

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**FARELERDE KADMIYUMUN AKUT VE KRONİK
TOKSİSİTESİ ÜZERİNE BAZI STEROİD YAPILI
MADDELERİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

79489

DOKTORA TEZİ

Haki KARA

F.Ü. VETERİNER FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİMDALI

79489

DANIŞMAN

Doç.Dr. Kadir SERVİ

ELAZIĞ - 1998

T.C. VETERİNER HAYAT BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

1- ÖNSÖZ	I
2 - GİRİŞ	1
3 - MATERYAL VE METOT	20
4 - BULGULAR	30
5 - TARTIŞMA VE SONUÇ	68
6 - ÖZET	95
7 - SUMMARY	97
8 - KAYNAKLAR	100
9 - ÖZGEÇMİŞ	110
10 - TEŞEKKÜR	111

1. ÖNSÖZ

Sanayi ve teknolojinin hızla geliştiği günümüzde çevre ve besin kirlenmesi kendini iyice hissettirmiş olup her geçen gün bu kirliliğin yeni bir boyutu ortaya çıkmaktadır. Bilim adamları ve yöneticiler teknolojiyi geliştirmenin yanı sıra çevre kirlenmesinin en aza indirilmesi ve dolayısıyla başta insanlar olmak üzere tüm canlıların daha sağlıklı yaşamaları için gayret göstermekte ve yeni projeler üretmeye çalışmaktadırlar. Toksik bir metal olan kadmiyum da bu süreçte önemli bir yer tutmakta olup, konu ile ilgili bir çok araştırma yapılmıştır.

Kadmiyum; veteriner hekimlik, diş hekimliği, iletişim teknolojisi, metal sanayi, nükleer reaktörler gibi bir çok sahada kullanım alanı bulmaktadır. Bölgelere göre toprakta ve suda değişik oranlarda bulunabilen, topraktan ve sudan bitkiler, hayvanlar ve insanlar tarafından alınabilen kadmiyum insan ve hayvanlarda kümülatif özellik göstermektedir. Bunun yanı sıra insanlar kadmiyum işleyen sanayi tesislerinde çalışma suretiyle de kadmiyuma maruz kalabilmektedirler. Kadmiyumun insanlardaki yarılanma ömrü 30 yılın üzerindedir.

Hava, su, gıdalar ve direkt temas yoluyla vücuda alınan kadmiyum başta böbrek ve karaciğer olmak üzere kas dokusu, dalak, testisler, kemik doku gibi organ ve dokularda birikebilmektedir. Kana karışan kadmiyum ilk olarak karaciğere gelir ve metallothionein adı verilen protein aracılığı ile diğer organlara dağılır. Karaciğer, böbrek, testis gibi organlarda patolojik lezyonların yanı sıra zayıflama, solunum güçlüğü, hipertansiyon ve kemiklerde dayanıklılığın azalmasıyla karakterize olan ve itai-itai sendromu adı verilen bir dizi bozukluklara yol açabilmektedir.

Kadmiyumla zehirlenmelerin tedavisi amacıyla bir takım araştırmalar yapılmış olup bunların bir kısmını şelat ajanları, kalsiyum, çinko, demir gibi maddeler oluşturmaktadır. Sınırlı sayıdaki şalışmalarda ise östrojen, progesteron, testosteron gibi steroid yapılı maddelerin kadmiyum toksisitesi ve doku dağılımı üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Ancak bu şalışmalardan kesin sonuçlar ortaya çıkmış değildir.

Yapılan bu araştırmada, farelerde akut ve kronik nitelikli kadmiyum zehirlenmelerinde östrojen, progesteron, östrojen+ progesteron, prednisolon ve testosteronun kadmiyumun toksisitesi ve doku dağılımı üzerine olacak muhtemel etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.



2. GİRİŞ

Kadmiyum; 1817 yılında ayrı bir element olarak tesbit edilmiş olup, atom ağırlığı 112.41, özgül ağırlığı 8.6, ergime ısısı 230.9 °C ve kaynama ısısı 765 °C'dir. Kadmiyumun, tabiatta asetat, florit, iyodit, karbonat, klorür, oksit, siyanit tuzları şeklinde ya serbest ya da kurşun, civa, gümüş ve çinko ile bileşik halinde bulunabildiği, yer altı ve yer üstü sularında doğal kadmiyum yoğunluğunun 1-10 µg/l arasında değiştiği bildirilmektedir (15, 23, 30, 59).

Yeryüzünde oldukça yaygın olarak dağılım gösteren ve günümüzde geniş kullanım alanı bulan kadmiyumun, diğer metallerin elektroplatiğinde karışım şeklinde ve pigment uygulamalarında, telefon tellerinin yapımında, alkali piller ve plastik madde üretiminde, televizyon setleri yapımında, ışık yansımada, X ışınlarının gözlenmesinde, cam ve seramik sanayinde, fotoğraf malzemelerinin yapımında, vakum tüplerinin hazırlanmasında, yüzyılımızın en önemli enerji kaynağı olan nükleer reaktörlerde iyi bir nötron absorbe edicisi olarak kullanıldığı bütün bunların yanı sıra Veteriner Hekimlikte kadmiyum oksit ve kadmiyum antranilat şeklinde domuz ve tavuklarda antiparaziter ilaç olarak, Diş Hekimliğinde ise amalgam adı verilen maddenin yapımında kullanıldığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (1,30, 56, 59).

Endüstriyel faaliyetlerin hızla gelişmesi, kadmiyum kullanan sınai tesislerinin artması, su ve gıdaların kadmiyumla kirlenmesi sonucunda insan ve hayvanların sürekli olarak kadmiyuma maruz kaldığı ve kronik tipte zehirlenme vakalarının meydana geldiği, günlük maruz kalma miktarlarının ABD'de 50-70 µg, İsveçte 19 µg, Japonyada 40-80 µg olduğu bildirilmektedir (23, 30, 41, 65, 66, 68). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (90)

insanlar için haftalık tolere edilebilir total kadmiyum miktarının 500 μg olduğunu bildirmektedir.

Özellikle atık sularla sulanan arazilerde ve kadmiyum düzeyi yüksek olan topraklarda yetişen tarımsal ürünlerden insan ve hayvanların kadmiyuma maruz kaldıkları bildirilmiştir (7, 30, 41, 46, 66). Belçika'da yapılan bir araştırmada (7) fosfat fabrikalarının atık suyundaki kadmiyum miktarının 0.1-80 mg/l arasında olduğu ve bu seviyenin 8 mg/l olduğunda toprağın üst tabakalarında etkili olduğu ifade edilmektedir. Kadmiyumla kirlenmiş bölgelerde yetişen tarımsal ürünlerde kırsal yörelerde yetişenlere nazaran daha yüksek miktarda kadmiyum bulunduğu belirtilmiştir (64, 68). Yine yapılan çalışmalarda endüstri bölgelerindeki otları yiyerek büyüyen hayvanların organ ve dokularında da kadmiyum düzeyinin, kırsal bölgelerde yetiştirilenlere göre oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (46, 56, 68).

Tarımsal ürünler içerisinde tütünde oldukça yüksek oranda kadmiyum bulunduğu, bir sigaranın 1.7 μg kadmiyum içerdiği, değişik ülkelerden elde edilen sigaraların içerdiği kadmiyum miktarının 0.19-3 μg arasında olduğu (18), Türkiye'de yetişen tütünlerde ise bölgelere göre farklılıklar olduğu ve bu farklılığın 0.81-1.56 $\mu\text{g/g}$ arasında değiştiği bildirilmektedir (54).

Kadmiyumun emilmesinde, alınan bileşiğin kimyasal yapısı, yaş, tür, cinsiyet, gebelik ve ortamda çinko, demir, kalsiyum, kurşun gibi maddelerin varlığının önemli rol oynadığı, kadmiyum tuzlarının suda eriyebilir olmasının (kadmiyum klorür) emilme ve toksisiteyi arttırdığı, yine ortamda çinko ve kurşunun bulunmasının da toksisiteyi artırabileceği, bunların yanı sıra dişilerin erkeklerden, gebelerin ise gebe olmayanlardan daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (8, 25, 34, 48, 84).

Oral yolla alınan kadmiyum bileşiklerinin emiliminin ince barsaklarda olduğu, ince barsak mukozasının ağır metallerin geçişi için bir bariyer görevi yaptığı ve barsaklardan kadmiyumun emilmesinin intestinal

metallothionein adı verilen bir protein yardımıyla gerçekleştiği belirtilmektedir. Kadmiyumun ince barsaklardan kana geçişinin iki aşamada gerçekleştiği, birinci aşamada kadmiyumun barsak lumeninden lumen mukozasına, ikinci aşamada ise lumen mukozasından kana geçtiği bildirilmiştir (22, 49).

Düşük konsantrasyonlardaki kadmiyumun basolateral membranlarda kalsiyum taşınmasında rol alan Adenozin Tri Fosfat (ATP)'ı ve Sodyum-Potasyum ATPaz'ı inhibe ederek kalsiyum emilmesini ve hücre içine kalsiyumun geçişini engellediği (34), ayrıca kadmiyumun mitekondriyal ve mitekondriyal olmayan kalsiyumada etki ederek hücre içine kalsiyum girişini inhibe ettiği belirtilmektedir (77, 78).

Kadmiyumun karaciğer, böbrek ve testis gibi organlarda meydana getirdiği etkilerden başka uzun süreli kadmiyuma maruz kalmanın kalsiyum metabolizmasında meydana getirdiği bozukluklara bağlı olarak kemiklerdeki kalsiyumun eksikliğinden ileri gelen ve "itai-itai" adı verilen şiddetli ağrıya seyreden bir sendroma yol açtığı, bu hastalığın özellikle uzakdoğu ülkelerinde endüstri işçilerinde, postmenapozal kadınlarda, overiektomi yapılmış olanlarda ve çocuklarda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (1, 4, 61, 84, 85).

