

Atf İçin: Şensoy, E. (2023). Kadmiyum Klorür Toksisitesinin Karaciğer, Böbrek ve Pankreasta Neden Olduğu Hasarı Melatonin Önler mi?. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(4), 2382-2392.

To Cite: Şensoy, E. (2023). Does Melatonin Prevent Damage Caused by Cadmium Chloride Toxicity to the Liver, Kidney, and Pancreas?. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(4), 2382-2392.

Kadmiyum Klorür Toksisitesinin Karaciğer, Böbrek ve Pankreasta Neden Olduğu Hasarı Melatonin Önler mi?

Erhan ŞENSOY*¹

Öne Çıkanlar:

- CdCl₂ organ ağırlığında artışa neden oldu
- CdCl₂ patolojilere yol açtı
- Melatonin; CdCl₂ kaynaklı patolojileri önledi

Anahtar Kelimeler:

- Kadmiyum
- Melatonin
- Toksisite
- Gebelik

ÖZET:

Yedinci tehlikeli ağır metal olan Kadmiyum, insan sağlığı için temel risk faktörlerinden birisi olarak ifade edilebilir. Besinlerle veya suyla vücuda alınan Kadmiyum, doku ve organlarda birikerek patolojilere yol açar. Düzenleyici görevleri olan Melatonin, aynı zamanda antioksidan bir hormondur. Çalışmanın amacı, oral ve intraperitoneal yolla CdCl₂ verilen gebe farelerin karaciğer, böbrek ve pankreaslarında belirlenen patolojilerin önlenmesinde melatoninin koruyucu rolünün araştırılmasıdır. Sunulan çalışmada gebelik sürecinde Cd alımı arttığı için gebe fareler kullanıldı. 42 gebe fare ile yedi grup (n:6) oluşturuldu. Kontrol (I.) grubuna oral yolla serum fizyolojik verildi. II. gruba CdCl₂, III. gruba Melatonin, IV. gruba CdCl₂+Melatonin oral yolla verildi. V. gruba CdCl₂, VI. gruba Melatonin, VII. gruba CdCl₂+Melatonin intraperitoneal yolla verildi. Her iki uygulama yönteminde CdCl₂ için 2 mg/kg/bw, Melatonin için 3 mg/kg/bw kullanıldı. Rutin histolojik işlemler gerçekleştirilen karaciğer, böbrek ve pankreas dokuları Hematoksilen-Eozinle boyandı. Işık mikroskobu ve elektron mikroskobu kullanılarak karşılaştırma yapıldı. CdCl₂ verilen grupların ortalama organ ağırlıklarında artış belirlenirken, CdCl₂+Mel gruplarında ortalama organ ağırlıklarının azaldığı görüldü (p: 0.02). Uygulama gruplarında CdCl₂ kaynaklı patolojiler belirlenirken, CdCl₂+Mel verilen gruplarda patolojilerin azaldığı belirlendi. İyileşmenin en çok karaciğerde olduğu görüldü. Melatonin'in karaciğer, böbrek ve pankreasta görülen CdCl₂ kaynaklı patolojilerin tedavisinde etkili olabileceği belirlendi. Gebelik döneminde kadmiyuma yoğun olarak maruz kalan kadınların, uyku düzenlerine dikkat etmeleri ve melatoninin takviyesi almaları önerilir. Kadmiyum maruziyetine karşı melatoninin diğer organlardaki etkisinin belirlenmesi için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Does Melatonin Prevent Damage Caused by Cadmium Chloride Toxicity to the Liver, Kidney, ve Pancreas?

Highlights:

- CdCl₂ caused an increase in organ weight
- CdCl₂ caused pathologies
- Melatonin; prevented pathologies caused CdCl₂

Keywords:

- Cadmium
- Melatonin
- Toxicity
- Pregnancy

ABSTRACT:

Cadmium, the seventh dangerous heavy metal, it may be one of the main risk factors for human health. Cadmium taken into the body with food or water causes pathologies by accumulating in tissues ve organs. Melatonin, which has regulatory functions, is also an antioxidant hormone. The aim of this study is to investigate the protective role of melatonin in the prevention of pathologies determined in the liver, kidney ve pancreas of pregnant mice given CdCl₂ via oral ve intraperitoneally. Pregnant mice were used because Cd uptake was increased during pregnancy. Seven groups (n:6) were formed with 42 pregnant mice. The saline was given to the control (first) group orally. CdCl₂ was given in group II, Melatonin was given Group III, CdCl₂+Melatonin was given Group IV orally. CdCl₂ was given in group V, Melatonin was given Group VI, CdCl₂+Melatonin was given Group VI intraperitoneally. For the both application method 2 mg/kg/bw CdCl₂ and 3 mg/kg/bw Melatonin were used. Hematoxylin-Eosin was applied to the tissues for which routine histological procedures were performed. For evaluation used the light and electron microscope. While an increase determined in average organ weights in CdCl₂ groups, the average organ weights in CdCl₂+Mel groups was decreased. While pathologies were observed in CdCl₂ groups, the pathologies decreased in CdCl₂+Mel groups. Healing effect of Melatonin was mostly in the liver. Melatonin may be effective to treatment pathologies in the liver, kidney and pancreas. Pregnant women exposed to cadmium during should pay attention to their sleep patterns and take melatonin supplements. Long-term studies are needed to determine effect of melatonin in other organs against cadmium exposure.

¹Erhan ŞENSOY (Orcid ID: 0000-0003-2989-459X), Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Karaman, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Erhan ŞENSOY, e-mail: erhansensoy@kmu.edu.tr

Etik Kurul Onayı /Ethics Committee Approval: Bu makalede yer alan hayvan deneyi için "Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Yerel Etik Kurulu"nın Tarih: 29.11.2019 Toplantı No 2019-64 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı alınmıştır.

