiri S, Murata Y, Wang KY, Sasaguri Y. Pathological study of splenomegaly associated with cadmium-induced anemia in rats. *J Univ Occup Environ Health.* 1998; 20(1): 11-19.
48. Haschek WM, Wallig MA, Rousseaux C. *Fundamentals of Toxicologic Pathology.* 2nd Ed. Academic Pres, London, 2010; 1-668.
49. Heath A. *Water Pollution and Fish Physiology.* 2. Edit., CRC pres, NewYork, USA, 1995.p. 359.
50. Heffron C, Reid J, Elfving D, Stoewsand G, Haschek W, Telfrod J, Furr A. Cadmium and zinc in growing sheep feed silage corn, grown on municipal sludge amended soil. *J Agricul Food Chem.* 1980;28(1):58-61.
51. Herber R. The World Health Organisation study on health effects of exposure to cadmium morbidity studies. *IARC Sci Pub.* 1992;118:347-58.
52. Hew K, Health G, Jiwa A, Welsh N. Cadmium in vivo causes distruption of tight junction associated microfilaments in rat sertoli cells. *Biol Reprod.* 1993;49:498-59.
53. Hijova E, Nistiar F, Kuchta M. Influence of acute cadmium exposure on plasma antioksidant parameters in rats. *Bull Vet Inst Pulawy.* 2004; 48:155-57.
54. Horiguchi H. Anemia induced by cadmium intoxication. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Japan J Hygiene).* 2007;62 (3): 888-904.

55. Hughes MR, Smits JE, Eliot JE, Bennett DC. Morphological and pathological effects of cadmium ingestion on pekin ducks exposed to saline. *J Toxicol Environ Health*. 2000;61:591-608.
56. Imbus H, Cholak J, Miller L, Sterling T. Cadmium, chromium and nickel in blood and urine. A survey of american working men. *Arch Environ Health*. 1993, 6, 286.
57. Jackson A, Alloway B. The transfer of cadmium from agricultural soils to the human food chain. In: *Biogeochemistry of trace metals*. Lewis Publisher, Boca Raton: London, 1992. p 109-158. .
58. Jacop S, Ghoshal K, Sheridan J. Induction of metallothioneine by stress and its molecular mechanisms. *Gene Expr*. 1996;7(4-6):301-10.
59. Jarup L. Cadmium overload and toxicity. *Nephrol Dial Trans*. 2002;17:35-39.
60. Jeong SH, Habeebu SSM, Klaassen CD. Cadmium decreases gap junctional intercellular communication in mouse liver. *Toxicol Sci*. 2000;57:156-66.
61. Jurczuk M, Brzoska M, Moniuszko J, Galazyn M, Kulikowska 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.
62. Karabulut Bulan Ö, Koyutürk M, Bolkent Ş, Yanardağ R, Tabakoğlu Oğuz A. Sıçan tiroid bezinde kadmiyum hasarına karşı C vitamini, E vitamini ve selenyum kombine kullanımının etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg*. 2004;35:174-80.
63. Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F. Ovariectomy enhances cadmium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;119(2):287-89.
64. Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Iwata H, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F. Cadmium-induced osteomalacic and osteopetrotic lesions in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;126(1):58-68.
65. Kaya S. Merkezi Sinir Sistemi İlaçları. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Editörler, *Veteriner Uygulamalı Farmakoloji*. Medisan Yay. 1997. s. 341-43.
66. Kaya S, Akar F. Metaller, Diğer İnorganik ve Radyoaktif Maddeler. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Editörler, *Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji*. Medisan Yay., 2. baskı, 2002, s.207-250.
67. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 2. Cilt, 5. Baskı. Ulucan Matbaası. Ankara. 1986.
68. Kayama F, Yoshida T, Elwell M, Luster M. Role of tumor necrosis factor in cadmium induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1995;31(2):224-34.
69. Kiukuchi Y, Nomiya T, Kumagai N, Dekio F, Uemura T. Uptake of cadmium meals from the digestive tract of young non-smoking Japanese female volunteers. *J Occup Health*. 2003;45:43-52.
70. Klaassen C, Liu J. Role of metallothioneine in cadmium induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Drug Metab Rev*. 1997;29:79-102.
71. Klee C, Crouch T, Richman P. Calmodulin. *Ann Rev Biochem*. 1980;48:489-515.
72. Koçak M. Kronik kadmiyum toksisitesinin hemostatik sisteme etkileri. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2004, 81-83.

73. Koop SJ, Glonek T, Perry HM, Erlanger M, Perry EF. Cardiovascular actions of cadmium at environmental exposure levels. *Science*. 1982;217:837-39.
74. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective effect of rutin on the ischemia/reperfusion induced damage in rat kidney. *J Surg Res*. 2009. In press. doi:10.1016/j.jss.2009.03.022.
75. Koyu A, Gökçimen A, Özgüner F, Bayram DS, Kocak A. Evaluation of the effects of cadmium on rat liver. *Mol Cel Biochem*. 2006; 284: 81–85.
76. Koyutürk M, Yanardağ R, Bolkent S, Tunali S. Influence of combined antioxidants against cadmium induced testicular damage. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2006; 21: 235-40.
77. Krone CA, Wyse EJ, Ely JTA. Cadmium in zinc containing mineral supplements. *Int J Food Sci Nut*. 2001;52:379-82.
78. Kuhnert B, Kuhnert P, Zarlingo T. Associations between placental cadmium and zinc and age and parity in pregnant woman who smoke. *Obstet Gynecol*. 1988;71:67-70.
79. Kumar S, Bose R, Bhattacharya S. Low doses of heavy metals disrupt normal structure and function of rat platelets. *J Environ Pathol, Toxicol Oncol* 2001;20:65-75.
80. Lanning LL, Creasy DM, Chapin RE, Mann PC, Barlow NJ, Regan KS, Goodman DG. Recommended approaches for the evaluation of testicular and epididymal toxicity. *Toxicol Pathol*. 2002; 30:507-20.
81. Lansdown A, Sampson B. Dermal and percutaneous absorption of cadmium in rats and mice. *Lab Anim Sci*. 1996;46:549-54.
82. La Port P, Wierman B, Storm D. Calcium induced exposure of a hydrophobic surface on calmodulin. *Biochem*. 1980;19:3814-19.
83. Larregle EV, Varas SM, Oliveros LB, Martinez LD, Antón R, Marchevsky E, Giménez, MS. Lipid metabolism in liver of rat exposed to cadmium. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46: 1786–92.
84. Lauwerys R, Bernard A, Buchnet R, Raels H. Assessment of the health impact of environmental exposure to cadmium: Contribution of epidemiologic studies carried out in Belgium. *Environ Res*. 1993; 62:200-06.
85. Leoni G, Bogliolo L, Deiana G. Influence of cadmium exposure on in vitro ovine gamete dysfunction. *Reprod Toxicol*. 2002;16:371-77.
86. Lermioğlu F, Bernard A. Effect of calmodulin inhibitors and verapamil on the nephrotoxicity of cadmium in rat. *Toxicol Let*. 1998; 95:9-13.
87. Liu HB, Cui NQ, Wang Q, Li, Xue XP. Sphingosine-1-phosphate and its analogue FTY720 diminish acute pulmonary injury in rats with acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36 (3): e10-15.
88. Liu J, Klaassen CD. Absorption and distribution of cadmium in metallothionein-I transgenic mice. *Fund Appl Toxicol*. 1995;29:294-300.
89. Luna LG. Manual of histologic staining methods of armed forces institute of pathology. 3rd Ed, McGraw-Hill Book Company, New York. 1968;1-253.
90. Marjorie A, David S, Leonard T. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Per Sup*. 1998;1:106.

91. Moshtaghie AA, Raisi A, Goodarzi H. A study of the effect of cadmium toxicity on serum proteins and it's relation to proteinuria in male rats. *Biochem J Is Aca Sci.* , 1991; 4: 192-95.
92. Mueller P. Detecting the effects of cadmium toxicity. *Clin Chem.* 1993;39:743-45.
93. Ness RD. Rodents. In: Carpenter JW Editor. *Exotic Animal Formulary*. Third edition. Elsevier Saunders, London, England. 2004. :377-408.
94. Niewenhuis RJ. Effects of cadmium upon regenerated testicular vessels in the rat. *Biol Reprod.* 1980;23:171-79.
95. Niewenhuis RJ, Fende PL. The protective effect of selenium on cadmium-induced injury to normal and cryptorchid testes in the rat. *Biol Reprod.* 1978;19:1-7.
96. Niewenhuis RJ, Prozialeck WC. Calmodulin inhibitors protect aganist cadmium-induced testicular damage in mice. *Biol Reprod.* 1987;37:127-33.
97. Nishimura H, Nishimura N, Tohyama, C. Localization of metallothionein in the genital organs of the male rat. *J Histochem Cytochem.* 1990;38: 927-33.
