



ARAŞTIRMA MAKALESİ

Ratlarda tek doz uygulanan kadmiyum toksikasyonunun patolojisi ve eş zamanlı uygulanan klorpromazinin koruyucu etkisinin araştırılması

Tuna Erdem*, Fatih Hatipoğlu

Özet

Erdem T, Hatipoğlu F. Ratlarda tek doz uygulanan kadmiyum toksikasyonunun patolojisi ve eş zamanlı uygulanan klorpromazinin koruyucu etkisinin araştırılması. *Eurasian J Vet Sci*, 2011, 27, 1, 45-58.

Amaç: Kadmiyuma maruz bırakılan ratlarda oluşan patolojik bulguları saptamak ve kadmiyumla eş zamanlı olarak kullanılan klorpromazinin koruyucu etkinliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 64 adet rat 4 gruba ayrılarak, serum fizyolojik (K), kadmiyum (KD), klorpromazin (KPZ) ve kadmiyum + klorpromazin (KDKPZ) tek doz olarak uygulandı. Canlı ağırlık değişimleri, rölatif organ ağırlıkları, hematolojik ve biyokimyasal değerlerdeki değişimler belirlendi. Ayrıca makroskopik, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler yapıldı.

Bulgular: KD ve KDKPZ gruplarda canlı ağırlık kaybıyla birlikte en belirgin lezyonlar testis ve epididimislerde saptandı. Rölatif testis ve epididimis ağırlıklarında azalmanın yanı sıra bu organlarda atrofi, testislerde yaygın ve şiddetli nekrozla birlikte damar lezyonlarının belirgin olduğu dikkati çekti. Bu değişikliklere paralel olarak serum testosteron düzeylerinde de önemli düşüşler saptandı, epididimislerde ise spermatik granülomlar tespit edildi. Karaciğer ve böbrek lezyonlarının hafif şiddette olmasına rağmen bu organlardaki hasarın serum biyokimyasal değerlerde değişime neden olmadığı belirlendi.

Öneri: Kadmiyumla eş zamanlı olarak uygulanan klorpromazinin, kadmiyumun oluşturduğu hasara karşı koruyucu etkisinin ve tedavi edici özelliğinin olmadığı kanısına varıldı. Kadmiyum toksikasyonunun önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla yapılacak çalışmaların daha uzun periyotlarda planlanmasının daha sağlıklı sonuçların elde edilmesinde yararlı olacağı düşünüldü.

Abstract

Erdem T, Hatipoğlu F. Pathology of single dose cadmium toxicity and investigations of protective effect of simultaneous chlorpromazine administrations in rats. *Eurasian J Vet Sci*, 2011, 27, 1, 45-58.

Aim: This study was carried out to determine pathology of cadmium toxicity and protective effects of chlorpromazine in rats, simultaneously.

Materials and Methods: Totally 64 Sprague-Dawley rats were divided into four equal groups. Isotonic saline (C), cadmium chloride (CD), chlorpromazine (CPZ), cadmium plus chlorpromazine (CDCPZ) were injected as a single dose, respectively. Body weight changes, relative organs weights, hematologic and biochemical values were determined. Macroscopical, histopathological and immunohistochemical findings were also examined.

Results: In the CD and CDCPZ groups, not only the body weights decreased but also significant lesions were seen in the testes and epididymis. 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. Corresponding to these changes significant decreases in serum testosterone levels were also observed and the spermatid 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.

Conclusion: Chlorpromazine injected simultaneously with cadmium had neither protective nor curative effects against cadmium toxicity. It was thought that studies concerning prevention or treatment of cadmium toxication should be planned for longer time periods to obtain better outcomes.

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, Kampüs,
42075, Konya, Türkiye

Geliş: 01.10.2010, Kabul: 07.11.2010
*tunaerdem79@hotmail.com

Anahtar kelimeler: Kadmiyum, toksikasyon, klorpromazin,
patoloji

Keywords: Cadmium, toxication, chlorpromazine, pathology

► Giriş

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 kirlenmelerden biri olan ve canlılar üzerindeki toksik etkileri bilinen kadmiyum, maden cevherlerinden doğrudan doğruya üretilmeyen ağır metallere aittir. Kadmiyumun çevreye yayıldığı başlıca kaynaklar; maden ocakları, rafineriler, sanayi atıkları, fosfatlı gübreler, bazı haşere ilaçları ve motor yağlarıdır (Baldwin ve Marshall 1999). 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 antelmantik olarak kullanılmaktadır (Kaya ve Akar 2002, Olabarriete ve ark 2001). Kadmiyumun nikel alaşımı yapılarak alkali pillerin üretimi, plastik madde üretimi, lehim üretimi, kadmiyum kaplamalı mutfak malzemeleri ve galvanoplastide kullanılmaktadır (Casalino ve ark 2002). 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). 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 (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).

Kadmiyumla olan zehirlenmelerde, solunum sistemi, dolaşım sistemi, mide ve bağırsaklar, kemik doku, kan yapımı, böbrek, testis, pankreas gibi pek çok or-

gan 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 için 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). Bu amaçla kullanılan klorpromazin, antihistaminik ilaçlar geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuş, tıpta ilk kullanılan ve değerini günümüzde kısmen de olsa koruyan bir nöroleptiktir (Nienwenhus 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.