GİRİŞ

Endüstriyel üretimin artmasıyla birlikte ağır metal kullanımını da artırmış, bu durum önemli sağlık sorunlarını da beraberinde getirmiştir. Ağır bir metal olan Kadmiyum (Cd) vücut için gerekli bir element olmayıp, toksik etkiye sahiptir (Farhan, 2020). Toksik Maddeler ve Hastalık Kayıt Kurumu'na (ATSDR) göre kanserojen tip-I olarak sınıflandırılmıştır (Janicka ve ark., 2015). Kadmiyumun doğada farklı formları olmakla birlikte; kadmiyum klorür ($CdCl_2$), kadmiyum sülfat, kadmiyum sülfür, kadmiyum oksit en yaygın olanlarıdır (Kumar ve ark.,2018). Kaya erozyonu, volkanik patlama, fosil yakıtların yanması ve endüstriyel faaliyetler sonucu açığa çıkar (Mohammadi ve ark., 2019). Düşük dozları bile toksisiteye yol açabilen Cd; uzun biyolojik yarılanma ömrü, vücuttan düşük atılım hızı ve dokularda birikme gibi özellikleri nedeniyle besin zinciri ve insan sağlığı açısından risk teşkil eder (Renugadevi ve Milton, 2010). Cd, ince barsaktan emildikten sonra kan hücresi proteini olan albümine bağlanarak önce karaciğere, ardından Cd-Metallotiyonin bileşiğine dönüşerek (Cd-MT) böbreğe geçtiği için vücutta biriken Cd'nin yaklaşık %50'si karaciğer ve böbrekte bulunur (Akyolcu ve ark., 2003). Mevcut araştırmalar, çok düşük seviyelerde bile maruz kalınan Cd maruziyetinin karaciğer, böbrek ve pankreasta olumsuz etkilere yol açtığına işaret etmektedir (Zhang ve ark., 2007; Mohammadi ve ark., 2019).

Günümüzde Cd toksisitesinin önlenmesine yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte, yan etkisi olmayan doğal ve tamamlayıcı alternatif ajanlara yönelim artmaktadır. Epifiz bezinin bir hormonu olan Melatonin (Mel; N-asetil-5-metoksitriptamin); omurgalıların bağırsak, deri ve lökositlerden, ayrıca bakteri, protozoa, bitki, mantar ve omurgasızlar tarafından üretilebilir (Shen ve ark., 2022). Uyku döngüsü ve mevsimsel ritimleri düzenlemesinin yanında, immünostimülatör ve sitoprotektif doğal bir antioksidan ajandır (Carlomagno ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2022). Melatoninin antioksidatif rolüne yönelik çalışmalar bulunmakla beraber (Karaca ve ark., 2014; Wilkinson ve ark., 2016; Zhu ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2022), farklı yollarla Cd'a maruz kalan memelilerin gebelik durumunda organlarındaki etkisinin karşılaştırıldığı ve Mel'in koruyucu rolünün test edildiği çalışmalar yetersizdir. Çalışmanın amacı; oral ve intraperitoneal (i.p.) yolla $CdCl_2$ verilen gebe farelerin karaciğer, böbrek ve pankreaslarında meydana gelen değişimlerin histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle belirlenmesi ve Mel'in koruyucu rolünün test edilmesidir.

MATERYAL VE METOT

Etik Kurul İzni

Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden etik kurul izni (SÜDAM, 2019-64) alındı.

Deney Hayvanı

Deney hayvanı olarak kullanılan sekiz haftalık Swiss Albino gebe fareler SÜDAM'dan temin edildi, çalışma süresince farelerin günlük bakımları aynı kurumda gerçekleştirildi.

Çalışma Grupları ve Yapılan İşlemler

Bir gece çiftleşmeye bırakılan fareler arasından vajinal tıkaç oluşumu gözlenen 42 fare (Şensoy ve Öznurlu, 2019), gebeliğin başladığı kabul edilerek rastgele kafeslere alınarak yedi grup oluşturuldu (n:6) (Çizelge1). 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde ve oda sıcaklığında tutulan farelere, yemek ve su kısıtlaması uygulanmadı.

Çizelge 1. Gruplar ve yapılan işlemler

Uygulama Grupları (n:6)	Uygulanan Madde	Uygulanan Maddenin Dozu	Uygulama Yöntemi	Uygulama Süresi (Gün)
I. Grup	Salin (S)	2 ml bw	Oral	21
II. Grup	S+ CdCl ₂	2 ml bw+2 mg kg bw	Oral	21
III. Grup	S+Mel	2 ml bw+3 mg kg bw	Oral	21
IV. Grup	S+ CdCl ₂ +Mel	2 ml +2 mg kg bw+3mg kg bw	Oral	21
V. Grup	S+CdCl ₂	2 ml bw+2 mg kg bw	i.p.	21
VI. Grup	S+Mel	2 ml bw+3 mg kg bw	i.p.	21
VII. Grup	S+CdCl ₂ +Mel	2ml bw+2 mg kg bw+3mg kg/bw	i.p.	21

Cd'nin oral LD₅₀ değeri fareler için 107 mg/kg/bw'dir (Sigma-Aldrich, 2022). Çalışmada farelere LD₅₀ değerinin 1/50'si olan 2 mg/kg/bw CdCl₂ ve 3 mg/kg/bw Mel uygulandı (Çizelge1). Uygulanan dozlar literatür bilgisi dikkate alınarak belirlendi (Oliveira ve ark., 2009; Zargar ve ark., 2015; Satarug ve ark., 2017; Zhou ve ark., 2022; Schaupp ve ark., 2022; Feng ve ark., 2022; Cvean ve ark., 2017; Jiang ve ark., 2022; Pivonello ve ark., 2022; Rahbarghazi ve ark., 2022; Lopes ve ark., 2022; Zhang ve ark., 2022). Grup I'e oral yolla salin verildi. Mel ve CdCl₂ salin içinde çözülerek Grup II, III ve IV'e oral yolla; Grup V, VI, VII'ye i.p. yolla 21 gün süreyle uygulandı (Çizelge1). Uygulama sonrası fareler servikal dislokasyon yoluyla öldürüldü. Karaciğer, böbrek ve pankreasta bisturi yardımıyla alınan örnekler %10'luk formaldehite transfer edildi (Şensoy ve Öznurlu, 2019). Kararlı yapısının bozulmaması için Mel karanlıkta tutuldu ve tüm uygulamalar akşam aynı saatte yapıldı. Kullanılan kimyasallar Sigma ve Merck'ten temin edildi.