Wang ve ark. (84) gebe ve laktasyondaki farelere kalsiyumdan yetersiz dietle birlikte 5 ve 25 ppm kadmiyum 32 gün süre ile verildiğinde iskelet kalsiyum düzeyinin kadmiyum verilmeyen fare gruplarına göre önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.

Karaciğer, kadmiyum metabolizmasında ilk organ konumunda olduğu, kan dolaşımına geçen kadmiyumun ilk olarak karaciğerde toplandığı burada "Metallothionein" adı verilen ve başta kadmiyum olmak üzere metallerle affinite gösteren bir proteine bağlandığı, diğer organ ve dokulara dağılımının ise daha sonra gerçekleştiği, vücutta başlıca böbrek ve

karaciğerde biriktiği bu organların yanı sıra dalak, kas, testis, kalb kası, kemik gibi organ ve dokularda da biriktiği, kümülatif özellik gösteren kadmiyumun insanlarda yarılanma ömrünün 30 yılı geçtiği bildirilmektedir (5, 19, 39, 40, 59).

Molekül ağırlığı 6.000-10.000 dalton arasında değişen bir protein olan metallothionein ilk defa 1957 yılında Margoshes ve Vallee (43) tarafından at böbrek korteksinden izole edildiği, protein kısmının amino asit yapısında olduğu %30 oranında sistein içerdiği ve aromatik amino asitlerden yoksun olduğu belirtilmektedir. Thiol grupları içerdiğinden dolayı metal bağlayan thioneinler (Metallothionein, MT) olarak isimlendirilen bu proteinlerin farklı organ ve dokularda tesbit edilmekle beraber en fazla karaciğerde ve böbrekte (MT I, MT II, MT III, MT IV), ince barsaklarda (Intestinal Metallothionein) ve testislerde (Testiküler Metal Bağlayan Protein) tesbit edildiği bildirilmektedir (9, 40, 43, 88).

Metallothioneinin, kadmiyumun depolanması, taşınması, metabolizması, toksisitesi, immun cevabın oluşması ve kadmiyumun toksisitesinden korunması gibi karışık fonksiyonlara sahip olduğu belirtilmekte ve bir metallothionein molekülünün 7 kadmiyum atomunu bağlayabildiği bildirilmektedir (9, 11, 20, 40, 60). Rugstad ve Norseth (60) kadmiyum içeren kültürlerde kadmiyuma rezistans hücrelerin bulunduğunu, bu rezistans hücrelerin metallothionein sentezinin aktive edilmesinde rolü olduğunu ve 20 jenerasyon süresince kadmiyuma karşı koruyucu özellik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kan dolaşımı ile karaciğere gelen kadmiyumun hepatositlerde toplandığı, kadmiyumun hepatositlerce uptakesinin iki fazlı bir olayla gerçekleştiği, birinci fazda taşıyıcıların (metallothionein) sentezlendiği, ikinci fazda ise bir kısım intrasellüler makromoleküllere kadmiyumun bağlanması gerçekleştiği bildirilmektedir (2, 11, 8, 73). Beyersman ve

Hechtenberg (2) sülfidril grupları ve kalsiyum kanallarının kadmiyum uptakeesinde rol oynadığını, kadmiyumun uptakeesinin basit diffüzyondan ziyade aktif transportla olduğunu, kadmiyum iyonlarının taşınmasında sülfidril gruplarının rolü olduğunu ve thiol bloke edici ajanlarla kadmiyum uptakeesinin azaldığını bunların yanısıra kalsiyum kanallarının kadmiyumun hücre içine taşınmasında etkili olduğunu, kalsiyum kanal antagonistleri ile hücre içine kadmiyum alımının azaldığını, agonistlerle ise hücre içi alımı ve hepatoksiteninde arttığını belirtmektedirler.

Karaciğere gelen kadmiyumun %90'dan fazlasının 6 saat içerisinde metallothioneine bağlandığı, daha sonra karaciğerden, depolandığı ve hasar oluşturduğu hedef organ olan böbreğe taşındığı, kadmiyum-thionein kompleksinin böbreklerde oldukça yüksek oranda toplandığı, mitokondrilerde hasar ve renal tubuler hücrelerin plazma membranlarında morfolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (5, 20, 24, 42, 75). Kadmiyumun böbreklerde oluşturduğu toksik etkinin mekanizması ile ilgili iki görüşün olduğu, renal tubuler boşluktan reabsorbsiyon süresince ince yapılı membranlarla kadmiyum-metallothionein ilişkisinin olduğu ve kadmiyum-thionein kompleksinin başlangıçta nefrotoksin gibi etkimesiyle toksisitenin olduğu (79), kadmiyumun proksimal tubullerden reabsorbe edildiği ve serbest kadmiyumun proksimal tubullerdeki lizozomal enzimlerce yıkımlandığını, toksisitenin ise ya membran yüzeyindeki hasardan dolayı ya da reabsorbe edilen kadmiyumun nefrotoksin gibi etki etmesinden şekillenebileceğini belirtilmektedir (39).

Ayrıca kadmiyum böbreğe geldiğinde hücre membranlarının delinebildiği ve pinositoz yoluyla renal tubul hücrelerinin aktifleşmesiyle kadmiyum-thionein kompleksinin hücre içine alındığı, mitokondrilerde irreversibl hasar ve enerji metabolizmasına direkt etkisiyle hücrenin ölümüne yol açabileceği de bildirilmektedir (13, 19, 20, 24, 75).

Kadmiyum iyonlarının membran yüzeyinde bulunan sülfidril grupları, membran proteinleri ve diğer yapıların devam ettirilmesinde önemli olan glutathion (GSH)'un bulunduğu bölgelere ilgi duydukları, glutathionun kadmiyumun detoksifikasyonunda önemli rol oynadığı, glutathion depolarının tüketildiği hayvanlarda kadmiyumun toksisitesi veya letalitesinin artabildiği bildirilmektedir (72, 74). Suzuki ve ark. (74) yaptıkları bir çalışmada ratlara 4 mmol/kg Buthionine Sulfoksim ön uygulaması yapılarak glutathion depoları tüketildikten sonra 3 mg/kg kadmiyum klorür uygulamasından 1.4 ve 12 saat sonra kadmiyumun birikiminde bir azalma olduğu, ancak buna rağmen böbrek tubul hasarının ise yüksek bulunduğunu bildirmektedirler.

Wong ve ark. (89) yaptıkları bir araştırmada 4 günlük ve 7 haftalık ratlara deri altı yolla günde bir kadmiyum klorürü 7 kez uyguladıktan sonra 7 haftalık ratlarda hematokrit değeri ve hemoglobin miktarında düşüş, plazma kreatinin ve üre nitrojeninde azalma, idrarla glikoz ve protein atılımında artış olduğunu, 4 günlük ratlarda ise hemoglobin ve hematokrit değerinin yükseldiğini belirtmişlerdir. Aynı araştırmada, 7 haftalık ratların karaciğer, böbrek ve dalak kadmiyum düzeyi yüksek bulunurken 4 günlük ratların kas, beyin ve kandaki düzeyinin yüksek olduğunu belirtmektedirler.

Kadmiyumun akut veya kronik alınmasına göre hasar şekillenen organın değiştiği, akut alınmasında karaciğer hasarı şekillenirken, kronik alınmada böbrek bozukluklarının meydana geldiği bildirilmektedir (5, 17, 47, 51, 75). Doku kadmiyum konsantrasyonları karşılaştırıldığında akut alınmada karaciğer kadmiyum düzeyinin, kronik alınmada ise böbrek kadmiyum düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17, 39, 60, 76). Doku kadmiyum ölçümlerinde karaciğer kadmiyum konsantrasyonunun böbrek kadmiyum konsantrasyonuna oranının 1'den büyük olması akut

zehirlenmeyi, bu oranın 1'den küçük olmasının ise kronik zehirlenmeyi ifade ettiği belirtilmektedir (63).

Kadmiyumun neden olduğu karaciğer hasarının inorganik kadmiyumdan oluştđu, böbrek hasarının ise organik kadmiyumdan meydana geldiği ve kadmiyumun neden olduğu karaciğer hasarının mekanizması tam olarak açıklanmamakla birlikte kadmiyumun karaciğer hücre makromoleküllerine bağlanmak suretiyle etki gösterebileceği, kadmiyumun metallothioneine bağlanmasının bu hücrelerdeki makromoleküllere bağlanmasını önlediği bildirilmektedir (12, 21, 42, 48, 51, 65). Yapılan çalışmalarda deri altı yolla enjekte edilen kadmiyum klorürün 12 saat sonra %45'inin karaciğerde, yaklaşık %10'unun böbrekte biriktiği, organik kadmiyum bileşiği olan kadmiyum-thionein kompleksi şeklindeki uygulamalarda ise %50-70'inin böbrekte, %2-9'ununda karaciğerde biriktiği bildirilmiştir (12, 47, 48, 65).

Kronik uygulamalarda böbreklerde hasar oluşması için böbrek dokusundaki kadmiyum miktarının kritik düzey olarak 200 $\mu\text{g/g}$ (yaş ağırlık) bildirilmesine rağmen, birçok araştırmacı tarafından kadmiyum-metallothionein şeklindeki uygulamalarda böbreklerde 10 $\mu\text{g/g}$ düzeyindeki kadmiyum konsantrasyonlarında tubul hasarın şekillendiği belirtilmektedir (5, 9, 42, 48, 50).