► Gereç ve Yöntem

• Hayvan materyali ve çalışma grupları

Araştırmada Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilen sağlıklı 64 adet (4-6 aylık, 210-440 g) erkek Sprague-Dawley ırkı rat kullanıldı. Araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi deney 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 AS, Antalya) ve su ile *ad libitum* beslendi.

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 Tablo 1'de belirtilen şekilde gruplandırıldı. Çalışmanın başlangıcında ratlar hassas te-

Tablo 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)

razi ile tartılarak canlı ağırlıkları belirlendi. Bu canlı ağırlıklara göre hesaplanan kadmium klorür (CdCl_2 , Aldrich, Katalog No:202908) ve klorpromazin (Largactil® 25 mg amp, Eczacıbaşı İlaç Tic., İstanbul) gruplandırılmada 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® flk, Pfizer İlaç San., İstanbul) genel anesteziye alınan ratların canlı ağırlıkları belirlendi ve intrakardiyak kan alınımı takiben dekapitasyon yöntemiyle ötanazileri yapıldı.

• Kan örneklerinin toplanması ve hematolojik incelemeler

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 Testosteron Kiti (Siemens, Advia) ve XP Hormon Otoanalizörü (Siemens Advia Centaur), malondialdehid (MDA) değerleri MDA kiti (Bioxytech® Oxis Research, Cayman) ve ELX 800 Eliza Reader (Biotek), serum biyokimyasal değerler (Üre, kreatinin, alkalen fosfat, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gamma glutamil transferaz, amilaz, lipaz, total protein, albumin, kolesterol, trigliserit, total bilirubin, direk bilirubin) Dimension® Marka kitler ile otoanalizör (Siemens Dimension RXL MAX)'de ölçüldü.

• Nekropsi ve histopatolojik incelemeler

Çalışma sonunda ötanazileri yapılan ratların sistemik nekropsileri yapılarak önceden hazırlanmış formlara makroskopik bulguları kaydedildi. Nekropsisi yapılan ratların karaciğer, böbrek, testis ve epididimisi hassas terazi ile tartılarak sonuçlar kaydedildi. Gerekli görülen olgularda organlardan makroskopik resimler çekildi. Histopatolojik incelemeler için karaciğer, böbrek, kalp, dalak, pankreas, beyin ve beyincikten 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 µm kalınlığında alınan tüm kesitler Hematoksilin-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, Tok-

yo, 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 tubulus seminiferus kontortus (TSK) çapı ölçülerek elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri yapıldı.

• İmmünohistokimyasal incelemeler

İmmünohistokimyasal incelemeler için testis, epididimis, böbrek ve karaciğerden lizinli lamlara alınan kesitler, metallothionein (MT) için Streptavidin-biotin immunoperoxidaz yöntemiyle boyandı. Bu amaçla 1/50 oranında sulandırılmış primer antikor (Monoclonal Mouse Anti-Horse Metallothionein, MT, E9, DakoCytomation) biotinle konjuge edilmiş sekonder antikor (DakoCytomation LSAB2® System HRP K675) ve Streptavidin-peroxidaz (Dako Cytomation LSAB2® System HRP K675) kullanıldı.

İstatistiksel analiz

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). Sonuç-

Tablo 2. Kontrol ve deneme gruplarında canlı ağırlık artışı ve rölatif organ ağırlıkları*.

	Gruplar	Deneme Periyotları	
		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 ($p < 0.05$).

lar, mean±SE olarak sunuldu. $P<0.05$ değeri istatistikî 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.

► Bulgular

• 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.

• 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 Tablo 2'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 Tablo 2'de belirtildi.

• Hematolojik bulgular

Tüm gruplarda deneme periyodunun 7. ve 21. günü ratlardan genel anestezi altında alınan kanlardan elde edilen hematolojik değerler (Tablo 3) ve testosteron düzeylerine (Tablo 4) ait sonuçlar ilgili tablolarda verildi. Ölçülen rutin serum biyokimyasal parametreler ve MDA değerlerine ait sonuçların referans aralıkları olması veya gruplar arasında farkın istatistiksel olarak önemli olmaması nedeniyle bu sonuçlara ait bilgiler verilmemi.

• Makroskopik bulgular

K Grubu; 7. ve 21. günde nekropsileri yapılan ratların organlarında makroskopik lezyona rastlanmadı (Resim 1A).

KD Grubu; KD-7 alt grubundaki tüm ratların testislerinin sarımsı renkte ve küçük olduğu dikkati çekerken, bu gruptaki 4 ratın epididimislerinde sarımsı renkli ve susam tanesi büyüklüğünde yapılar gözlemlendi (Resim 1B). KD-21 alt grubunda, ratların tümünde testisler küçük yapıdaydı ve bu testislerinin sert kıvamlı ve alacalı bir görünümde olduğu ve kesit yüzlerinin kuru olduğu dikkati çekti. Dört adet ratın epididimislerinde ise sarımsı-beyaz renkte birkaç mm çapında odaklar gözlemlendi (Resim 1C). Ratlardan birinde bu bulgulara ilaveten epididimisin korpus bölümünde genişleme dikkati çekti. Ratlardan üçünde ise karaciğerin hafif açık renkli olduğu belirlendi.