Histolojik Analiz ve Yöntemler

Karaciğer, böbrek ve pankreasta alınan dokular, rutin doku takibinin ardından %10'luk formaldehitte fikse edilip parafine aktarıldı. Parafin bloklardan alınan 6 µm'lik kesitlerin boyanması için Hematoksilin-Eozin kullanıldı (Şensoy ve Öznurlu, 2019). Dokular elektron mikroskopisi için 4.39 nm iridyum ile kaplandı. Aynı doku bölgeleri, ışık (Nikon DS Camera Control Unit DS-L1 ve DS-5M dijital kamera x40 büyütmede) ve elektron mikroskopu (ZEISS Gemini SEM 500 Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskopu; FE-SEM, x5K büyütme) altında incelendi.

Histolojik incelemelerde histomorfolojik kriter olarak; karaciğerde hepatosit ve sinüzoidlerin genel durumu, mukozal dejenerasyon, hemoraji ve nekroz oluşumu açısından değerlendirildi (Aydoğdu ve ark., 2007, Karaca ve ark., 2014, Alharbi ve ark., 2019). Böbrekte; Glomerul ve Bowman kapsülü yapılarının genel durumu, kapsül ve boşluk değişimleri, dejeneratif alan ve hemoraji varlığı araştırıldı (Kaplan ve ark., 2009, El-Neweshy ve Srag 2011, Alharbi ve ark., 2019). Pankreasta; Langerhans yapıları ve β hücrelerinin genel durumu ile dejenerasyonu ve hemoraji oluşumu açısından değerlendirildi(Gökalp ve ark., 2005; Alharbi ve ark., 2019).

İstatistiksel Analiz

Analizler için SPSS paket programı kullanıldı. Tek yönlü varyans analizleri için Anova ve ikili karşılaştırmalarda LSD testleri yapıldı (p<0.05).

BULGULAR VE TARTIŞMA**Organ Ağırlıkları**

Çalışma sürecinde hayvan kaybı yaşanmadı. Sıçanların organ ağırlıkları çalışmanın son günü tartıldı.

Çizelge 2. Farelerin organ ağırlıkları

Grup	Ortalama Organ Ağırlığı (gr)*		
	Karaciğer	Pankreas	Böbrekler
I. grup	2.10 ^a	0.39 ^a	0.54 ^a
II. grup	2.95 ^b	0.39 ^a	0.59 ^b
III. grup	2.86 ^c	0.35 ^a	0.53 ^c
IV. grup	2.69 ^c	0.39 ^a	0.52 ^c
V. grup	2.68 ^b	0.34 ^a	0.57 ^b
VI. grup	2.64 ^c	0.35 ^a	0.52 ^c
VII. grup	2.55 ^c	0.36 ^a	0.55 ^c

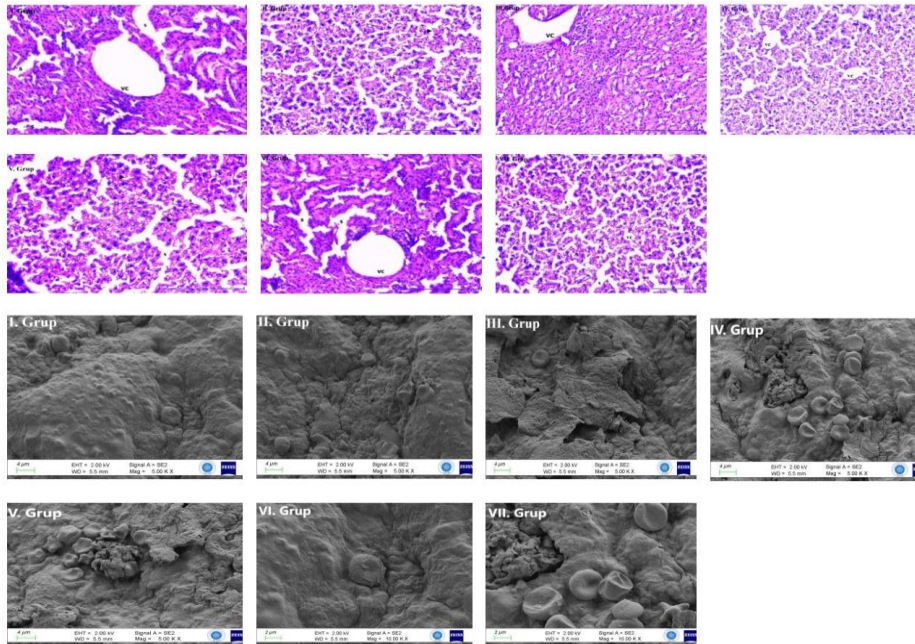
*Aynı sütunda bulunan farklı harfler arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (p<0.05)

Ortalama karaciğer ağırlığının tüm gruplarda artış gösterdiği, oral yolla CdCl₂ verilen gruplardaki artışın i.p. yolla uygulanan gruplardan yüksek olduğu ve II. Gruptaki artışın maksimum olduğu belirlendi (p: 0.02). Ortalama böbrek ağırlığının, hem oral hem de i.p. yolla CdCl₂ uygulanan gruplarda benzer olduğu görüldü (p: 0.02). CdCl₂+Mel gruplarında karaciğer ve böbrek ağırlıklarının azalarak kontrol grubu seviyesine gerilemesi önemli olarak değerlendirildi. Ortalama pankreas ağırlığı bakımından bütün gruplar arasında benzerlik olduğu görüldü (p: 0.15;Çizelge2).