98. Nishimura N, Nishimura H, Ghaffar A, Tohyama C. Localization of metallothioneine in the brain of rat and mouse. *J Histochem Cytochem.* 1992;2:309-15.
99. Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT. Cadmium, In: Nordberg GF, Fwler BA, Nordberg M, Friberg L. editors *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Ed, New York: Academic Pres; 2005. p. 445-86.
100. Novelli ELB, Marques SFG, Almeida JA, Diniz YS, Faine LA, Ribas BO. Toxic mechanism of cadmium exposure on cardiac tissue. *Toxicol Sub Mec.* 2000;19:207-17.
101. Ognjanovic BI, Pavlovic SZ, Maletic SD, Zikic RV, Stajn AS, Radojicic RM, Saicic ZS, Petrovic VM. Protective influence of vitamin E on antioxidant defense system in the blood of rats treated with cadmium. *Physiol Res.* 2003; 52: 563-70.
102. Olabarriete J, Lazou B, Yuric C, Cambar J, Cajaraville M. In vitro effects of cadmium on two different animal cell models. *Toxicol In Vitro.* 2001, 511-17.
103. Olsuik P, Gundersen P, Andersen R, Zachariassen K. Metal accumulation and MT in two populations of brown, trout, *salmo trutta*, exposed to different natural water environments during a run-off episode, comparative biochemistry and physiology. *Toxicol Pharm.* 2001;128 (2):189-201.
104. Orr HE. Rats and Mice. In: Meredith A and Redrobe S, editors, *Exotic Pets*. Fourt edition. England. BSAVA. 2002;13-25.
105. Öner G, Uysal N, Şentürk Ü. Role of lipid peroxidation in cadmium induced impairment of the gastric mucosal barrier. *Food Chem Toxicol.* 1994;32:799-804.
106. Özcan K, Sözmen M, Dağ Erginsoy S, Beytut E, Doğan A. Metallothionein expression in rabbits following cadmium exposure. *Ind Vet J.* 2004; 81:499-505.
107. Öztürk G, Yılmaz F. Fötal ve neonatal dönem farelerde kadmiyum toksikasyonunun patolojik yönden incelenmesi. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg.* 2000;14(1):1-6.
108. Öztürk G, Yılmaz F, Özer H. Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine patolojik incelemeler. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg.* 1999;13(3):243-48.

109. Puri VN, Saha S. Comparison of acute cardiovascular effects of cadmium and captopril in relation to oxidant and angiotensin converting enzyme activity in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2003; 26(3): 213–18.
110. Ren X, Zhou Y, Zhang J, Feng W, Jiao B. Metallothioneine gene expression under different time in testicular sertoli and spermatogenic cells of rats treated with cadmium. *Reprod Toxicol.* 2003;17(2):219-27.
111. Rencüzoğulları N. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine likopenin etkilerinin araştırılması, MKÜ Sağ Bil Estitüsü. Yüksek Lisans Tezi, 2006.
112. Roels H, Bernard A, Buchet J, Lauwerys R, Hotter G. Markers of early renal changes induced by industrial chemicals, III, Application to workers exposed to cadmium. *Br J Med.* 1993;50:37-48.
113. Roesijadi G. Metallothioneins in metal regulation and toxicity in aquatic animals. *Rev Aqua Toxicol.* 1992;22:81-114.
114. Sakata S, Iwami K, Enoki Y, Kohzuki H, Shimizu S, Matsuda M, Moriyama T. Effects of cadmium on in vitro and in vivo erythropoiesis: erythroid progenitor cells, iron and erythropoietinin cadmium induced iron deficiency anemia. *Exp Hematol.* 1998;16:581-87.
115. Saksena SK, Dahlgren L, Lau IF, Chang MC. Reproductive and endocrinological features of male rats after treatment with cadmium chloride. *Biol Reprod.* 1997;16:609-13.
116. Sawamoto O, Yamate J, Kuwamura M, Kotani T, Kurisu K. Development of sperm granulomas in the epididymides of L-cysteine-treated rats, *Toxicol Pathol.* 2003;31(3):281-89.
117. Saygı Ş, Deniz G, Kutsal O, Vural N. Chronic effects of cadmium on kidney, liver, testis and fertility of male rats. *Biol Trace Elem Res.* 1991;31:209-14.
118. Servi K, Çevik A, Kara H. Kadmiyumun neden olduğu karaciğer ve böbrek hasarına karşı şelatör maddelerin etkisi. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg.* 2000;14:175-79.
119. Shimada H, Funakoshi T, Waalkes MP. Acute nontoxic cadmium exposure inhibits pancreatic protease activities in the mouse. *Toxicol Sci* 2000;53:474-80.