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

KDKPZ Grubu; KDKPZ-7 alt grubundaki ratlarda testislerin kontrol grubuna göre küçük oldukları gözlemlenirken, üç ratın epididimisinde sarımsı renkte birkaç mm çapında odaklara rastlandı. KDKPZ-21 alt grubunda, ratların tümünde testislerin küçük, sert kıvamda ve kesit yüzlerinin kuru oldukları, iki olguda ise alacalı bir görünümde olduğu 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.

• Histopatolojik bulgular

Testiste ölçülen TSK sonuçları Tablo 4'de ve incelenen organlara ait histopatolojik bulgular ise Tablo 5'te sunuldu.

Tablo 3. Kontrol ve deneme gruplarında hematolojik sonuçlar*.

	Gruplar	Deneme Periyotları		Referans Aralığı
		7. Gün	21. Gün	
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	K	7.255 ± 0.426 ^{a,A}	7.348 ± 0.278 ^{a,A}	7-10 $10^6/\text{mm}^3$ (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}	
Hemogloblin (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 ($p<0.05$).



Resim 1. A. Kontrol grubunda (K-7) testis ve epididimislerin normal görünümü, B. KD grubunda testislerde atrofi ve sarımsı renkte alacalı görünüm (KD-7 alt grubu), C. 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).

• İmmunohistokimyasal bulgular

İncelenen karaciğer, böbrek, testis ve epididimis kesitlerinde MT için yapılan immunohistokimyasal boyamalara ait değerlendirmeler Tablo 6'de sunuldu.

► Tartışma

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 ($p < 0.05$) gözlemlendi (Tablo 2). 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.

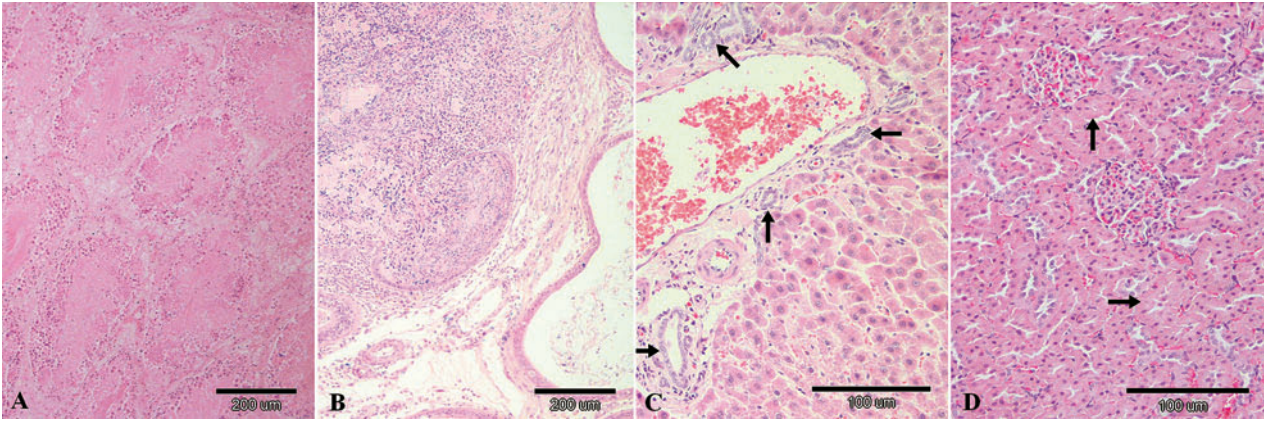
Tablo 4. Kontrol ve deneme gruplarında serum testosteron ve testiste TSK çap ölçüm sonuçları*.

	Gruplar	Deneme Periyotları	
		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}
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 sütündeki (a, b) farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder ($p < 0.05$).

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 ($p > 0.05$, Tablo 3). 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 gözlemlendi (Tablo 3). 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 (Tablo 3). 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 (Tablo 3).

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). 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 (Tablo 2). Bu çalışmada, makroskobik incelemelerde kadmiyum uygulanan gruplarda (KD ve KDKPZ) 7. gün sonunda, testislerde küçülmenin belirgin ve renginin sarımsı olduğu (Resim 1B), 21. gün sonunda ise küçülmeyle birlikte sert kıvamda, alacalı bir görünümde ve



Resim 2. A. TSK'larda yaygın ve şiddetli nekroz, intersitisyumda Leydig hücrelerinde nekroz ve ödem, testis, HE, (KD-7 alt grubu), B. Kanal bütünlüğünde bozulma ve spermatik granülom, intersitisyumda ödem ve nötrofil granülosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu, kanal lümenlerinde spermatozoa miktarında azalma, epididimis, HE, (KDKPZ-7 alt grubu), C. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve sinuzoidlerde daralma, portal alanda safra kanalı sayısında artış (oklar), karaciğer, HE, (KD-7 alt grubu), D. Proksimal tubullerde dejenerasyon (oklar), böbrek, HE, (KD-7 alt grubu).

sarımsı renkte olduğu (Resim 1C) ve kesit yüzlerinin kuru olduğu dikkati çekti. Klorpromazin uygulamasının testislerde makroskobik bir değişikliğe neden olmadığı görülmüş, kadmiyumla birlikte verilmesinin ise kadmiyumun neden olduğu bozuklukları engellemeyeceği belirlenmiştir.