Min ve ark. (50) ratlara deri altı yolla 25 $\mu\text{g/g}$ kadmiyum-metallathionein enjeksiyonundan 24 saat sonra karaciğer, böbrek, dalak ve pankreastaki kadmiyum konsantrasyonunun sırasıyla 0.091, 1.93, 0.013, 0.015 $\mu\text{g/g}$ olduğunu, 32 hafta süreyle uygulanmasında ise böbrek kadmiyum konsantrasyonunun 200 $\mu\text{g/g}$ 'dan fazla olduğunu ve bu miktarın karaciğer kadmiyum konsantrasyonunun 20 kat yüksek olduğunu belirtmektedirler. Aynı araştırmacılar, ratlara 16 hafta süreyle 80 $\mu\text{g/g}$ kadmiyum-metallothionein uygulamasından sonra böbrek kadmiyum

konsantrasyonunun 140 $\mu\text{g/g}$ olduğunu, bununla birlikte proteinüri ve glikozüri meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Liu ve ark.(40) farelere periton içi yolla 15 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum uygulamasından 24 saat sonra karaciğer, böbrek, pankreas, dalak, kalb ve mide içeriğindeki kadmiyum konsantrasyonunu sırasıyla 15, 5, 5, 1.5, 1, 1.5 $\mu\text{g/g}$ olduğunu, 15. günde ise pankreas ve karaciğer konsantrasyonunda önemli ölçüde düşmeler olmasına rağmen, böbrekte arttığını, dalakta ise 24. saat düzeyine yakın olduğunu belirtmektedirler. Aynı çalışmada 24. saatte ince ve kalın barsaklar, üreme organları, akciğer, kas, kemik ve beyin dokusundaki kadmiyum miktarının ise sırasıyla 5, 1.8, 1.2, 0.8, 0.3 ve 0.07 $\mu\text{g/g}$ olduğunu belirtmişlerdir.

Dohi ve ark. (16) ratlara 4 hafta süreyle 3 günde bir deri altı yolla 750 $\mu\text{g/kg}$ kadmiyum klorür verildiğini, son uygulamadan 3 gün sonra organ ve dokulardaki kadmiyum düzeylerini kan serumunda 5.13 $\mu\text{g/ml}$, kemik zarında 3.22 $\mu\text{g/g}$, kemikte 0.76 $\mu\text{g/g}$, karaciğerde 50.95 $\mu\text{g/g}$ ve böbrekte ise 44.91 $\mu\text{g/g}$ olarak bildirmektedirler.

Kadmiyumla zehirlenme ve görülen semptomlara ilgili bilgilerin 1867 yılından bu yana bilindiği ve kadmiyum toksistesinde alınan bileşiğin kimyasal yapısı, ortamda çinko, kurşun, demir gibi metallerin varlığı, yaş, cinsiyet, hormonal durum, ilk defa maruz kalınma gibi faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir (45, 58, 80).

Kadmiyumunla zehirlenmelerin akut ve kronik nitelikte olabildiği akut vakaların genellikle deneysel olarak meydana getirildiği, kronik zehirlenmelerin ise kadmiyuma düşük dozlarda sürekli maruz kalınması sonucu ya solunum yoluyla yada gıdalarla olduğu, solunum yoluyla alveollere gelen kadmiyumun direkt olarak kana karıştığı, sindirim yoluyla alınan kadmiyumun emilme yerinin ince barsaklar olduğu ve bu yolla alınan

kadmiyumun sadece %1-10'unun barsaklardan emilebildiği belirtilmektedir (17, 18, 22, 41,).

Zehirlenme olaylarında ishal, kusma, solunumda düzensizlikler, bilinç azalması, esansiyel hipertansiyon, ağrı ve kramplar, beslenme bozuklukları, zayıflama gibi genel semptomların yanısıra eritrositlerde küçülme, hemoglobinin miktarında ve hematokrit değerinde azalma, karaciğer ve böbrekte patolojik lezyonlar, testislerde eflatuni-mor bir renk değişimi ile başlayan ve spermatogenezin bozulmasına kadar giden bir dizi bozukluklar, plazma kreatinin ve üre nitrojeninde azalma, idrarda protein ve glukoz artışı, kemiklerde incelme ve dayanıklılığın azalması (itai-itai sendromu) gibi bulgulara da rastlanıldığı belirtilmektedir (31, 45, 58, 59, 74, 81, 85, 89). Ayrıca çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda kadmiyumun teratojenik ve karsinojenik etkili olduğu da bildirilmektedir (27, 87).

Parizek ve Zahor (58) ratlara 0.03mM kadmiyum klorürün deri altı yolla verilmesinden 24 saat sonra testislerde mikroskobik kapillar ödem şekillendiği, 48 saat sonra ise tüm testis dokularında hasar oluştuğunu bildirmişlerdir. Mason ve ark. (44) ratlara 0.68 mg/100g dozunda kadmiyum klorürün deri altı yolla enjekte edilmesinden sonra ratların tamamında testislerde iskemik nekroz şekillendiğini, 0.11 mg/100g dozunda kadmiyum klorür verildiğinde ratların %35'inde iskemik nekroz şekillendiğini, 0.057 mg/100g dozunda kadmiyum klorür verildiğinde ise testislerde nekroz şekillenmediğini belirtmektedirler. Yapılan araştırmalarda (27, 31, 32, 44, 58, 62, 81) kadmiyum tuzlarının testislerde eflatuni-mor bir renk değişimi oluşturduğunu, testis endotelinde permeabilite artışı, interstisyel dokuda hemoraji, seminiferus tubullerde hasar ve spermatogenesis üzerinde olumsuz yönde etkili olduğu, kadmiyumla zehirlenmelerde testislerde kan-testis bariyeri adı verilen

oluşumun bozulduğu ve testislerde bu bariyerin bozulmasından sonra hücre hasarının hızla şekillendiği bildirilmektedir.

Janecki ve ark. (32) ratlara 0.75 ve 24 μ mol kadmiyum klorürün deri altı yolla verilmesinden sonra testislerde sertoli hücrelerinin korunmasında rol oynadığı bildirilen Transepithelial Elektrikal Resistance (TER) aktivitesinin önemli ölçüde azaldığını ve kan-testis bariyerinin bozularak testislerde sekresyonun inhibe edildiğini belirtmektedirler.

Saksena (62) ratlara 1 mg/kg ve 5 mg/kg dozundaki kadmiyum klorürün deri altı yoluyla enjeksiyonundan sonraki 120 günlük peryotta steroid sirkülasyonun bozulduğunu ve testiküler hasarın şekillendiğini belirtmektedirler.

Hew ve ark. (31) yaptıkları araştırmada 0.5 ve 1 mg/kg kadmiyum klorürün periton içi verilmesinden sonraki 4, 24, ve 48. saatlerde testislerde vasküler lezyonların oluşmadığı fakat spermatogenezin olumsuz yönde etkilendiğini belirtmektedirler.

Kadmiyumla zehirlenme olaylarında duyarlılık ve rezistansın söz konusu olduğu, ilk defa kadmiyuma maruz kalanlar ile daha önceden düşük doz halinde maruz kalanların doku düzeyleri karşılaştırıldığında ilk defa kadmiyum verilenlerin doku kadmiyum konsantrasyonları ve hasarlarının önceden düşük doz şeklinde alanlardan daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir (10, 61, 82). Ayrıca gebelikte kadmiyuma maruz kalındığında embriyoya kadmiyum geçişinin söz konusu olabildiği ve doğan yavruların kadmiyuma karşı rezistans olduğu bildirilmektedir (8, 76, 82, 83, 86).

Akut ve kronik kadmiyum zehirlenmelerinde kadmiyumun toksik etkilerini en aza indirmek amacıyla çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir kısmını şelat ajanları, çinko, demir, kurşun, bakır,

kalsiyum ve selenyumla tedavi oluşturmakta olup, bu maddelerin ortamda varlığının kadmiyum emilimini etkilediği belirtilmektedir (15, 22, 49, 85).

Yapılan bir araştırmada (48) ratlara 5 mg/kg kadmiyum verilmesinden 24 saat önce değişik dozlarda çinko uygulamasının vücudun total kadmiyum yükünü doza bağlı şekilde azalttığı bildirilmektedir.

Wang ve ark. (85) yaptıkları bir araştırmada gebe ve gebe olmayan farelere kalsiyumdan yoksun bir dietle birlikte 32 gün süre ile kadmiyumla birlikte kurşun verildiğinde, gebe farelerin karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyinin gebe olmayanlara göre daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Kadmiyumun akut ve kronik toksisitesinde tedavi amacıyla dimerkaprol, sistein, metiyonin, N-Benzyl-D Glucamine Dithiocarbamate (NBG-DTC) 2,3 Dimerkaptopropanol (BAL) ve N-Metil-D-Glucamine Dithiocarbamate gibi şelat yapıcı maddeler kullanılmıştır (26, 29, 35, 37, 67).

Gunn ve ark. (29) monotirol (cystein, glutathione) ve dithiol (BAL) bileşikleriyle sülfür içeren bileşiklerin (metiyonin ve sodyum tiyosülfat gibi) kadmiyumun oluşturduğu testis hasarına karşı koruyucu olabileceğini bildirmişlerdir.