120. Shiraishi N, Waalkes MP. Acquired tolerance to cadmium induced toxicity in rodent testes. *Toxicol Subs Mech.* 1996;15:27-42.
121. Shiraishi N, Barter R, Uno H, Waalkes MP. Effect of progesterone pretreatment on cadmium toxicity in male fischer and wistar rats. *Environ Health Persp.* 1994a; 102: 227-80.
122. Shiraishi N, Rehm S, Waalkes MP. Effect of chlorpromazine pretreatment on cadmium toxicity in the male wistar rat. *Toxicol Environ Health.* 1994b;42(2):193-208.
123. Shiwen C, Xiang Z, Huidong L. Cadmium exposure and health effects among residents in an irrigation area with are dressing waste water. *Sci Total Environ.* 1990;90:67-70.
124. Sk UH, Bhattacharya S. Prevention of cadmium induced lipid peroxidation, depletion of some antioxidative enzymes and glutathione by a series of novel organoselenocyanates. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2006;22:298–308.
125. Skowerski M, Jasik K, Konecki J. Effects of interaction between cadmium and selenium on heart metabolism in mice: the study of m RNA, protein, ANP synthesis activities and ultrastructure in mouse heart. *Med Sci Monit.* 2000;6:258-65.

126. Smet H, Wachter B, Lobinski R, Blust R. Dynamics of (Cd, Zn)-metallothioneins in gills liver and kidney of common carp *Cyprinus carpio* during cadmium exposure. *Aqua Toxicol.* 2001;52 (3-4):69-281.
127. Spencer N, Felix A, Esosa US, Michael M, David O, Udoka N, Helen N, Sunday JJ. Haemolytic effects and changes in serum enzymes in normal rats exposed to halofantrine hydrochloride overdose *African J Pharmacy Pharmacol.* 2009; 3(11): 556-59.
128. Stalker MJ and Hayes MA. Liver and Biliary System. In: Maxie MG edit, Jubb Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals, 5th Ed., Vol 2, Saunders Comp, 2007. p. 298-387.
129. Stoeppler M, Vahter M. Trace element analysis in biological specimens. *Toxicol Sci.* 1994;5:291-320.
130. Süzer Ö. Süzer Farmakoloji. Kelebek Mat. Klinisyen Yayınevi, İstanbul. 2005;108-110.
131. Şahin I, Onbaşı K, Şahin H, Karakaya C, Üstün Y, Noyan T. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Hum Exp Toxicol.* 2002;21:175-77.
132. Şanlı Y. Metaller ve Diğer İnorganik Maddeler. In: Kaya S, Şanlı Y, Pirinççi İ, Yavuz H, Baydan E, Demet Ö, Bilgili A, Editörler, Veteriner Klinik Toksikoloji, 2. baskı, Medisan Yayınevi. Ankara. 1995; 87-90.
133. Tandon SK, Singh S, Prasad S. Influence of garlic on the disposition and toxicity of lead and cadmium in the rat. *Pharm Biol.* 2001;6:450-54.
134. Tang LF, Yang YN, Chen YM, Zhang ZL, Song L, Feng ZY. Influences of chloropazine, nimodipine and their combination on the toxic effects of cadmium in liver and kidney of mice. *Biol Environ Sci.* 1999;12(3):214-21.
135. Tang Y, Zhang S, Xiong Y, Zhao Y, Fu H. Studies of five microelements contents in human serum, hair and finger nails correlated with aged hypertension and coronary heart disease. *Biol Trace Elem Res.* 2003;92:97-104.
136. Tanimoto A, Hamada T, Higashi K, Sasaguri Y. Distribution of cadmium and metallothionein in CdCl₂-exposed rat kidney: relationship with apoptosis and regeneration. *Pathol Int.* 1999; 49:125-32
137. Templeton DM. Cadmium uptake by cells of renal origin. *J Biol Chem.* 1990;15:21764-70.
138. Thevenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule insights from cadmium. *Nephron Physiol.* 2003; 93:87-93.
139. Thevenod F, Friedmann J. Cadmium-mediated oxidative stress in kidney proximal tubule cells induces degradation of Na/K-ATPase through proteosomal and endolysosomal proteolytic pathways. *Faseb J.* 1999;13:1751-61.
140. Tohyama C, Nishimura N, Suzuki JS, Karasawa M, Nishimura H. Metallothionein mRNA in the testis and prostate of the rat detected by digoxigenin-labeled riboprobe. *Histochem.* 1994; 101: 341-46.