Histolojik Analiz

Karaciğer

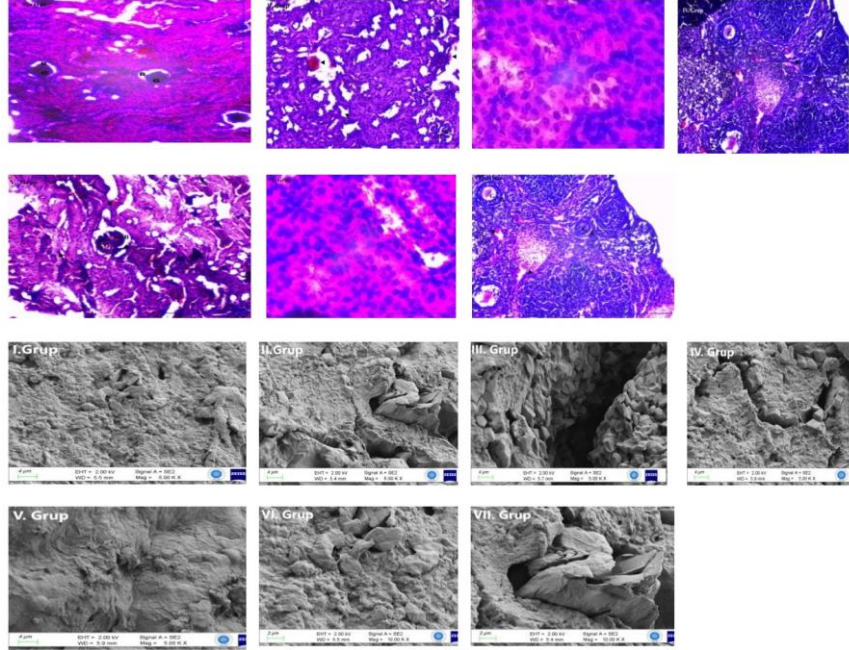
Kontrol grubu karaciğer dokusunda; hepatosit ve sinüzoid görünümünün standart olduğu, normal büyüklükte olan hepatositlerin nükleus ve sitoplazmalarının koyu boyandığı, sinüzoidlerin Vena Cava etrafında düzenli olarak konumlandığı belirlendi (I. Grup). Oral ve i.p. yolla CdCl₂ verilen gruplarda; dejeneratif hepatositler, sinüzoidlerde daralma ve düzensizlik ile hemoraji ve yer yer nekrotik alanlar görüldü (II. grup ve V. grup). Söz konusu dejenerasyonların oral yolla CdCl₂ verilen V. grupta daha yoğun olması önemli olarak değerlendirildi. Oral ve i.p. yolla CdCl₂+Mel verilen gruplarda; uygulama gruplarına nazaran toksisite kaynaklı patolojilerin azaldığı, sinüzoidlerin düzenli olduğu ve dejeneratif hepatositlerin çok azaldığı belirlenirken, hemoraji görülmedi (IV. grup ve VII. Grup; Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğer dokusu ışık mikroskobu görüntüleri (H-E boyama, Büyütme: 100 µm X 40). VC: Vena Centralis, S: Sinüzoid, →: Normal görünümlü hepatosit, →:Dejeneratif görünümlü hepatosit, ►: Hemoraji Karaciğer dokusu elektron mikroskobu görüntüleri (EHT: 2.00 kV; Büyütme: 5 K – 10K).

Böbrek

Kontrol grubu böbrek dokusunda; Glomerul ve Bowman kapsülü yapılarının standart, Bowman kapsül boşluklarının normal genişliğe sahip olduğu belirlendi (I. Grup). Oral ve i.p. yolla CdCl₂ verilen gruplarda; Glomerul ve Bowman kapsülünün konturlarının tabii olmadığı, kapsül boşluklarının genişlediği tespit edildi (II. grup ve V. grup). Her iki grupta ileri düzeyde hemoraji tespit edilmekle birlikte, söz konusu patolojilerin ve hemoraji varlığının II. grupta ileri düzeyde olduğu görüldü. Oral ve i.p. yolla CdCl₂+Mel verilen gruplarda; uygulama gruplarına nazaran hemorajinin azaldığı belirlendi (IV. grup ve VII. grup), (Şekil 2).



Şekil 2. Böbrek dokusu ışık mikroskobu görüntüleri (H-E boyama, Büyütme: 100 µm X 40*).
G: Glomerul, B: Bowman boşluğu, ►: Hemoraji
Böbrek dokusu elektron mikroskobu görüntüleri (EHT: 2.00 kV; Büyütme: 5 K – 10K).

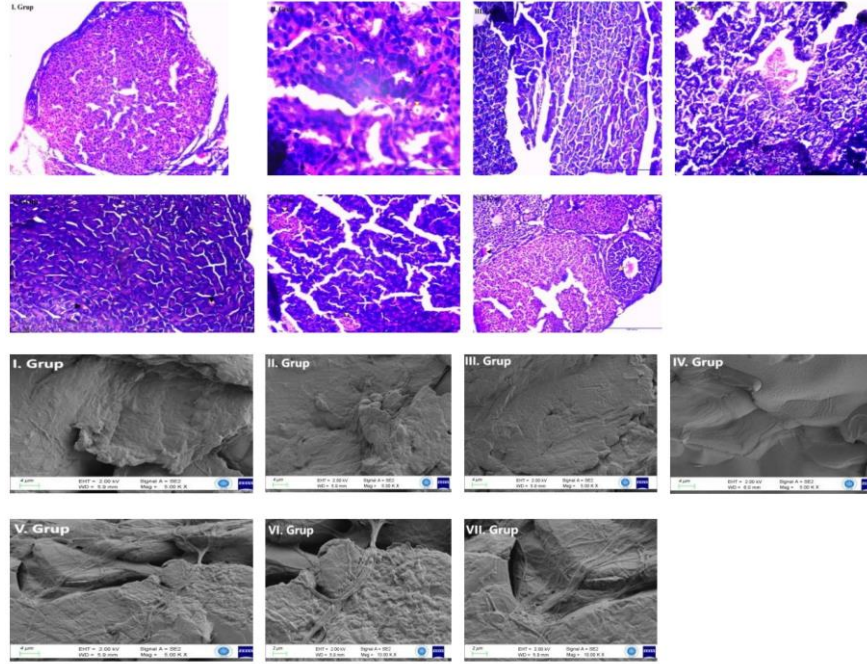
Pankreas

Kontrol grubu pankreas dokusunun normal görünümde olduğu belirlenirken, Langerhans yapılarında ve β hücrelerinde dejenerasyon tespit edilmedi (I. Grup). Oral ve i.p. yolla CdCl₂ verilen gruplarda; Langerhans adacığının konturlarında düzensizlik, β hücrelerinde dejenerasyon ile birlikte yoğun hemoraji saptandı (II. grup ve V. grup). Oral ve i.p. yolla CdCl₂+Mel verilen gruplarda; belirgin bir normalleşme belirlenirken, Langerhans adacığının konturlarının stvearta yakın olduğu, uygulama gruplarında görülen β hücresi dejenerasyonu ve hemoraji gibi patolojilerin önemli ölçüde azaldığı görüldü (II. grup ve V. grup). (Şekil 3).