Kadmiyum tuzlarının şelat yapıcı maddelere ilgisinin yüksek olduğu, kadmiyumla kompleks oluşturan bu ajanların kadmiyumun karaciğerden böbreğe taşınmasını artırarak, böbrek kadmiyum konsantrasyonunu yükselttikleri belirtilmektedir (10, 26, 37). Yapılan çalışmalarda şelatatörlere bağlı olan kadmiyumun böbrek tubul hücreleri tarafından reabsorbe olduğu, tubul hücrelerinde kadmiyum-şelat bileşiğinin çözülmesi veya yıkılması ile serbest kalan kadmiyum iyonun albuminlere bağlandığı ve bu şekilde tubullerden geçememesi dolayısıyla böbrekteki konsantrasyonun arttığı bildirilmektedir (10, 13, 21, 67).

Servi ve Kara (67) tavşanlara deri altı yolla 20 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür verilmesinden 24 saat sonra karaciğer, böbrek ve kas kadmiyum düzeylerinin sırasıyla 41.4 $\mu\text{g/g}$, 8.4 $\mu\text{g/g}$ ve 0.26 $\mu\text{g/g}$ olduğunu, kadmiyumla birlikte L-sistein verilmesiyle bu dokulardaki kadmiyum düzeyinin 25.3 $\mu\text{g/g}$, 27.3 $\mu\text{g/g}$ ve 0.17 $\mu\text{g/g}$, Metiyonin verildiğinde 18.8 $\mu\text{g/g}$, 24.3 $\mu\text{g/g}$ ve 0.26 $\mu\text{g/g}$, Sodyum tiyosülfat verildiğinde ise 30.2 $\mu\text{g/g}$, 8.7 $\mu\text{g/g}$ ve 0.24 $\mu\text{g/g}$ olduğunu bildirmektedirler.

Cherian (10) BAL ve diğer şelat ajanlarının kadmiyum alınmasından yaklaşık yarım saat sonra kullanılmasının kadmiyum iyonlarının vücuttan atılmasına yardımcı olabileceği, alınmadan 24 saat sonra yapılacak uygulamalarda ya da kronik vakalarda uygulanmasıyla sadece karaciğer kadmiyum yoğunluğunu azaltıp böbrek kadmiyum yoğunluğunu ve hasarını artırabileceğini bildirmektedir. Bunun nedeninin şelat ajanlarının karboksil ve sülfür içermesi ile metallothioneine olan ilgisinden kaynaklanabileceğini ileri sürmektedir. Klaassen ve Waalkes (35) kadmiyum alımından hemen sonra kullanılan şelat ajanlarının kadmiyumun vücuttan atılımına yardımcı olduğunu, bunun sebebini kadmiyumun ilk iki saat içinde metallothioneine bağlandığını, bağlanma şekillenmeden önce şelat uygulamasıyla kadmiyum-şelat bileşiği oluşacağını ve vücuttan bu şekilde atılabileceğini bildirmektedirler.

Georing ve ark. (26) farelere periton içi yolla 1.5g/kg EDTA'nın verilmesinden 24 saat sonra karaciğer metallothionein düzeyinin 5-6 kat arttığını, 2,3 Dimerkaptopropanol ve Dietildithiokarbamat verilmesiyle de metallothionein düzeyinin 9 ve 13 kat arttığını bildirmişlerdir.

Kojima ve ark. (37) yaptıkları araştırmada N-Benzyl-D glucamine Dithiocarbamate (NBG-DTC) 2,3 Dimerkaptopropanol (BAL) ve N-Metil-D-Glucamine Dithiocarbamate gibi şelat ajanlarının kadmiyumdan önce verilmelerinin kadmiyumun toksikokinetik ve toksisitesi üzerine herhangi

bir etkisinin olmadığını, zehirlenmeden 0.5 ve 24 saat sonra verilmeleri halinde karaciğer kadmiyum konsantrasyonunda azalmaya yol açarken, idrarla kadmiyum atılımını değiştirmediğini, böbrek kadmiyum konsantrasyonunu ise yükselttiğini belirtmektedirler.

Murakami ve Webb (51) ratlara periton içi yolla 5 mmol/kg L-Cystein ve deri altı yolla 1.12 mg/kg kadmiyum klorür verilmesinden 24 saat sonra sadece kadmiyum verilen gruplarda karaciğer ve böbrek konsantrasyonları 10.7 ve 1.7 $\mu\text{g/g}$ iken kadmiyumla birlikte L-cystein verilen gruplarda karaciğer kadmiyum konsantrasyonunu 5.3, böbrek kadmiyum konsantrasyonunu ise 16.2 $\mu\text{g/g}$ olduğunu bildirmektedirler.

Min ve ark. (48) damar içi yolla ratlara kadmiyum klorür, kadmiyum-cystein, kadmiyum-peptid ve kadmiyum-metallathionein şeklinde çeşitli kadmiyum bileşikleri uygulandığında, kadmiyum klorür şeklinde verilen grupta idrarla atılımın en az ve böbrek konsantrasyonu düşük olurken karaciğer konsantrasyonun yüksek olduğunu diğer uygulama gruplarında ise böbrek kadmiyum düzeyinde artış ve karaciğer kadmiyum düzeyinde azalma olduğunu belirtmektedirler.

Wang ve ark. (86) kadmiyum ile ilgili nefrotoksisite çalışmalarında ratlara 6 hafta boyunca 0.3 mg/kg Cd-MT enjekte edildiğinde 1. haftada böbrek kadmiyum yoğunluğu 10 $\mu\text{g/g}$ olduğunu ve tubullerde nekroz şekillendiğini, 3. haftada tubullerde yangı ve nekroz şekillenirken, 5. haftada böbrek yoğunluğunun 40 $\mu\text{g/g}$ 'a ulaştığını ve interstisyel fibrozisin şekillendiğini buna karşılık idrar kadmiyum-metallathionein düzeyinde sürekli artış olduğunu 6. haftanın sonunda ise normal değerlere indiğini belirtmektedirler.

Serum alanin amino transferaz (ALT), alanin ve glutamik asit gibi amino asitlerde bulunan amin grubunun purivik asit ve α keto glutarik asit gibi keto asitlere taşınmasını sağlayan, kalp kası, iskelet kasları ve

böbreklerde de bulunmakla birlikte yüksek oranda karaciğerde bulunur ve serumdaki miktarının artması karaciğer hasarının bir göstergesi olan bir enzimdir. Serum aspartat amino transferaz (AST), karaciğer ve kalp kası başta olmak üzere iskelet kasları, böbrek ve pankreasta bulunur. Aspartik asit ve glutamik gibi amino asitlerden aldığı amin grubunun α keto glutarik ve purivik asit gibi α keto asitlere aktarılmasına aracılık eden bir enzimdir. Kan üre nitrojeni (BUN), protein metabolizmasının son ürünü olarak karaciğerde sentezlenip kana karışır ve tubullerden %40 oranında geri emilir. Böbrek kan akımının azalması, gebelik gibi durumlarda BUN düzeyi artarken, karaciğer hasarı ve protein kullanımının artması gibi durumlarda ise düştüğü bildirilmektedir (33, 71).

Deneyel kadmiyum uygulamalarında karaciğerde şekillenen bozuklukların bir sonucu olarak serum Alanin Amino Transferaz (ALT, SGPT), Aspartat Amino Transferaz (AST, SGOT) ve Kan Üre Nitrojeni (BUN) seviyelerinin değiştiği bildirilmektedir (8, 33, 69, 71).

Katsuta ve ark. (33) ratlara 14 gün süre ile damar içi yolla 2 ve 3 mg/kg kadmiyum klorür uygulamasından sonra kontrollerde ALT, AST ve BUN düzeylerini sırasıyla 94 IU/l, 36 IU/l ve 16.1 mg/dl olarak bildirirken, 2 mg/kg kadmiyum verilmesi ile bu değerlerin sırasıyla 139 IU/l, 52 IU/l ve 15.7 mg/dl olduğunu, 3 mg/kg kadmiyum verilmesiyle de 188 IU/l, 52 IU/l ve 14.1 mg/dl düzeylerinde olduğunu belirtmektedirler.

Shimada ve ark. (69) rat karaciğer hücrelerine in vitro ortamda progesteron ve 24 saat sonra 1, 5, 10 ve 50 μ mol kadmiyum klorür inkube ettikten sonraki 24. saatte sitosolik enzim aktivitelerinin (GOT, glutamik okzaloasetik transaminaz) arttığını belirtmişlerdir. Shiraishi ve ark. (71) ratlarda progesteron ön uygulamasını takiben 10 ve 20 μ mol kadmiyum klorür verilmesinden 24 saat sonra BUN düzeyinin azaldığını belirtmektedirler.

Kadmiyum toksisitesinde, kadmiyum ve steroidler arasında bir ilişki bulunduğunu, steroid preparatlarının verilmesi ile kadmiyum toksisitesinde önemli fonksiyonu olan metollathionein sentezinin arttığı, çeşitli deney hayvanlarına kadmiyum verilmesi ile böbrek üstü bezlerinden, testis ve ovaryumdan hormon salgılanmasının etkilendiği bildirilmektedir (6, 14, 28, 29, 38, 52, 53, 88).