Aoki ve Hoffer (1978), kadmiyum verilen ratların testislerinde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) şekillendiğini belirtmişler, kadmiyum 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 oluştuğunu ifade etmişlerdir. Mikrovasküler tıkanıklığın iskemiyle sonuçlanmasının sebebinin ratlarda testis arterlerinin end arter özelliğinden kaynaklandığını vurgulamışlardır. Yapılan çalışmalarda, kadmiyum toksikasyonuna bağlı olarak, akut dönemlerde testiste interstisyel bölgede ödem, hemorajik nekroz, nötrofil granülosit infiltrasyonu, hiperemi, damarlarda dilatasyon ve tromboz ile TSK'larda dejenerasyon ve nekroza rastlandığı, kronik dönemlerde interstisyel alanda bağ doku artışı, fibrozis ve lenfosit infiltrasyonu ile TSK'larda nekroz gözlemlendiği bildirilmiştir (Gupta ve ark 1967, Gunn ve Gould 1970, 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 (Tablo 5, Resim 2A). 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 (Tablo 4).

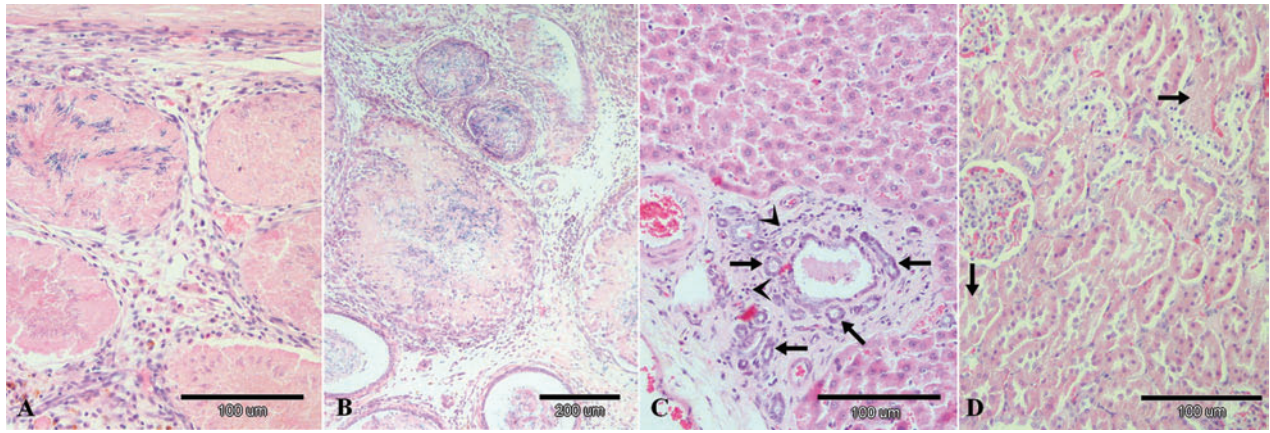
Kadmiyumun sadece spermatogenezisi değil, aynı zamanda testosteron üretimini de inhibe ettiği, kadmiyum uygulaması sonucu Leydig hücrelerinin sayısında azalma ve paralel olarak serum testosteron düzeylerinde düşmenin gözlemlendiği bildirilmiştir (Gunn ve Gould 1970, Niewenhuis 1980, Saksena ve ark 1997, 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 katkı

siyla rejenere olmasından (Saksena ve ark 1997) ile ri 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 ($p>0.05$, Tablo 4). Histopatolojik incelemelerde de kadmiyum uygulanan gruplarda, testiste intersitisyumda ödem, nekroz ve karyoreksisle birlikte Leydig hücrelerinin gözden silinmesi (Resim 3A), serum testosteron düzeylerindeki düşüşlerin olası nedenini açıklamaktadır.

Kadmiyumun neden olduğu hasarı önlemek amacıyla

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 edil-



Resim 3. A. İntersitisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve bağ doku artışı, TSK'larda yaygın ve şiddetli nekroz, testis, HE, (KDKPZ-21 alt grubu). B. Nekrotik hücreler ve spermatozoa çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu, intersitisyumda ödem, kanal lümenlerinde az sayıda spermatozoa ve nekrotik hücre döküntüleri, epididimis, HE, (KDKPZ-21 alt grubu). C. Portal alanda safra kanalı sayısında artış (oklar) ve az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu (okbaşları) ve hepatositlerde hafif dejenerasyon, karaciğer, HE, (KDKPZ-21 alt grubu). D. Proksimal tubullerde dejenerasyon (oklar), böbrek, HE, (KD-21 alt grubu).

la; çinko, vitamin E, β -karoten, selenyum, 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 söz edilmiştir. 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 (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

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). 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 (Tablo 6, Resim 4A).

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 verildikten sonra değişik zamanlarda nekropsi yapıldığını, erken dönemlerde bazı testislerin büyüklük ve ağırlıklarında artışlar belirlenmesine rağmen, ilerleyen günlerde testis ve epididimisin soluk sarı renkli olduğu, 4. hafta sonunda yapılan nekropsilerinde ise ağırlıkların azaldığı ve bazı olgularda testisle-

Tablo 5. Kontrol ve deneme gruplarında organlarda septanan histopatolojik bulgular.