Önemli bir çevresel kirlenici olan ağır metaller canlılarda patolojilere yol açabilirler (Liu ve ark.,2019). Yedinci tehlikeli ağır metal olan Cd (Arroyo ve ark.,2012), organların karbonhidrat ve lipid kompozisyonlarını bozarak, şekil ve ağırlıklarında değişime (Fuad ve Jresat 2015) ve çoklu organ toksisitesine neden olabilir (Beyrami ve ark.,2020). Söz konusu etkiler Cd'ye maruz kalma yoluna, dozuna ve süresine bağlı olarak değişir (Liu ve ark.,2018). Gebelik döneminde Cd toksisitesine maruz bırakılan farelerin yavrularında ortalama kuyruk, iki temporal bölge arası ve femur uzunluğu gibi temel büyüme ve gelişme parametrelerinde, değişim görüldüğü ifade edilmiştir (Şensoy, 2023). Konuyla ilgili olarak yapılan güncel çalışmalarda; Cd toksisitesinin farelerin vücut ve organ ağırlıklarında azalmaya neden olduğuna yer verilmiştir (Saedi ve ark.,2020; Chen ve ark.,2023; Chen ve ark., 2023; Howard ve

Kadmiyum Klorür Toksisitesinin Karaciğer, Böbrek ve Pankreasta Neden Olduğu Hasarı Melatonin Önler mi?

ark.,2023). Model canlı olarak *Drosophila Melanogaster* kullanılan çalışmalarda Cd toksisitesinin böceklerde sağ kalım oranını azalttığı (Güneş ve Şensoy, 2020) ve lipotoksisiteye yol açtığı bildirilmiştir (Güneş ve Şensoy, 2022). Buna karşın, El-Demerdash ve ark.,(2004) göre, i.p. yolla uygulanan Cd, ratların ortalama karaciğer ve böbrek ağırlıklarında artışa neden olmuştur. Sunulan çalışmada, ortalama karaciğer ve böbrek ağırlıklarının hem oral hem de i.p. yolla CdCl₂ verilen gruplarda diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek olmasının, söz konusu organlarda CdCl₂ birikim gerçekleşmesi nedeniyle gerçekleştiği düşünülmektedir.



Şekil 3. Pankreas dokusu ışık mikroskobu görüntüleri (H-E boyama, Büyütme: 100 µm X 40^x). →: Langerhans adacığı, ►: Beta hücreleri.
Pankreas dokusu elektron mikroskobu görüntüleri (EHT: 2.00 kV; Büyütme: 5 K – 10)

Cd toksisitesinin giderilmesinde aktif olarak görev alan ve birikiminin en yoğun olarak gerçekleştiği organlar olan karaciğer ve böbreklerde, ileri düzeyde patolojiler görülür (Kumar ve ark., 2019; Yu ve ark., 2019; Zhu ve ark., 2019; Xiong ve ark., 2021). Karaciğerden sentezlenen ve böbrek hücrelerince tutulan Kadmiyum-Metallothionein (Cd-MT) kompleksi seviyesi, yüksek değerlere ulaştığında kortekste hasara yol açar (Erdem ve Hatipoğlu, 2011). Malki (2014) göre, oral yolla verilen CdCl₂ ratların böbrek dokularında hasara yol açmıştır. Benzer bir çalışmada, Cd maruziyetinin fare böbrek tübüllerinde nekroza neden olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark.,2013). Oral yolla Cd uygulanan sıçanların karaciğerinde; yağ ve hidropik dejenerasyon ile fibrosiz ve mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu bildirilmiştir (Karaca ve ark., 2014). Cd toksisitesinin fare karaciğerinde hücresel dejenerasyona, parankim dokuda yapısal anormalliğe, vakuol oluşumuna ve nekroza neden olduğu bildirilmiştir (El-Sokkary ve ark.,2010). Farelerle yapılan benzer bir çalışmada, Cd'nin karaciğerde enflamatuar hücre infiltrasyonuna, sinüzoidlerde daralmaya, yağ hücrelerinde dejenerasyona, vakuol ve nekrotik alan oluşumuna yol açtığı vurgulanmıştır (Renugadevi ve Prabu, 2010). Diğer bir çalışmada Cd'nin fare karaciğerinde biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklere neden olduğuna yer verilmiştir (Deveci ve ark. 2023). Buna karşın Tuna (2010), Cd'nin ratların karaciğer ve böbreklerinde hafif şiddette dejenerasyona yol açmasına karşın, pankreasta önemli değişiklikler saptanmadığını ifade etmiştir. İçme suyuna Cd eklenen ratların pankreas dokusunda hemoraji ve bağ dokuda artış olduğu bildirilmiştir

Kadmiyum Klorür Toksisitesinin Karaciğer, Böbrek ve Pankreasta Neden Olduğu Hasarı Melatonin Önler mi?

(Gökalp ve ark., 2005). Cd'nin farelerde pankreasta apoptozu indüklediği, Langerhans adacıklarının sayısı ve aktivitesinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (Mohammadi ve ark., 2019).

Literatürde, Cd toksisitesi nedeniyle oluşan patolojilerin belirlenmesinde, farklı deney hayvanlarının model canlı olarak kullanıldığı çalışmalar yer almaktadır. Oral yolla Cd verilen ördeklerin karaciğerde dejenerasyona, sinüzoidlerde daralmaya, Centralis etrafında enflamasyona (Cao ve ark.,2016), böbreklerde interstisyum tıkanıklığına, hemoraji ve epitel hücrelerinde şişme gibi ağır dejenerasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (Xia ve ark., 2015). Cd toksisitesinin *Carassius auratus gibelio* türünde hepatosit hipertrofinine, sinüzoidlerde daralmaya ve karaciğer dokusunda nekroza (Liu ve ark.,2019), *Oreochromis niloticus* türünde karaciğer sinüzoidlerinde tıkanmaya, böbrek glomeruluslarda daralmaya ve her iki orgvea da nekroza (Omer ve ark., 2012), *Labidochromis caeruleus* türünde karaciğerde dejenerasyona (Küçük ve ark., 2018) yol açtığı bildirilmiştir. Karaciğer, böbrek ve pankreasta CdCl₂ kaynaklı patolojilerin varlığına işaret eden sonuçlarımız, benzer çalışmalarla uyumlu olup, söz konusu dejenerasyonların oral yolla CdCl₂ verilen grupta ileri düzeyde gerçekleştiğinin belirlenmesi yönüyle özgün bir değere sahiptir.