Parizek (57) kadmiyumun testislerde hasar meydana getirdiği bölgenin özellikle östrojen biyosentezinin yapıldığı yer olduğunu, Gun ve Gould (28) kadmiyumun neden olduğu testis hasarına karşı östrojenin koruyucu rol oynayıp oynamadığını araştırmak amacıyla farelerde yaptıkları araştırmalarda tek başına kadmiyum klorür verilen grupta spesifik olarak damar hasarı oluştuğunu, kadmiyumla birlikte östradiol benzoat uygulaması yapılan gruptaki hayvanlarda ise tek başına kadmiyum verilen gruptan farklı olarak kadmiyumun neden olduğu hasara karşı testislerin korunduğunu ancak bu durumun reversibl olduğunu ve tedavinin kesilmesiyle tubuler regresyonun gözden kaybolduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar testostereone propionate ve stilbestrol uygulamasının kadmiyumun neden olduğu testis hasarına karşı herhangi koruma oluşturmadığını belirtmektedirler

Bracken ve Klaassen (6) ratlarda çeşitli steroid preparatlarının kadmiyumun metabolizmasında önemli rolü olan metallathionein adlı proteinin sentezi üzerine olan etkileri ile ilgili araştırmada aldesteron, betamethasone, kortikosteron, deksametazon, 11,deoksikortikosteron, β -östradiol, hidrokortizon, fluocinolone acetonide, 17-metiltestesteron, progesterone ve tiamcinolone uygulamalarından sonra metallothionein sentezine en fazla yol açanın deksametazonun olduğunu, deksametazonu sırasıyla β -östradiol, progesteron, prednison ve prednizolonun takip ettiğini bildirmişlerdir. 17-metiltestosteron ve aldesteronun ise düşük düzeyde

metallathionein sentezine yol açtığını, verilen bu maddelerin karaciğerde hormon bağlayan reseptörlerle ilişkili olan tirozin amino transferaz (TAT) düzeyinde de artışa neden olduklarını, metallothionein sentezlenmesinin steroid maddelerin dozlarının artırılması ile düzenli bir biçimde artmadığı, belli bir dozdan sonra bu artışın sabit kaldığını bildirilmektedirler. Bir başka çalışmada (36) hidrokortizon uygulanmasıyla karaciğer metallothionein seviyesinin %40 ve deksametazon uygulamasıyla da %80 oranında arttığı bildirilmektedir.

Colby ve ark. (14) kadmiyumun steroid metabolizması üzerine etkisinin olup olmadığı yönündeki araştırmalarında domuz yavrularına kadmiyum uygulaması yapıldığında adrenal korteksde (zona retikularis, zona fasciculata ve zona glomerulosa) mikrozomal steroid metabolizması üzerinde kadmiyumun etkili olduğunu ve sentezin azaldığını, kadmiyumun uygulamasından sonra bu bölgelerde kalitatif ve kantitatif değişikliklerin olduğunu belirtmişlerdir.

Paksy ve ark. (55) gebe ve proöstrus devresindeki ratlardan elde edilen granulosa ve luteal hücrelere 5, 10, 20 ve 40 $\mu\text{g/ml}$ kadmiyum klorür ve FSH yada LH'nin 48 saat süre ile inkubasyonundan sonra progesteron ve 17- β -Östradiol akümüülasyonunun granulosa hücrelerinde %44-65 oranında baskılandığını bunun yanısıra uygulanan kadmiyumun luteal ve granulosa hücrelerinde steroid sentezini suprese ettiğini bildirmektedirler.

Waalkes ve ark. (43) 10 haftalık ratlara normal sirkülasyondaki düzeyde testosteron implante ederek 5 hafta süreyle haftada bir kez deri altı yolla 20 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür verildiğinde ratlar 20 haftalık olduklarında testosteron implantasyonu yapılmayan ve sadece kadmiyum verilen hayvanların testosteron düzeylerinin %80 oranında azaldığını ve testis ağırlık artışında gerileme olduğunu testosteron implantasyonunun bu durumları ortadan kaldırdığını bildirmektedirler.

Gebelik boyunca progesteron kontrolü altında kalan vücutta diğer fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin yanısıra kadmiyumun metabolizmasında da değişiklik meydana geldiği bildirilmektedir (8). Gebe olanlarda böbrek kadmiyum miktarının gebe olmayanlara göre daha az olduğu belirtilmektedir (3, 87).

Yapılan bir çalışmada (8) dişi ratlara 8 gün süreyle deri altı yolla günde 1 mg/kg kadmiyum klorür verildikten sonra hayvanlar gebe kaldığında, gebeliğin 1. gününde karaciğer ve böbrek konsantrasyonun sırasıyla 119 ve 57 $\mu\text{g/g}$ iken gebe olmayanlarda bu miktarın 118 ve 61 $\mu\text{g/g}$ olarak bulunduğu, gebeliğin 28. gününde ise karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyinin 76 ve 92 $\mu\text{g/g}$ olduğu buna karşılık gebe olmayanlarda bu organlardaki düzeyin sırasıyla 98 ve 64 $\mu\text{g/g}$ olduğu, gebelerde plazma metallathionein konsantrasyonu ve kan üre nitrojeni (BUN)'nin yüksek bulunduğu belirtilmektedir.

Katsuta ve ark. (33) ratlara 14 gün süre ile damar içi yolla 2 ve 3 mg/kg kadmiyum klorür uygulamasından sonra karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeylerini ovariektomi yapılanlarda 270 ve 121 $\mu\text{g/g}$ olarak bulurken, ovariektomi yapılmamış ratlarda bu miktarların 270 ve 100 $\mu\text{g/g}$ olduğunu bildirmekte ovariektomi yapılmış olan ratlarda böbrek kadmiyum konsantrasyonunun yüksek olmasının nedeninin östrojen yokluğunda metallathionein sentezlenme ve kadmiyuma bağlanma yeteneğinin bozulmasından dolayı şekillenebileceğini bildirmişlerdir.

Erkek, dişi ve gebe farelerde yapılan bir çalışmada (88), erkek hayvanların bir kısmına kastrasyon ve adrenolektomie yapıldığını, dişi farelerin bir kısmında gebe bırakılarak gruplara ayrıldığını ve farelere propilen glikol, ACTH, kortikosteron, deksametazon, progesteron ve kadmiyum klorür uygulamasının sonunda progesteron, propilen glikol ve ACTH uygulanan erkek hayvanlarda testis hasarı oluşmazken, kadmiyum

klorür, deksametazon ve adrenalektomi yapılan farelerde yüksek hasarların bulunduğunu, tüm gruplarda progesteron düzeyinin arttığını, gebeliğin 10. gününde ise rezistansın arttığını ve kadmiyumun neden olduğu toksisiteye karşı progesteronun koruyucu olduğunu, gebeliğin 10. gününde rezistansın yükselmesinde progesteron ile kadmiyum bağlayan protein (Cd-bp-D; molekül ağırlığı 19.000) arasındaki ilişkiye bağlı olduğunu belirtmişlerdir

Shimada ve ark. (69) rat karaciğer hücrelerine in vitro ortamda 1, 10 ve 100 μmol progesteron ve 24 saat sonra 1, 5, 10 ve 50 μmol kadmiyum klorür verilmesinden 24 saat sonra metallathionein ve sitosolik enzim aktivitelerinin (GOT, glutamik okzaloasetik transaminaz) arttığını, metallothionein seviyesinin tek başına progesteron verilmesiyle 2.4 kat arttığını, tek başına kadmiyum verilmesiyle 7 kat arttığını, progesteron ve kadmiyumun birlikte verilmesiyle ise 16 kat arttığını, progesteronla birlikte kadmiyum verildiğinde GOT aktivitesinde önemli artışların olduğunu, bunun yanısıra progesteron ön uygulamasının kadmiyum toksisitesini artırdığını belirtmişlerdir.

Shimada ve ark. (70) duyarlı C3H ve rezistan C57 farelerinde testosteron ön tedavisinin kadmiyum toksisitesi üzerine etkileri ile ilgili yaptıkları araştırmada önceden 5 mg/kg testosteron ve daha sonra C3H farelerine 20 $\mu\text{mol/kg}$ ve C57 farelerinede 45 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür uygulamasıyla duyarlı farelerde %50, rezistan olanlarda ise %4 ölüm şekillendiği, testosteron ön uygulamasının duyarlı farelerdeki ölümlere karşı etkisiz olduğunu ancak rezistan olan C57 farelerinde karaciğer hasar artışının testosteron tarafından önlendiği ve metallothionein sentezinin arttığını belirtmişlerdir.

Yapılan araştırmalarda özellikle uzak doğu ülkelerinde yaşayan insanlarda iskelet kemiklerinde dayanıklılığın ortadan kalkmasıyla şekillenen ve "itai-itai" adı verilen sendromun %90'nın postmenapozal dönemdeki

kadınlarda ortaya çıkmış olmasının hormonal mekanizma, kadmiyum ve kalsiyum arasında bir ilişkiye dayalı olabileceği belirtilmektedir (33, 84). Postmenopozal dönemdeki hormonal sistemin benzeri durumu deney hayvanlarına overiektomi yapılarak uyarlandığında, overiektomiden sonra hayvanlara kadmiyum verilmesiyle deney hayvanlarının kemiklerinde kadmiyumun neden olduğu toksik etkinin iki katına çıktığı bildirilmiştir (4, 61).

Shiraishi ve ark. (71) ratlara deri altı yolla 10 ve 20 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür ile 100mg/kg progesteron verilmesinden 24 saat sonra karaciğer kadmiyum konsantrasyonunun düştüğünü, BUN seviyesinin azaldığını, böbrek metallothionein düzeyi artarken karaciğer düzeyinin azaldığını ve progesteron + 20 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür verilen hayvanların %53'ünün ani olarak biçimde öldüğünü, ölümlerin ve BUN düzeyinin düşmesinin karaciğer yetmezliğinin bir sonucu olduğunu belirtmektedirler.

Bu çalışmanın amacı, erkek ve dişi farelerde akut ve kronik kadmiyum uygulamasında, kadmiyumun doku düzeyi, serum ALT, AST ve BUN seviyeleri ve toksisitesi üzerine östrojen, progesteron, prednizolone ve testosteronun etkilerinin araştırılmasıdır.