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

Tablo 5. (Devam). Kontrol ve deneme gruplarında organlarda saptanan histopatolojik bulgular:

Organ	K		KD		KPZ		KDKPZ	
	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün	7. Gün	21. Gün
Karaciğer	- (6/6)	- (6/6)	+	+	- (6/6)	- (4/6) + (2/6)	+	+
	- (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)
	- (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	- (6/6)	- (6/6)	+	+	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	+	+
	- (6/6)	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	- (4/6) + (2/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (4/6) + (2/6)	- (3/6) + (3/6)
	- (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)
Dalak	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
	- (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)
	- (3/6) + (3/6)	- (5/6) + (1/6)	- (1/6) + (5/6)	- (5/6) + (5/6)	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	- (2/6) + (4/6)	- (4/6) + (2/6)
Beyin	- (6/6)	- (6/6)	+	+	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	+	+
	- (5/6) + (1/6)	- (6/6)	+	+	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
	- (6/6)	- (6/6)	- (4/6) + (2/6)	- (5/6) + (1/6)	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	- (5/6) + (1/6)	- (4/6) + (2/6)
Beyincik	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
	- (5/6) + (1/6)	- (5/6) + (1/6)	+	+	- (6/6)	- (6/6)	+	+
	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
Pankreas	- (6/6)	- (6/6)	+	+	- (6/6)	- (6/6)	+	+
	- (5/6) + (1/6)	- (5/6) + (1/6)	+	+	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
	- (6/6)	- (6/6)	+	+	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
Kalp	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)
	- (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)
		- (4/6) + (2/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (6/6)	- (5/6) + (1/6)	

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

rin 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 (Tablo 2). 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 (Resim 1B, C). Mikroskopik incelemelerde bu odakların spermatik granülomlar olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte intersitisyumda ödem, mononükleer hücre infiltrasyonları ile kanal lümenlerinde spermatoza yoğunluğunda azalma ve bazı olgularda kanal lümenlerinde dilatasyon gözlenmiştir (Resim 2B, 3B). Saptanan makroskopik ve mikroskopik lezyonların, araştırmacılar tarafından bildirilen (Gupta ve ark 1967, Gunn ve ark 1970), kadmiumun 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 lümenlerinde spermatazoa yoğunluğunun, K ve KPZ gruplarına göre daha az olduğu dikkati çekmiş (Tablo 5), oluşan spermatik granülomların, kadmiumun kan-testis bariyerini bozması sonucu geliştiği kanısına varılmıştır. Epididimiste immunohistokimyasal incelemeler sonucunda K ve KPZ gruplarında MT için pozitif reaksiyon belirlenememiş, KD ve KDKPZ gruplarında intersitisyum, kanal epitelleri (Resim 4B) ve lümenlerinde pozitif reaksiyon gözlenmiştir (Tablo 6).

Karaciğer ve böbrek, sistemik kadmiumun elimine edilmesinde önemli iki organdır. Bundan dolayı kadmiumun her iki organda da yüksek miktarda birikebilme yeteneğine sahip olduğu belirtilmiştir (Zalups ve Ahmad 2003). Ratlarda kadmium 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) kadmium 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 (Tablo 2). Servi ve ark (2000), kadmium uygulanan tavşanlarda karaciğerlerin büyüdüğünü, kenarlarının kütleştiğini ve şişkin bir görünümde olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da, makroskopik 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 mikroskopik incelemelerde hepatositlerde dejenerasyon ve nekroz K ile KPZ gruplarında gözlenmezken, KD ve KDKPZ gruplarında belirlenmiştir (Resim 2C, 3C, Tablo 5). Bununla birlikte karaciğerin zedelenmeye karşı gösterdiği reaksiyonlardan biri olan (Stalker ve Hayes 2007, Haschek ve ark 2010) safra kanalı proliferasyonuna (Resim 2C, 3C) ise K grubu hariç diğer 3 grupta da rastlanmıştır, her üç grupta da 21 günlük periyotta lezyonun daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 5). Öztürk ve ark (1999), tavşanlarda kadmium 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 (Tablo 5). Gözlenen bu histopatolojik bulgular kadmium uygulaması sonucu diğer araştırmacılar tarafından bildirilen (Katsuta ve ark 1993, 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 uygulan grupta safra kanalı proliferasyonunun gözlenmesi, klorpromazinin karaciğer üzerine olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Sunulan çalışmada ise kadmium uygulanan grupların hem 7 hem de 21 günlük periyotlarında karaciğerde hepatositlerde ve sinuzoidlerde MT için pozitif reaksiyon tespit edilmiştir (Tablo 6, Resim 4C).