141. Tomera J, Kukulka S, Lilford K, Hrakal C. Cadmium accumulation in experimental hypertension. *Corn Art Dis.* 1991;2:769-74.
142. Tomlinson S, Macneil S, Walker S, Collis C. Calmodulin and cell function. *Clin Sci.* 1984;66:497-508.

143. Tsalev D. Cadmium, Chapter 2. In: Tsalev DL Edit, In: Atomic absorption spectrometry in occupational and environmental health practice, vol. I, Florida CRC. Pres Inc.,1993. p.352-57.
144. Turgut K. Karaciğer Hastalıkları ve Testleri, In:Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis. 2. Baskı. Konya, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş., 2000;202-258.
145. Uysal B, Yaşar M, Ersöz ŞN, Coşkun ŞÖ, Kılıç A, Çaycı T, Kurt B, Öter Ş, Korkmaz A, Güven A. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy and medical ozone therapy in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39: 9-15.
146. Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium lung and prostate cancer; a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2003;6:227-55.
147. Vorobieva RS, Eremeeva EP. Cardiovascular fuction in workers exposed to cadmium. *Gig. Sanit*. 1980;10:22-25.
148. Xu B, Xu ZF, Deng Y, Yang JH. Protective effects of chlorpromazine and verapamil against cadmium-induced kidney damage in vivo. *Experimental Toxicol Pathol*. 2010; 62 (1): 27-34.
149. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem*. 2000;79:241-44.
150. Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the noble rat: induction of pituitary, testicular and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci*. 1999;52:157-161.
151. Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicol*. 2003;192:95-117.
152. Waner T, Gur E. Effects of cadmium on erythrocytic parameters. *Vet Clin Pathol*. 1993;22:25-27.
153. Wang H, Zhu G, Shi Y, Weng S, Jin T, Kong Q, Nordberg G. Influence of environmental cadmium exposure on forearm bone density. *J Bone Miner Res*. 2003;18:553-60.
154. Wang X, Chan H, Goyer A, Cherian G. Nephrotoxicity of repeated injections of cadmium-metallothioneine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;119:11-16.
155. Wier P, Miller R, Maulik D. Toxicity of cadmium in the perfused human plasenta. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;3 :241-47. 186.
156. Wilhelm M, Wittsiepe J, Schrey P, Budde U, Ide H. Dietary intake of cadmium by children and adults from germany using duplicate portion sampling. *Sci Tot Environ*. 2002;285:11-19.
157. Wilson A, Cerny E, Smith B, Wagh A. Effects of cadmium on osteoclast formation and activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;14:451-60.
158. Wimmer U, Wang Y, Georgiev O, Schaffner W. Two major branches of anti-cadmium defense in the mouse: MTF-I/metallothioneins and glutathione. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(18):5715-27.
159. Wolnik K, Fricke F, Caper S, Meyer M, Satzger R. Elements in major raw agricultural crops in the united states 3, cadmium, lead and eleven other elements in carrots, field corn, onion, rice, spinach and tomatoes. *J Agricul Food Chem*. 1985;33:807-11.
160. Yamano T, Shimizu M, Noda T. Comparative effects of repeated administration of cadmium on kidney, spleen, thymus and bone marrow in 2-, 4-, and 8- month-old male wistar rats. *Toxicol Sci*. 1998;46:392-402.

161. Yang J, Chao J, Lin J. Reactive oxygen species may participate in the mutagenicity and mutational spectrum of cadmium in the chinese hamster ovary-K 1 cells. *Chem Res Toxicol*. 1996;9:1360-67.
162. Yavru N, Yavru S. Rat, Keme, Sıçan. In: *Deney Hayvanları*. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi. Konya. 1996.s. 179-202.
163. Yılmaz F, Öztürk G, Özer H. Farelerde deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonunun patolojik yönden incelenmesi. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg*. 1999;13(3):271-76.
164. Yiin SJ, Chern CL, Sheu JY, Tseng WC, Lin TH. Cadmium-induced renal lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *J Toxicol Environ Health*. 1999;57:403-13.
165. Zalups R, Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;186:163-188.
166. Zharkov D, Rosenquist T. Inactivation of mammalian 8-oxoguanine-DNA glycosylase by cadmium (II):implications for cadmium genotoxicity. *DNA Repair*. 2002;1:661-70.

10. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Konya’da doğdu. Ortaöğrenimini tamamladıktan sonra, 1997 yılında kazandığı SÜ Veteriner Fakültesi’nden 2002 yılında mezun oldu. Doktora öğrenimine 2004 yılında SÜ Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda başladı.