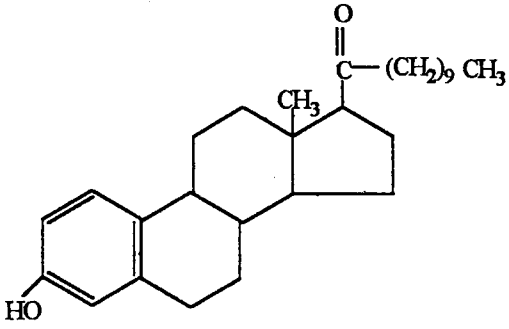
3. MATERYAL VE METOT

I. Kimyasal Malzemeler:

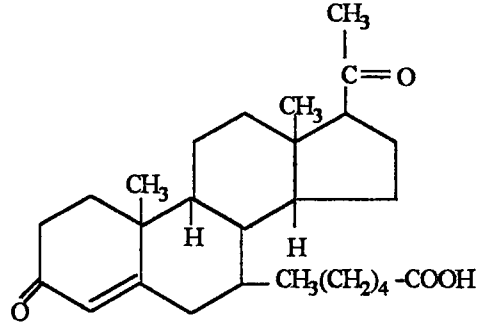
1. Kadmiyum Klorür ($\text{CdCl}_2 + \text{H}_2\text{O}$) (Merk).
2. Nitrik Asit (%65 HNO_3) (Merk).
3. Sülfürik Asit (%95-98 H_2SO_4) (Merk).
4. Hidrojen Peroksit (%35, H_2O_2) (Merk).
5. Hidroklorik Asit (%37 HCl) (Merk).
6. Östrojen: Progynon depot, 100 mg estradiolundesilat/ 1 ml, (Schering).
7. Progesteron: Proluton depot, 250 mg hidrokspirogesteron kapronat/1ml, (Schering).
8. Testosteron: Sustanon 250, 1 ml'sinde 3 mg testosteronpropionat, 60mg testosteronfenilpropionat, 60mg testosteronizokaproat, 100 mg testosteron dekonat, (Organon).
9. Prednizolon: Prednisolon-linz, 1ml'sinde 25 mg prednizolone (1-dehidro-hidrokortizon), (Fako).
10. Zeytinyağı.
11. Serum ALT reaktifi, Bioclinica / BALT.
12. Serum AST reaktifi, Bioclinica / BAST.
13. Serum BUN reaktifi Bioclinica / BBUN.

II. Aletler ve Gereçler:

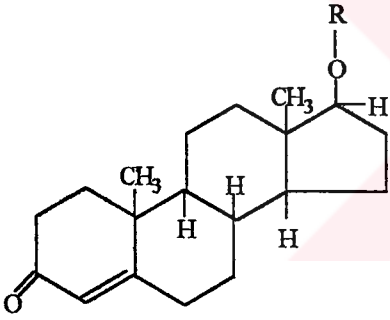
Atomik Absorbsiyon Fotometrisi (Perkin Elmer 570).
 Otoanalizör (CIBA- Crning Expres Pluss, 3768).
 Etüv (Heraeus, 370 °C).
 Hassas terazi (Mettler P160).



Estradiolundesilat

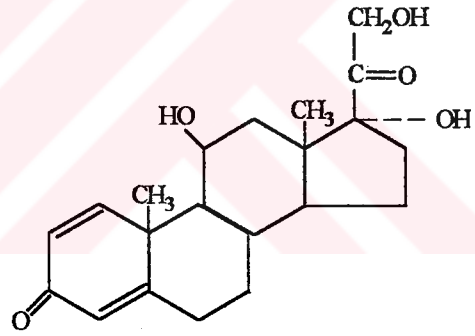


Hidroksi progesteron kapronat



Testosteron

- $R = \text{COOH}_2\text{CH}_3$ Testosteron propionat
 $R = \text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ Testosteron izokaproat
 $R = \text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ Testosteron dekanat
 $R = \text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ Testosteron fenilpropionat



1-Dehidro-hidro-kortizon

Şekil 1. Uygulamalarda kullanılan steroid yapıli maddelerin kimyasal fomülleri.

Derin dondurucu (Celvinatör).

Hematokrit santrifüjü

Mikroskop

Polietilen poşetler, porselen eritme kapları, boyama malzemeleri ve çeşitli rutin laboratuvar malzemeleri.

Çalışmada Kullanılan Çözelti ve Solusyonlar:

1. 1N Nitrik asit çözeltisi: 63 ml saf nitrik asit alınıp bidistile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

2. Kadmiyum standart solusyonu (stok I): 1.78 gr kadmiyum klorür tartılıp 1000 ml 1 N nitrik asitte çözündürüldü.

3. Kadmiyum standart solusyonu (stok II): Stok I'den 1 ml alınıp 1 N nitrik asitle 100 ml'ye tamamlandı.

4. 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.4, 1.6 ve 2 ppm'lik solusyonların hazırlanması: Bu solusyonların hazırlanması için Stok II solusyonu kullanıldı. Stok II'den 0.1 ppm için 1 ml, 0.2 ppm için 2 ml, 0.4 ppm için 4 ml, 0.8 ppm için 8 ml, 1 ppm için 10 ml, 1.4 ppm için 14 ml, 1.6 ppm için 16 ml ve 2 ppm için 20 ml alınıp ayrı ayrı 100 ml'lik balon jojelere konuldu ve 1 N nitrik asitle 100 ml'ye tamamlandı.

5. %10'luk asit çözeltisi: 50 ml nitrik asit, 50 ml hidroklorik asit alınıp distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.

6. Enjektabl solusyonlar: Deney hayvanlarına verilecek streoid preparatları aşağıda verilen şekillerde solusyonları hazırlanarak uygulamaları yapıldı. İşlemlerin tamamında sterilize edilmiş zeytinyağı kullanıldı.

a. **Östrojen:** 100 mg/ml olan östrojen numunesinden önce 0.5 ml alıp 10ml'ye tamamlandı Bundanda 1 ml alıp 10 ml'ye tamamlandı. Bu son numuneden 35 gr ağırlığındaki bir fareye 0.35 ml uygulandı (5 mg/kg).

b. Progesteron: 250 mg/ml olan progesteron numunesinden 0.4 ml alıp 10 ml'ye tamamlandı ve 35 gr gelen bir hayvana 0.35 ml uygulama yapıldı (100 mg/kg).

c. Östrojen+progesteron: a ve b şıklarında belirtilen solusyonlardan eşit oranda (hacim-hacim) alınarak her hayvana 0.35 ml uygulandı (2.5 mg östrojen + 50 mg progesteron).

d. Prednizolon: 25 mg/ml olan prednizolon-linz preparatından 1 ml alınıp 25 ml'ye tamamlandı ve her hayvana 0.35 ml verildi (10 mg/kg).

e. Testosteron: 250 mg/ml olan tesosteron preparatından 0.4 ml alıp 10 ml'ye tamamlandı. Bundan da 1 ml alıp yeniden 10 ml'ye tamamlandı ve her hayvana 0.35 ml verildi (10 mg/kg).

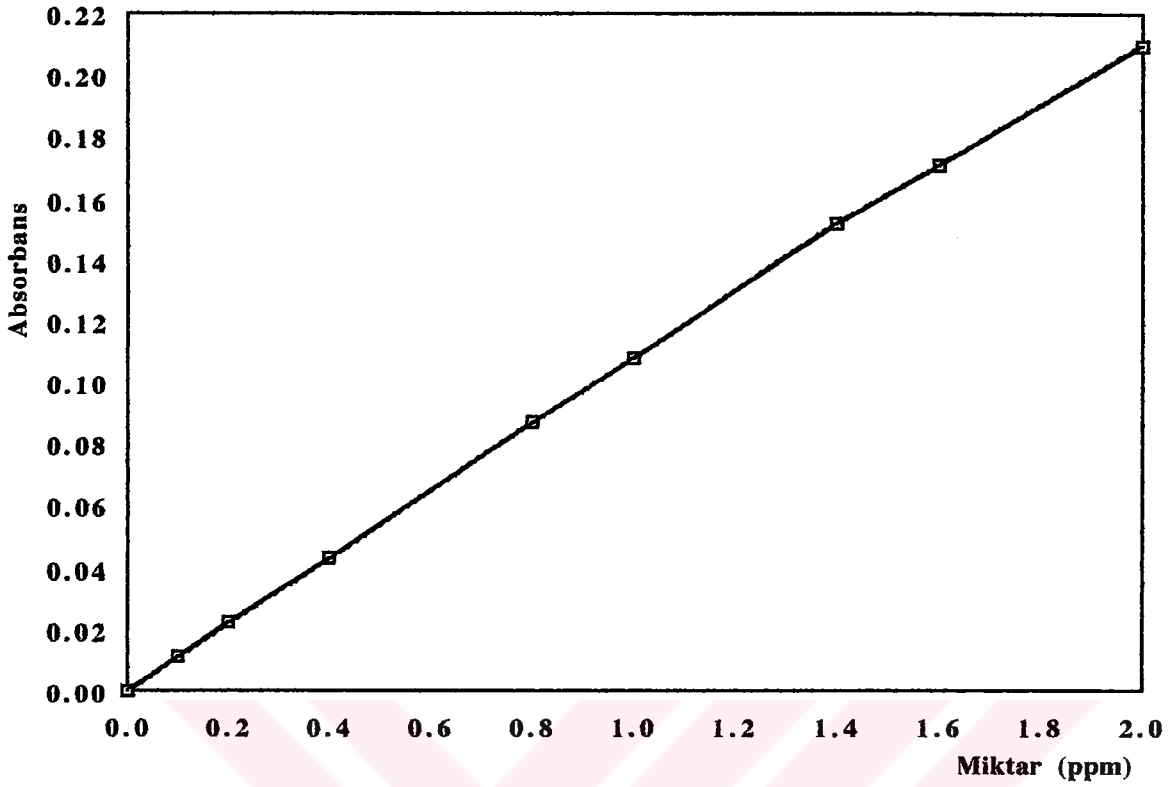
6. Enjektabl kadmiyum çözeltileri: Akut ve kronik uygulamalarda kullanılan kadmiyum çözeltilerinin hazırlanışı aşağıdaki gibidir:

a. Kronik uygulamalar: Bu uygulama grupları için 160 mg kadmiyum klorür alınıp 1000 ml distile suda çözdürüldü ve 17 hayvan bulunan kafes için her gün içme suyuna 5.5 ml katıldı.

b. Akut uygulamalar: 1 gr kadmiyum klorür 1000 ml distile suda çözdürüldü (1mg/ml). 3.6 mg/kg verilen deney gruplarına bu stoktan 10 ml alınıp 50 ml'ye (0.2 mg/ml) tamamlanan çözeltiden her hayvana 0.35 ml verildi. 1.8 mg/kg verilen deney gruplarında ise 10 ml alınıp 100 ml'ye tamamlanan solusyondan her hayvana 0.35 ml verildi.