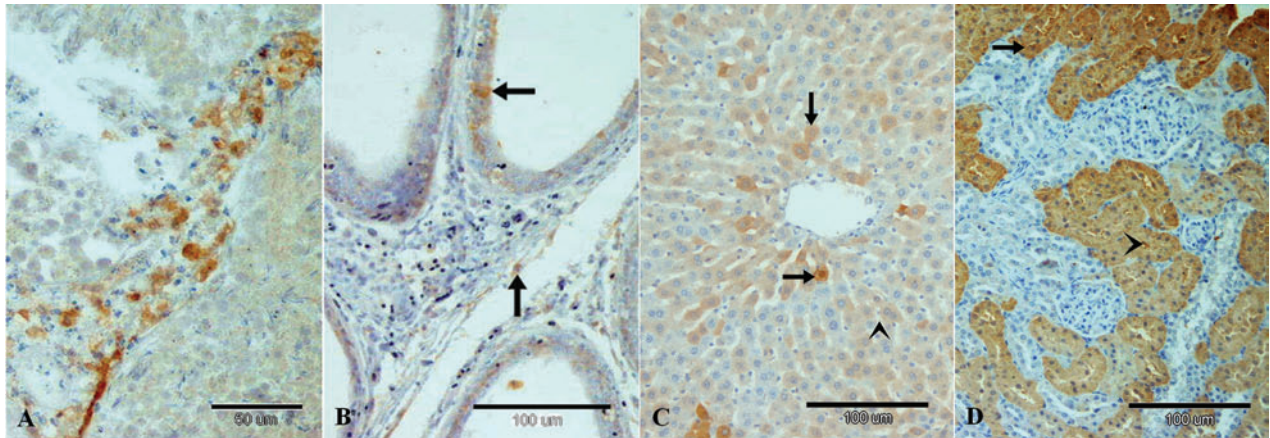
Sunulan çalışmada, kadmiyum ve klorpromazin uygulamaları sonucunda böbrek ağırlıklarında oluşabilecek değişiklikleri tespit etmek amacıyla rölatif böbrek ağırlıkları belirlendi, ancak hem 7. gün hem de 21. gün sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemsiz ($p>0.05$) olduğu dikkati çekti (Tablo 2). 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 (Tablo 2). 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). 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 (Resim 2D,3D), bazı ratlarda ise nekroz ile birlikte medullada mineralizasyona rastlanmıştır (Tablo 5). Böbreklerde gözlenen histopatolojik değişikliklerin çok belirgin olmadığı dikkati çekmiş, bu bulgular bazı araştırmacılar tarafından (Lermioğlu ve Bernard 1998, Xu ve ark 2009) öne sürülen, böbrek lezyonlarının kadmiyumun uzun süre ve tekrarlayan dozlarda alınması sonucunda oluşabileceği fikri ile paralellik göstermektedir. Kadmiyum verilmeden önce klorpromazin uygulamasının yapıldığı durumlarda kadmi-

yuma bağlı böbrek hasarının önlenemediği (Tang ve ark 1999, Xu ve ark 2009), fakat kadmiyumdan sonra klorpromazin uygulamasının böbrek hasarını önlenemediği bildirilmiştir (Lermioğlu ve Bernard 1998). Sunulan çalışmada, kadmiyum ve klorpromazin eş zamanlı olarak verilmiş ve böbrek hasarının tam olarak şekillenmediği gözlemlendiğinden, kadmiyum ve klorpromazinin eş zamanlı verilmesinin kadmiyumun neden olduğu böbrek hasarını engelleyip engelleyemediği konusunda bir sonuca varılamamıştır. 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 (Tablo 6, Resim 4D).

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 hücresel 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.

Çalışmada incelenen diğer organlara (kalp, dalak, pankreas, beyin ve beyincik) ait histopatolojik değişiklikler Tablo 5'te verilmiş olup, saptanan değişikliklerin çok önemli olmaması nedeniyle ayrıntılı değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesi sonucunda, kadmiyumun tek başına (KD) ve klorpromazinle birlikte verildiği (KDKPZ) gruplarda can-



Resim 4. MT lokalizasyonu, Streptavidin-biotin peroksidaz. A. İntersitisyum ve Leydig hücrelerinde pozitif boyanma, testis (KDKPZ-7 alt grubu), B. Kanal epiteli ve intersitisyumda pozitif boyanma (oklar) epididimis (KDKPZ-7 alt grubu), C. Hepatosit (oklar) ve sinuzidlerde (okbaşı) pozitif boyanma, karaciğer (KD-21 alt grubu), D. Proksimal tubul epiteli (ok) ve lümeninde (okbaşı) pozitif, glomerulus ve distal tubullerde negatif boyanma, böbrek, (KD-21 alt grubu).

Tablo 6. Kontrol ve deneme gruplarında organlarda saptanan immunohistokimyasal bulgular.

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

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

lı 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 rastlanmış, intersitisyumda ise ödem ve damarlar da tromboz gözlenmiştir. Gözlenen bu değişikliklere paralel olarak, serum testosteron düzeylerinde önemli düşüşler saptanmış, 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 kapsamasından kaynaklanmış olması ile açıklanabilir.

► Öneriler

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.

► Teşekkür

Doktora tezinden özetlenen bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 07202032).

► Kaynaklar

Akman MŞ, 1976. Özel Toksikoloji, A.Ü.Veteriner Fakültesi Yayınları, Yayın No:320, Ders Kitabı No:220, Ankara.

Aoki A, Hoffer AP, 1978. Reexamination of the lesions in rat testis caused by cadmium. *Biol Reprod*, 18, 579-591.