Doğal ve güçlü bir antioksidan olan Melatonin; mevsimsel döngü, uyku ve bazı fizyolojik olayların düzenlenmesinde görev yapar (Carlomagno ve ark.,2018; Wilkinson ve ark.,2016; Zhang ve ark.,2022). Literatürde, Melatoninin koruyucu rolünün araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. İnsanlarla yapılan bir çalışmada; melatoninin, prostat stromal hücrelerinde mitokondriyal STAT3 sinyali yoluyla kadmiyum kaynaklı oksidatif strese karşı koruyucu özelliği olduğuna yer verilmiştir (Hyun ve ark., 2023).Melatoninin, fare ve insan plasental trofoblastlarında, Cd kaynaklı patolojileri engellediği ve apoptozu yavaşlattığı bildirilmiştir (Zhang ve ark.,2022; Zhu ve ark.,2022). Mel ile beslenen farelerin bağırsak florasının olumlu etkilendiği, bağırsak hastalıklarının azaldığı ifade edilmiştir (Wilkinson ve ark.,2016; Zhang, 2022). I.p. yolla Cd verilen sıçan karaciğerinde oluşan dejenerasyon, fibrosiz ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi patolojilerin, Mel uygulamasıyla kaybolduğuna yer verilmiştir (Karaca ve ark., 2014). Benzer bir çalışmada, 22 gün süreyle i.p. yolla Cd verilen sıçanların karaciğerinde meydana gelen patolojilerin, Mel uygulamasıyla iyileştiği bildirilmiştir (El-Sokkary ve ark.,2010). Chwelatiuk ve ark., (2006) göre, Mel farelerin böbrek, karaciğer ve bağırsaklarındaki Cd konsantrasyonlarını azaltmıştır. Melatoninin kadmiyum stresi sırasında bitki büyümesi ve gelişmesi için gerekli olduğu bildirilmiştir (Chmur ve Bajguz (2023). Mel uygulamasının gebe farelerin karaciğer, böbrek ve pankreasında Cd kaynaklı patolojileri iyileştirdiğine işaret eden sonuçlarımız benzer çalışmalarla uyumlu olup, belirlenen iyileşmenin Cd birikiminin en yoğun olduğu organlar olan karaciğer ve böbrekte ileri düzeyde gözlenmesi çalışmanın önemli bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Sunulan çalışmada; Mel'in karaciğer, böbrek ve pankreasta meydana gelen toksisite kaynaklı ağırlık artışını normal seviyelere geriletmediği belirlendi. Mel'in karaciğer ve böbrekteki patolojilerin önlenmesinde, pankreasa nazaran daha etkili olduğu saptandı. Bu nedenle gebelik döneminde kadmiyuma yoğun olarak maruz kalan kadınların, uyku düzenlerine dikkat etmeleri ve Mel takviyesi almaları önerilir. Cd maruziyetine karşı Mel'in diğer organlardaki etkisinin belirlenmesi için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Araştırmanın planlanması, deney hayvanlarının temini, deney hayvanlarına yapılan uygulamalar, histolojik işlemler, istatistiksel analiz ile makalenin yazımı ve eleştirel son okuma Erhan ŞENSOY tarafından gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Akyolcu, M.C., Ozelik, D., Durseu, S., Toplan, S., Kahraman, R. (2003). Accumulation of cadmium in tissue ve its effect on live performance. *J Phys IV France*, 107, 333–336
- Alharbi, N., Elobeid, M., Virk, P. (2019). Protective effect of quercetin treatment against cadmium-induced oxidative stress in a male rat model. *Pakistan J Zool* 15,(6), 2287-96. DOI: [http://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/\(2019\).51.6.2287.2296](http://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/(2019).51.6.2287.2296)
- Arroyo, S., Flores, M., Ortiz, B., Gómez-Quiroz, E., Gutiérrez-Ruiz, C. (2012). Liver ve cadmium toxicity. *J Drug Metab Toxicol S*, 5,1-9.
- Aydoğdu, N., Kanter, M., Erbaş, H., Kaymak, K. (2007). Kadmiyuma bağlı karaciğer hasarında taurin, melatonin ve asetilsisteinin nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve bazı antioksidanlar üzerindeki etkileri. *Erciyes Tıp Fak Derg*, 29,(2), 89-96.
- Beyrami, M., Karimi, E., Oskoueian, E. (2020). Synthesized chrysin-loaded nanoliposomes improves cadmium-induced toxicity in mice. *Environ Sci Pollut Res*, 27, 40643–40651 <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10113-7>
- Cvean, D., Bayram Ş, Calapoğlu N, Gürbüz N, Cankara M (2017). Effect of melatonin ve selenium on reproductive system of cadmium given Female Rats. *SDU Med Fac*, J 24 (3) 84-95, 10.17343/sdutfd.270310
- Cao, H., Gao, F., Xia, B., Zhang, M., Liao, Y., Yang, Z., Zhang, C. (2016). Alterations in trace element levels ve mRNA expression of Hsps ve inflammatory cytokines in livers of duck exposed to molybdenum or/ve cadmium. *Ecotoxicology ve Environmental Safety*, 125, 93-101. [https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.\(2015\).12.003](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.(2015).12.003)
- Carlomagno, G., Minini, M., Tilotta, M., Unfer, V. (2018). From implantation to birth: insight into molecular melatonin functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (9), 2802: <https://doi.org/10.3390/ijms19092802>
- Chen, Q., Zhang, R., Ngu, Y., (2013). The protective effect of grape seed procyanidin extract against cadmium induced renal oxidative damage in mice. *Environmental Toxicology ve Pharmacology*, 36, 759–68
- Chen, Y., Zhou, C., Bian, Y., Fu, F., Zhao, X., Zhang, M., Ruan, H. (2023). Cadmium exposure promotes thyroid pyroptosis ve endocrine dysfunction by inhibiting Nrf2/Keap1 signaling. *Ecotoxicology ve Environmental Safety* 249, 114376.
- Chmur, M., & Bajguz, A. (2023). Melatonin involved in protective effects against cadmium stress in *Wolffia Arrhiza*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (2), 1178.
- Chwelatiuk, E., Włostowki, T., Krasowska, A., Bonda, E. (2006). The effect of orally administered melatonin on tissue accumulation ve toxicity of cadmium in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine ve Biology*, 19 (4), 259-65.
- Deveci, A., Gökhan, R., Kükürt, A., Mushap, K., & Deveci, A. (2023). The protective effect of caffeic acid phenethyl 5 ester on cadmium-induced liver toxicity: A histopathological ve biochemical study. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1-23.