Kadmiyum kalibrasyon grafiğinin çizilmesi:

Kadmiyum kalibrasyon grafiğinin çizilmesi için önceden hazırlanmış olan 0, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 1.4, 1.6 ve 2.0 ppm'lik kadmiyum standart soluyonlarıyla Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri'de 228.8 nm dalga boyunda ve kadmiyum lambasıyla ölçümler yapılarak Şekil 2'de görüldüğü gibi grafik çizildi ve numunelerde okunan absorbansların değerleri bu grafik yardımıyla $\mu\text{g/g}$ (yaş ağırlık) olarak belirlendi.



Şekil 2. Kadmiyum kalibrasyon grafiği.

III.Hayvan Materyali

Çalışmada, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Deney Hayvanları Laboratuvarında yetiştirilen 420 dişi, 420 erkek olmak üzere toplam 840 adet beyaz fare (*Mus musculus*) kullanıldı.

Uygulama yapılacak hayvanlarda tek örneklilik sağlandı. Erkek ve dişi anaç hayvanlar uygulamalara dahil edilmedi. Uygulamaya alınacak hayvanlar doğumdan sonraki 4. haftada erkek ve dişi olarak ayrı kafeslere alındı. Fareler 10-12 haftalık ve ağırlıklarında 30-32 gram oluncaya kadar bekletildi. Bu süre zarfında yem ve su ad libitum verildi. Sular normal musluk suyundan, yemler ise Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak imal edilen fare yeminden verildi. Yine bu süre içinde hayvanların yem ve suları

hergün aynı saatte verilmesine dikkat edildi. Uygulamaya alınacak hayvanlar tek tek tartılarak gruplara dahil edildi ve genel durumu iyi olmayanlar uygulamalara alınmadı.

Uygulamalar

Araştırmada yapılacak uygulamalar iki ana grup halinde yürütüldü. Bunlardan birinci grup kronik uygulamalar, ikinci grup ise akut uygulamalardır.

I. Kronik Uygulamalar:

Kronik uygulamalar 12 hayvan grubundan oluşturuldu. Bu uygulamada her grup için 10 fare kullanıldı. 10-12 haftalık erkek ve dişi fareler ayrı ayrı kafeslere alınarak içme suları ile 3 ay boyunca 1mg/kg/gün olacak şekilde kadmiyum klorür verildi ve 3. ayın sonunda deri altı yolla steroid preparatları uygulanarak 24 saat gözlem altında tutuldu. 24 saatın sonunda hayvanlar Arteria karotis komminisleri kesilerek öldürüldü ve karaciğer, böbrek, dalak, kas, kan ile erkek hayvanlarda testislerdeki makroskopik lezyonlar belirlendi. Organ ve dokular bağ doku ve yağlardan temizlenerek tartım işlemi yapıldı. Daha sonra gerekli işlemlerden geçirilerek doku ve kan kadmiyum düzeyleri belirlendi. Her gruptan 5 adet hayvanın kanı serum ALT, AST ve BUN düzeyi, 5 hayvanın kanı da kadmiyum analizi için yakma işlemine tabi tutuldu. Analiz işlemleri yapılncaya kadar dokular polietilen poşetler içerisinde derin dondurucuda bekletildi. 3 ay süre ile oral yolla 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür verildikten sonra uygulama grupları şu şekilde oluşturuldu:

- 1. Grup:** Erkek kontrol grubu (10 adet) ,
- 2. Grup:** Dişi kontrol grubu (10 adet),
- 3. Grup:** 10 erkek fareye 100 mg/kg progesteron,

4. **Grup:** 10 erkek fareye 5 mg/kg östrojen,
5. **Grup:** 10 erkek fareye 50 mg/kg progesteron ve 2.5 mg/kg östrojen,
6. **Grup:** 10 erkek fareye 10 mg/kg prednizolon,
7. **Grup:** 10 erkek fareye 10 mg/kg testosteron,
8. **Grup:** 10 dişi fareye 5 mg/kg östrojen ,
9. **Grup:** 10 dişi fareye 100 mg/kg progesteron,
10. **Grup:** 10 dişi fareye 50 mg/kg progesteron ve 2.5 mg/kg östrojen,
11. **Grup:** 10 dişi fareye 10 mg/kg prednizolon,
12. **Grup:** 10 dişi fareye 10 mg/kg testosteron.

Çalışmada 10 erkek ve 10 dişi farede hiçbir uygulama yapılmadan 3 ay süre ile aynı bakım ve besleme şartlarında tutuldu ve 3 ayın sonunda ağırlıkları ve serum ALT, AST ve BUN düzeyleri belirlendi.

II. Akut Uygulamalar:

Bu uygulama gruplarında ki hayvanlara kadmiyum klorür ve steroidler aynı anda ve deri altı olarak uygulandı. Uygulamalardan sonra hayvanlar 24 saat süreyle kontrol altında tutularak muhtemel ölümler tesbit edildi. 24 saatin sonunda hayvanların Arteria karotis komminisleri kesilerek kan numuneleri alındı, 20 hayvandan alınan kan örneklerinden 15 adedi kadmiyum analizinde, 5 adedi ise serum ALT, AST ve BUN düzeylerinin belirlenmesinde kullanıldı. Karaciğer, böbrek, dalak, kas, kan ile erkek hayvanlarda testislerdeki makroskobik lezyonlar belirlendi. Organ ve dokular bağ doku ve yağlardan temizlenerek tartım yapıldı. Daha sonra gerekli işlemlerden geçirilerek doku ve kan kadmiyum düzeyleri belirlendi. Analiz işlemleri yapılınca kadar dokular polietilen poşetler içerisinde derin dondurucuda bekletildi.

Akut uygulamalarda hayvan grupları şu şekilde oluşturuldu:

13. **Grup (Kontrol):** 20 erkek fareye 1.8 mg/kg CdCl_2 ,

14. Grup (Kontrol): 20 dişi fareye 1.8 mg/kg CdCl₂,
15. Grup (Kontrol): 20 erkek fareye 3.6 mg/kg CdCl₂,
16. Grup (Kontrol): 20 dişi fareye 3.6 mg/kg CdCl₂,
17. Grup: 20 erkek fareye 5 mg/kg östrojen,
18. Grup: 20 erkek fareye 100 mg/kg progesteron,
19. Grup: 20 erkek fareye 50 mg/kg progesteron+2.5 mg/kg östrojen,
20. Grup: 20 erkek fareye 10 mg/kg prednizolon,
21. Grup: 20 erkek fareye 10 mg/kg testosteron,
22. Grup: 20 dişi fareye 5 mg/kg östrojen,
23. Grup: 20 dişi fareye 100 mg/kg progesteron,
24. Grup: 20 dişi fareye 50 mg/kg progesteron+2.5 mg/kg östrojen,
25. Grup: 20 dişi fareye 10 mg/kg prednizolon,
26. Grup: 20 dişi fareye 10 mg/kg testosteron,
27. Grup: 20 erkek fareye 1.8 mg/kg CdCl₂ +5 mg/kg östrojen,
28. Grup: 20 erkek fareye 1.8 mg/kg CdCl₂+ 100 mg/kg progesteron,
29. Grup: 20 erkek fareye 1.8 mg/kg CdCl₂+50 mg/kg progesteron+2.5 mg/kg östrojen,
30. Grup: 20 erkek fareye 1.8 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg prednizolon,
31. Grup: 20 erkek fareye 1.8 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg testosteron,
32. Grup: 20 dişi fareye 1.8 mg/kg CdCl₂ +5 mg/kg östrojen,
33. Grup: 20 dişi fareye 1.8 mg/kg CdCl₂+ 100 mg/kg progesteron,
34. Grup: 20 dişi fareye 1.8 mg/kg CdCl₂+50mg/kg progesteron+2.5 mg/kg östrojen,
35. Grup: 20 dişi fareye 1.8 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg prednizolon,
36. Grup: 20 dişi fareye 1.8 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg testosteron
37. Grup: 20 erkek fareye 3.6 mg/kg CdCl₂ +5 mg/kg östrojen,
38. Grup: 20 erkek fareye 3.6 mg/kg CdCl₂+ 100 mg/kg progesteron,

- 39. Grup:** 20 erkek fareye 3.6 mg/kg CdCl₂+50 mg/kg progesteron+2.5 mg/kg östrojen,
- 40. Grup:** 20 erkek fareye 3.6 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg prednizolon,
- 41. Grup:** 20 erkek fareye 3.6 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg testosteron,
- 42. Grup:** 20 dişi fareye 3.6 mg/kg CdCl₂ +5 mg/kg östrojen,
- 43. Grup:** 20 dişi fareye 3.6 mg/kg CdCl₂+ 100 mg/kg progesteron,
- 44. Grup:** 20 dişi fareye 3.6 mg/kg CdCl₂+50 mg/kg progesteron+2.5 mg/kg östrojen,
- 45. Grup:** 20 dişi fareye 3.6 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg prednizolon,
- 46. Grup:** 20 dişi fareye 3.6 mg/kg CdCl₂ + 10 mg/kg testosteron.