- Aydoğdu N, Kanter M, Erbaş H, Kaymak K, 2007. Kadmiyumla bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetil sisteinin nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri. *Erciyes Tıp Fak Derg*, 29, 89-96.
- Baldwin DR, Marshall WJ, 1999. Heavy metal poisoning and its laboratory investigation. *Ann Clin Biochem*, 36, 267-300.
- Bereket G, Yücel E, 1990. Monitoring of heavy metal pollution of traffic origin in Eskişehir. *Doğu-Tr J Chem*, 14, 266-271.
- Casalino E, Calzaretto G, Sblano C, Landriscina C, 2002. Molecular inhibitory mechanisms of antioxidant enzymes in rat liver and kidney by cadmium. *Toxicol*, 179, 37-50.
- Creasy DM, 2001. Pathogenesis of male reproductive toxicity. *Toxicol Pathol*, 29, 64-76
- Çolakoğlu N, Kükner A, Kara H, Ozan E, 2004. 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*, 24, 201-206.
- Danielson KG, Ohi S, Huang PC, 1982. Immunochemical detection of metallothionein in specific epithelial cells of rat organs. *Proc Natl Acad Sci*, 79, 2301-2304.
- El-Ashmawy IM, Youssef SA, 1999. The antagonistic effect of chlorpromazine on cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharm*, 161, 34-39.
- El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH, 2004. 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*, 42, 1563-1571.
- Foley GL, 2001. Overview of male reproductive pathology. *Toxicol Pathol*, 29, 49-63.
- Goyer R, 1991. Metals, In: Amdur Ed, Casarett and Doull's Toxicology, 4th. Ed, Mc Graw-Hill, Hinc, New York, USA, pp. 633-680.
- Goyer R, 1996. Toxic effect of metals. In: Casarett and Doull's Toxicology. Mc-Graw and Hill inc, pp. 699-701.
- Gunn SA, Gould TC, Anderson WAD, 1970. Comparative mechanisms of action on monochlorhydrin and cadmium induced necrosis of the caput epididymis of the rat. *Biol Reprod*, 3, 35-42.
- Gupta RK, Barnes GW, Skelton FR, 1967. Light-microscopic and immunopathologic observations on cadmium chloride-induced injury in mature rat testis. *American Soc Invest Pathol*, 51, 191-205.
- Haschek WM, Wallig MA, Rousseaux C, 2010. Fundamentals of Toxicologic Pathology. 2nd edition, Academic Press, London, UK.
- Heffron C, Reid J, Elfving D, Stoewsand G, Haschek W, Telford J, Furr A, 1980. Cadmium and zinc in growing sheep feed silage corn, grown on municipal sludge amended soil. *J Agricul Food Chem*, 28, 58-61.
- Hughes MR, Smits JE, Eliot JE, Bennett DC, 2000. Morphological and pathological effects of cadmium ingestion on pekin ducks exposed to saline. *J Toxicol Environ Health*, 61, 591-608.
- Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F, 1993. Ovariectomy enhances cadmium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 119, 287-289.
- Katsuta O, Hiratsuka H, Matsumoto J, Iwata H, Toyota N, Tsuchitani M, Umemura T, Marumo F, 1994. Cadmium-induced osteomalacic and osteopetrotic lesions in ovariectomized rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 126, 58-68.
- Kaya S, Akar F, 2002. Metaller, Diğer İnorganik ve Radyoetkin Maddeler. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. Editörler,

- Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Medisan Yay, 2. bası, s.207-250.
- Koyutürk M, Yanardağ R, Bolkent S, Tunali S, 2006. Influence of combined antioxidants against cadmium induced testicular damage. *Environ Toxicol Pharmacol*, 21, 235-240.
- Lanning LL, Creasy DM, Chapin RE, Mann PC, Barlow NJ, Regan KS, Goodman DG, 2002. Recommended approaches for the evaluation of testicular and epididymal toxicity. *Toxicol Pathol*, 30, 507-520.
- Larregle EV, Varas SM, Oliveros LB, Martinez LD, Anton R, Marchevisky E, Gimenez, MS, 2008. Lipid metabolism in liver of rat exposed to cadmium. *Food Chem Toxicol*, 46, 1786-1792.
- Lermioğlu F, Bernard A, 1998. Effect of calmodulin inhibitors and verapamil on the nephrotoxicity of cadmium in rat. *Toxicol Let*, 95, 9-13.
- Luna LG, 1968. Manual of histologic staining methods of armed forces institute of pathology. Third Ed, McGraw-Hill Book Company, New York, USA.
- Ness RD, 2004. Rodents. In: Carpenter JW Editor. *Exotic Animal Formulary*. Third edition. Elsevier Saunders, London, England.
- Niewenhuis RJ, 1980. Effects of cadmium upon regenerated testicular vessels in the rat. *Biol Reprod*, 23, 171-179.
- Niewenhuis RJ, Fende PL, 1978. The protective effect of selenium on cadmium-induced injury to normal and cryptorchid testes in the rat. *Biol Reprod*, 19, 1-7.
- Niewenhuis RJ, Prozialek WC, 1987. Calmodulin inhibitors protect against cadmium-induced testicular damage in mice. *Biol Reprod*, 37, 127-133.
- Nishimura H, Nishimura N, Tohyama, C, 1990. Localization of metallothionein in the genital organs of the male rat. *J Histochem Cytochem*, 38, 927-933.
- Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT, 2005. Cadmium. In: *Handbook on the Toxicology of Metals*, Eds; Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg L, 3rd edition, Academic Press, New York, USA, pp: 445-486.
- Novelli ELB, Marques SFG, Almeida JA, Diniz YS, Faine LA, Ribas BO, 2000. Toxic mechanism of cadmium exposure on cardiac tissue. *Toxicol Sub Mec*, 19, 207-217.
- Ognjanovic BI, Pavlovic SZ, Maletic SD, Zikic RV, Stajn AS, Radojicic RM, Saicic ZS, Petrovic VM, 2003. Protective influence of vitamin E on antioxidant defense system in the blood of rats treated with cadmium. *Physiol Res*, 52, 563-570.
- Olabarriete J, Lazou B, Yuric C, Cambar J, Cajaraville M, 2001. In vitro effects of cadmium on two different animal cell models. *Toxicol In Vitro*, 511-517.
- Öztürk G, Yılmaz F, 2000. Föetal ve neonatal dönem farelerde kadmiyum toksikasyonunun patolojik yönden incelenmesi. *Firat Üniv Sağ Bil Derg*, 14, 1-6.
- Öztürk G, Yılmaz F, Özer H, 1999. Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine patolojik incelemeler. *Firat Üniv Sağ Bil Derg*, 13, 243-248.
- Puri VN, Saha S, 2003. Comparison of acute cardiovascular effects of cadmium and captopril in relation to oxidant and angiotensin converting enzyme activity in rats. *Drug Chem Toxicol*, 26, 213-218.
- Rencüzoğulları N, 2006. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine likopenin etkilerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, MKÜ Sağ Bil Esti-tüsü.
- Roels H, Bernard A, Buchet J, Lauwerys R, Hotter G, 1993. Markers of early renal changes induced by industrial chemicals, III, Application to workers exposed to cadmium. *Br J Med*, 50, 37-48.
- Saksena SK, Dahlgren L, Lau IF, Chang MC, 1997. Reproductive and endocrinological features of male rats after treatment with cadmium chloride. *Biol Reprod*, 16, 609-613.
- Sawamoto O, Yamate J, Kuwamura M, Kotani T, Kurisu K, 2003. Development of sperm granulomas in the epididymides of L-cysteine-treated rats. *Toxicol Pathol*, 31, 281-289.
- Saygı Ş, Deniz G, Kutsal O, Vural N, 1991. Chronic effects of cadmium on kidney, liver, testis and fertility of male rats. *Biol Trace Elem Res*, 31, 209-214.
- Servi K, Çevik A, Kara H, 2000. Kadmiyumun neden olduğu karaciğer ve böbrek hasarına karşı şelatör maddelerin etkisi. *Firat Üniv Sağ Bil Derg*, 14, 175-179.
- Shiraishi N, Waalkes MP, 1996. Acquired tolerance to cadmium induced toxicity in rodent testes. *Toxicol Subs Mech*, 15, 27-42.
- Sk UH, Bhattacharya S, 2006. Prevention of cadmium induced lipid peroxidation, depletion of some antioxidative enzymes and glutathione by a series of novel organoselenocyanates. *Environ Toxicol Pharmacol*, 22, 298-308.
- Stalker MJ and Hayes MA, 2007. Liver and Biliary System. In: *Jubb Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, Ed; Maxie MG, 5th edition, Vol 2, Saunders Comp, pp. 298-387.
- Tang LF, Yang YN, Chen YM, Zhang ZL, Song L, Feng ZY, 1999. Influences of chloropazine, nimodipine and their combination on the toxic effects of cadmium in liver and kidney of mice. *Biol Environ Sci*, 12, 214-221.
- Templeton DM, 1990. Cadmium uptake by cells of renal origin. *J Biol Chem*, 15, 21764-21770.
- Thevenod F, 2003. Nephrotoxicity and the proximal tubule insights from cadmium. *Nephron Physiol*, 93, 87-93.
- Tohyama C, Nishimura N, Suzuki JS, Karasawa M, Nishimura H, 1994. Metallothionein mRNA in the testis and prostate of the rat detected by digoxigenin-labeled riboprobe. *Histochem*, 101, 341-346.
- Xu B, Xu ZF, Deng Y, Yang JH, 2010. Protective effects of chlorpromazine and verapamil against cadmium-induced kidney damage in vivo. *Experimental Toxicol Pathol*, 62, 27-34.
- Wang X, Chan H, Goyer A, Cherian G, 1993. Nephrotoxicity of repeated injections of cadmium-metallothioneine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 119, 11-16.
- Yamano T, Shimizu M, Noda T, 1998. 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*, 46, 392-402.
- Yılmaz F, Öztürk G, Özer H, 1999. Farelerde deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonunun patolojik yönden incelenmesi. *Firat Üniv Sağ Bil Derg*, 13, 271-276.
- Yiin SJ, Chern CL, Sheu JY, Tseng WC, Lin TH, 1999. Cadmium-induced renal lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *J Toxicol Environ Health*, 57, 403-413.
- Zalups R, Ahmad S, 2003. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*, 186, 163-188.