- El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I., Kedwany, F.S., Baghdadi, H.H. (2004). Cadmium induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters ve semen quality of male rats: protective role of vitamin E ve β -carotene. *Food Chem Toxicol*, 42, 1563-71.
- El-Neweshy, S., Srag, A. (2011). Chronic malachite green toxicity in nile tilapia: pathological ve haematological studies with special reference to quantitative histopathological assessment. *Researcher* 3 (4), 55-64.
- El-Sokkary, G., Nafady, A., Shabash, H. (2010). Melatonin administration ameliorates cadmium-induced oxidative stress ve morphological changes in the liver of rat. *Ecotoxicol Environ Saf*, 73, 456-63. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2009.09.014>
- Erdem, T., Hatipoğlu, F. (2011). Pathology of single dose cadmium toxicity ve investigations of protective effect of simultaneous chlorpromazine administrations in rats. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences* 27 (1), 45-58.
- Farhan, S. (2020). Effects of tribulus terrestris fruits on renal ve lung tissues in female mice administered with cadmium. *World's Veterinary Journal*, 10 (3), 414-0. DOI: [https://dx.doi.org/10.36380/scil.\(2020\).wvj51](https://dx.doi.org/10.36380/scil.(2020).wvj51).
- Feng, X., Jin, R., Zhou, Q., Jiang, Y., Wang, X., Zhang, J. (2022). Deep learning approach identified a gene signature predictive of the severity of renal damage caused by chronic cadmium accumulation. *J Hazard Mater*, 433 Article 128795, 10.1016/j.jhazmat.(2022).128795
- Fouad A, Jresat I. (2015). Thymoquinone therapy abrogates toxic effect of cadmium on rat testes. *Verologia* 47, 417–26, <https://doi.org/10.1111/ve.12281>
- Güneş, E., & Şensoy, E. (2020). The effect of Turkish coffee ve cadmium acetate on Drosophila Melanogaster. *Journal of International Environmental Application ve Science*, 15 (1), 1-8.
- Güneş, E., & Şensoy, E. (2022). Is Turkish coffee protects Drosophila melanogaster on cadmium acetate toxicity by promoting antioxidant enzymes?. *Chemosphere*, 296, 133972.
- Gökalp, O., Mehmet, Ö., Ahmet, K., Çiçek, E., Sütçü, R., Koçak, A., Aktürk, O. (2005), Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 12 (3), 27-30.
- Hagar, H., Al Malki, W. (2014). Betaine supplementation protects against renal injury induced by cadmium intoxication in rats: role of oxidative stress ve caspase-3. *Environmental Toxicology ve Pharmacology* 37 (2), 803-11.
- Hyun, M., Kim, H., Kim, J., Lee, J., Lee, J., Rathor, L., & Heo, D. (2023). Melatonin protects against cadmium-induced oxidative stress via mitochondrial STAT3 signaling in human prostate stromal cells. *Communications Biology*, 6 (1), 157.
- Howard, A., Kuznietsova, H., Dziubenko, N., Aigle, A., Natuzzi, M., Thomas, E., Tillement, O. (2023). Combating lead ve cadmium exposure with an orally administered chitosan-based chelating polymer. *Scientific Reports*, 13(1), 2215. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28968-4>.
- Janicka, M., Binkowski, Ł.J., Błaszczyk, M., Paluch, J., Wojtaś, W. (2015). Cadmium, lead ve mercury concentrations ve their influence on morphological parameters in blood donors from different age groups from southern Polve. *Journal of Trace Elements in Medicine ve Biology*, 29, 342-6.
- Jiang, Z., Xu, D., Yao, X., Liu, W., Liu, N., Wang, Q. (2022). An integrated multi-omics approach revealed the regulation of melatonin on age-dependent mitochondrial function impair ve lipid dyshomeostasis in mice hippocampus. *Pharmacol Res*, 179,1 Article 106210, 10.1016/j.phrs.(2022).106210
- Kaplan, M., Atakan, H., Aydoğdu, N., Aktoz, T., Puyan, Ö., Şeren, G., Tokuç, B., İnci, O. (2009). The effect of melatonin on cadmium-induced renal injury in chronically exposed rats. *Turkish Journal of Urology*, 35 (2), 139-147

Kadmiyum Klorür Toksisitesinin Karaciğer, Böbrek ve Pankreasta Neden Olduğu Hasarı Melatonin Önler mi?

- Karaca, Ö., Sunay, B., Kuş, A., Gülcen, B., Özcan, E., Ögetürk, M., Kuş, İ. (2014). Investigation of the effects of melatonin against cadmium-induced experimental liver injury at biochemical ve histopathological levels. *Firat Medical Journal*, 19 (3), 110-5. info:eu-repo/semantics/openAccess
- Kumar, N., Kumari, V., Ram, C., Kumar, B.S.B., Verma, S. (2018). Impact of oral cadmium intoxication on levels of different essential trace elements ve oxidative stress measures in mice: a response to dose. *Environ Sci Pollut Res*, 25, 5401–1. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0868-3>.
- Küçük, S., Midilli, S., Güler, M., Çoban, D. (2018). Kadmiyuma maruz bırakılmış Sarı Prens (Labidochromis caeruleus) balıklarında saptanan histolojik değişiklikler üzerine bir ön çalışma. *Ege Journal of Fisheries ve Aquatic Sciences*, 35(3), 261-266.
- Liu, J., Pang, J., Tu, C., Wang, H., Sha, M., Shao, H., Liu, X. (2019). The accumulation, histopathology, ve intestinal microorganism effects of waterborne cadmium on *Carassius auratus gibelio*. *Fish Physiology Ve Biochemistry*, 45,231-243. <https://doi.org/10.1007/s10695-018-0557-2>
- Liu, W., Liu, Y., Lu, H., Tian, C., Duan, L. (2018). Piperlongumine restores the balance of autophagy ve apoptosis by increasing BCL2 phosphorylation in rotenone-induced Parkinson disease models. *Autophagy*, 14 (5), 845-61. [https://doi.org/10.1515/reveh-\(2019\)-0016](https://doi.org/10.1515/reveh-(2019)-0016)
- Mohammadi, P., Rahimifard, M., Baeri, M., Abdollahi, M., Mostafalou, S. (2019). Mechanistic assessment of cadmium toxicity in association with the functions of estrogen receptors in the Langerhans islets. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22 (4),445. [doi:10.22038/IJBMS.\(2019\).33939.8076](https://doi.org/10.22038/IJBMS.(2019).33939.8076).
- Omer, A., Elobeid, A., Fouad, D., Daghestani, H., Al-Olayan, E. (2012). Cadmium bioaccumulation ve toxicity in tilapia fish (*Oreochromis niloticus*). *Journal of Animal ve Veterinary Advance*, 11 (10), 1601-6.
- Pivonello, C., Negri, M., Patalano, R., Amatrudo, F., Montò, T., Liccardi, A., Colao, K. (2022). The role of melatonin in the molecular mechanisms underlying metaflammation ve infections in obesity: A narrative review. *Obesity Reviews*, 23 (3), e13390. <https://doi.org/10.1111/obr.13390>
- Rahbarghazi, R., Farhoudi, M., Rahmani-Youshanlouei, H., Hassanpour, M., Rahbarghazi, A., Rezaie, J., Ahmadi, M. (2022). Putative effect of melatonin on cardiomyocyte senescence in mice with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes ve Metabolic Disorders*, 21 (1), 353-9. [10.1007/s40200-022-00982-9](https://doi.org/10.1007/s40200-022-00982-9)
- Renugadevi, J., Milton, P.S. (2010). Cadmium induced hepatotoxicity in rats ve the protective effect of naringin. *Exp Toxicol Pathol*, 62, 171–1.
- Saedi, S., Jafarzadeh, T., Shirazi, R., Totonchi, M. (2020). Effect of prepubertal exposure to CdCl₂ on the liver, hematological, ve biochemical parameters in female rats: an experimental study. *Biological Trace Element Research*, 194,472–81. [https://doi.org/10.1007/s1\(2011\)-019-01800-194, 472-481](https://doi.org/10.1007/s1(2011)-019-01800-194, 472-481)
- Satarug, S., Vesey, A., Gobe, C. (2017). Health risk assessment of dietary cadmium intake: do current guidelines indicate how much is safe? *Environmental Health Perspectives* 125 (3), 284-8.
- Shen, Y., Jiang, Z., Zhong, X., Wang, H., Liu, Y., Li, X. (2022). Manipulation of cadmium ve diethylhexyl phthalate on *Rana chensinensis* tadpoles affects the intestinal microbiota ve fatty acid metabolism. *Science of The Total Environment*, 821,153455. [https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.\(2022\).153455](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.(2022).153455)
- Sigma-Aldrich, <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/sds/ALDRICH/202908> Erişim tarihi: 15.03. (2023)
- Şensoy, E. (2023). Investigation of the effect of Cadmium chloride applied during pregnancy on the morphological parameters of mouse offspring ve the protective role of melatonin. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 9,100222. [https://doi.org/10.1016/j.hazadv.\(2022\).100222](https://doi.org/10.1016/j.hazadv.(2022).100222)

- Şensoy, E., Öznurlu, Y. (2019). Determination of the changes on the small intestine of pregnant mice by histological, enzyme histochemical, ve immunohistochemical methods. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(10), 917. doi: 10.5152/tjg.(2019).18681
- Wilkinson, D., Shepherd, E., Wallace, M. (2016). Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1 (3), 1-8, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010527.pub2>
- Xia, B., Cao, H., Luo, J. (2015). The Co-induced effects of molybdenum ve cadmium on antioxidants ve heat shock proteins in duck kidneys. *Biol Trace Elem Res* 168, 261–268 [https://doi.org/10.1007/s1\(2011\)-015-0348-x](https://doi.org/10.1007/s1(2011)-015-0348-x)
- Xiong, W., Xu, F., Zhu, L., Cao, L., Yi, J., Shi, T., Wang, H. (2021). Environmental exposure to cadmium impairs fetal growth ve placental angiogenesis via GCN-2-mediated mitochondrial stress. *Journal of Hazardous Material*, 401 (5), 1-10, 123438. [https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.\(2020\).123438](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.(2020).123438)
- Yu, Y., Liew, Z., Wang, A., Arah, A., Li, J., Olsen, J., Li, J. (2019). Mediating roles of preterm birth ve restricted fetal growth in the relationship between maternal education ve infant mortality: A Danish population-based cohort study. *PLoS Medicine*, 16 (6), e1002831. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002831>
- Zargar, S., Siddiqi, J., Al Daihan, K., Wani, A. (2015). Protective effects of quercetin on cadmium fluoride induced oxidative stress at different intervals of time in mouse liver. *Acta Biochimica Polonica*, 62 (2), 1-10.
- Zhang, H., Liu, X., Zheng, Y., Zha, X., Elsabagh, M., Zhang, Y., Wang, H. (2022). Effects of the maternal gut microbiome ve gut-placental axis on melatonin efficacy in alleviating cadmium-induced fetal growth restriction. *Ecotoxicology ve Environmental Safety*, 237, 113550. [https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.\(2022\).113550](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.(2022).113550)
- Zhang, W., Yan, J., Wang, J. (2007). Comparative studies on the increase of uterine weight ve related mechanisms of cadmium ve pnonylphenol. *Toxicology* 241, 84–91
- Zhou, X., Liu, B., Dai, M., Zhu, L., Xiong, W., Li, X., Wang, H. (2022). Environmental cadmium impairs blood-testis barrier via activating HRI-responsive mitochondrial stress in mice. *Science of The Total Environment* 810, 152247. [10.1016/j.scitotenv.\(2021\).152247](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.(2021).152247)
- Zhu, L., Dai, M., Xiong, W., Shi, T., Liu, B., Fu, T., Wang, H. (2022). Gestational exposure to environmental cadmium induces placental apoptosis ve fetal growth restriction via Parkin-modulated MCL-1 degradation. *Journal of Hazardous Materials*, 424 (A), 1-15, 127268. [https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.\(2021\).127268](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.(2021).127268)
- Zhu, L., Xu, F., Shi, T., Feng, J., Xiong, W., Nan, Y., Zhang, C. (2019). Activation of autophagy inhibits cadmium-triggered apoptosis in human placental trophoblasts ve mouse placenta. *EnvironPollut*, 254 (A), Article, 1,10. [https://doi.org/10.1016/j.envpol.\(2019\).112991](https://doi.org/10.1016/j.envpol.(2019).112991)