Ayrıca çalışmada 10 adet erkek 10 adette dişi fareye hiç uygulama yapılmayarak sadece serum ALT, AST ve BUN düzeyleri tesbit edildi.

Analiz İşlemleri

Çalışmada Wang ve ark. (84, 85) önerdiği metot esas alınarak yaş eritme (wet digestion) yöntemiyle yakıldıktan sonra kan ve doku kadmiyum analizleri yapıldı

Kan kadmiyum analizleri

Her hayvandan 1 ml kan örneği alındı. Üzerine 3 ml konsantre nitrik asit eklenerek numuneler etüve bırakıldı. Isı yavaş bir şekilde yükseltilmeye başlandı ve 135 °C'ye kadar gelindi. Bu ısıda 4-5 saat bırakıldıktan sonra örnekler dışarı alındı. Üzerlerine 1 ml %30'luk hidrojen peroksit ilave edildi ve tekrar ısı işlemi uygulanarak sıvı kısım uçuruldu. Daha sonra örneklerin üzerine 9.9 ml 1N nitrik asit ilave edilerek atomik absorpsiyon spektrofotometrisinde 228.8 nm dalga boyunda kadmiyum lambasıyla standart solusyonlarla cihaz kalibre edildikten sonra ölçümler yapıldı.

Doku kadmiyum analizleri

Hayvanlarda makroskopik bulgulara bakıldıktan sonra karaciğer, böbrek, kas, dalak ve erkek hayvanlarda testisler analiz amacıyla alındı. Her

bir hayvanın organ ve dokuyu ayrı ayrı tartıldıktan sonra eritme işlemi yapıldı.

Eritme kaplarına konan her bir numunenin üzerine 10 ml konsantre nitrik asit ve 0.1ml sülfürik asit konuldu ve birkaç saat oda ısısında bırakıldı. Daha sonra ısı işlemi uygulanmaya başlandı ve ısı kademeli biçimde 135 °C'ye kadar yükseltildi. Bu ısıda 4-5 saat, asit tamamen uçuncaya kadar bekletildi. Bu işlemin sonunda numuneler sarı-kahverngimsi bir renk aldı. Şayet numune kaplarında doku kalıntıları mevcut ise yeniden asit katılarak işlem tekrar edildi. Oluşan renkleri ağartmak-beyazlaştırmak amacıyla üzerine 2 ml %30'luk hidrojen peroksit ilave edildi ve bu da evapore edildi. Numuneler soğutulduktan sonra her bir eritme kabına 9.9 ml 1N nitrik asit konularak kaplar temizlendi ve okuma tüplerine konularak ağızları parafilmle kapatıldı. Yine bu numunelerde Atomik absorbsiyon Spektrofotometrisinde 228.8 nm dalga boyunda standart solusyonlarla cihaz kalibre edildikten sonra ölçüm yapıldı.

Hem kan hemde doku numunelerinde muhtemel yanlışlıkları ortadan kaldırmak amacıyla her numune iki kez okunarak ortalama değerleri alındı. Çalışmada kullanılacak tüm malzemeler iyice yıkanıp, %10'luk asitli suda (hidroklorik asit ve nitrik asit karışımı) 24 saat bırakıldıktan sonra kullanılmıştır.

Serum AST, ALT ve BUN düzeylerinin belirlenmesi: Kan numunelerinden elde edilen serumlar kitler yardımıyla otoanalizör cihazında okundu.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen sonuçlar Stat Wiev adlı bilgisayar programında Anova Testi uygulanarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

İçme suları ile 1 mg/kg/gün olacak şekilde kronik kadmiyum klorür verilen erkek ve dişi farelerin doku kadmiyum düzeyleri Tablo 1, 3 ve Şekil 3, 4, 8, 9'da görülmektedir. Tablo 1 ile Şekil 3 ve 4 incelendiğinde 3 ay süre ile içme sularıyla 1mg/kg/gün kadmiyum klorür verilen erkek farelerin karaciğer kadmiyum konsantrasyonu kontrol grubunda $2.47 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ olduğu, 4. grupta $3.37 \pm 0.38 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) değerine yükseldiği, 7. grupta ise $2.0 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) düzeyine düştüğü, diğer gruplardan 3. grupta $2.18 \pm 0.10 \mu\text{g/g}$, 5. grupta $2.33 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ ve 6. grupta $2.25 \pm 0.16 \mu\text{g/g}$ olduğu ve kontrol grubuna göre önemli bir değişikliğin olmadığı görülmektedir. Kontrol grubundaki hayvanların böbrek kadmiyum konsantrasyonları $4.22 \pm 0.19 \mu\text{g/g}$ iken, 6. grupta $4.80 \pm 0.75 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) düzeyine yükseldiği, 7. grupta $3.60 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) düzeyine düştüğü, diğer uygulama gruplarından 3. grupta $4.22 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$, 4. grupta $4.26 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ ve 5. grupta $4.70 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ düzeyleri ile kontrol değerlerine yakın olduğu tesbit edildi. Deneme gruplarındaki erkek farelerin kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli farklılıklar göstermediği, kontrol grubundaki hayvanların kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeylerinin sırasıyla 0.29 ± 0.04 , 0.75 ± 0.06 , $0.90 \pm 0.20 \mu\text{g/mg}$ ve $0.55 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ olduğu, diğer gruplarda bu değerlerin sırasıyla 3. grupta 0.35 ± 0.07 , 0.62 ± 0.07 , $0.78 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ ve $0.57 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$, 4. grupta, 0.35 ± 0.09 , 0.70 ± 0.05 , $1.13 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ ve $0.70 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$, 5. grupta 0.31 ± 0.05 , 0.82 ± 0.08 , $0.94 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$ ve $0.82 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$, 6. grupta 0.35 ± 0.07 , 0.76 ± 0.04 , $0.85 \pm 0.10 \mu\text{g/g}$ ve $0.54 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$, 7. grupta 0.28 ± 0.05 , 0.67 ± 0.04 , $0.70 \pm 0.11 \mu\text{g/g}$ ve $0.40 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ olduğu görülmektedir.

Tablo 2 ile Şekil 5, 6, ve 7'de kronik kadmiyum ve steroid uygulaması yapılan erkek farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeyleri görülmektedir. Tablo 2 incelendiğinde hiç uygulama yapılmayan erkek farelerde serum ALT düzeyleri 43.5 ± 3 IU/l, kadmiyum verilenlerde 48.4 ± 5 IU/l olduğu kadmiyumla birlikte steroid preparatları verilen uygulama gruplarından 3. grupta 48.5 ± 4 IU/l, 4. grupta 47.3 ± 2 IU/l, 5. grupta 46.8 ± 5 IU/l, 6. grupta 46.0 ± 3 IU/l ve 7. grupta 47.1 ± 4 IU/l olarak bulunurken, serum AST düzeyi hiç uygulama yapılmayan farelerde 26.2 ± 3 IU/l olurken sadece kadmiyum verilen grupta 31.4 ± 4 IU/l olduğu, uygulama gruplarından 3. grupta 33.2 ± 3 IU/l, 4. grupta 32.5 ± 1 IU/l, 5. grupta 31.6 ± 2 IU/l, 6. grupta 30.8 ± 4 IU/l, 7. grupta 31.6 ± 3 IU/l olduğu belirlendi. BUN düzeyleri ise hiç uygulama yapılmayanlarda 22.5 ± 1 mg/dl olurken kadmiyum verilenlerde 23.7 ± 0.8 mg/dl, kadmiyumla birlikte steroid preparatları uygulanan gruplardan 3. grupta 23.6 ± 1.3 mg/dl, 4. grupta 24.2 ± 1.8 mg/dl, 5. grupta 22.8 ± 1.2 mg/dl, 6. grupta 23.4 ± 0.7 mg/dl ve 7. grupta 23.8 ± 0.6 mg/dl olduğu tesbit edildi.

Tablo 3 ve Şekil 8, 9 incelendiğinde 3 ay süre ile içme suları ile 1mg/kg/gün dozunda kadmiyum klorür verilen dişi farelerin karaciğer kadmiyum yoğunluğunun kontrol grubunda 2.93 ± 0.29 $\mu\text{g/g}$ olarak tesbit edilirken 8.grupta 1.13 ± 0.12 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 9. grupta 1.29 ± 0.14 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 10. grupta 1.35 ± 0.14 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) ve 12.grupta 1.30 ± 0.20 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) düzeylerine indiği, 11. grupta ise kontrol grubuna göre önemli bir değişikliğin olmadığı saptandı. Aynı hayvanların böbrek kadmiyum konsantrasyonunun kontrol grubunda 4.74 ± 0.65 $\mu\text{g/g}$ iken 8. grupta 3.38 ± 0.24 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 9. grupta 3.22 ± 0.12 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 10. grupta 3.76 ± 0.42 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 12. grupta 3.43 ± 0.30 $\mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) düzeylerine düştüğü, 11. grupta ise 4.74 ± 0.61 $\mu\text{g/g}$ düzeyi ile kontrol grubuyla aynı değerde olduğu belirlendi. Bu deneme grubundaki dişi

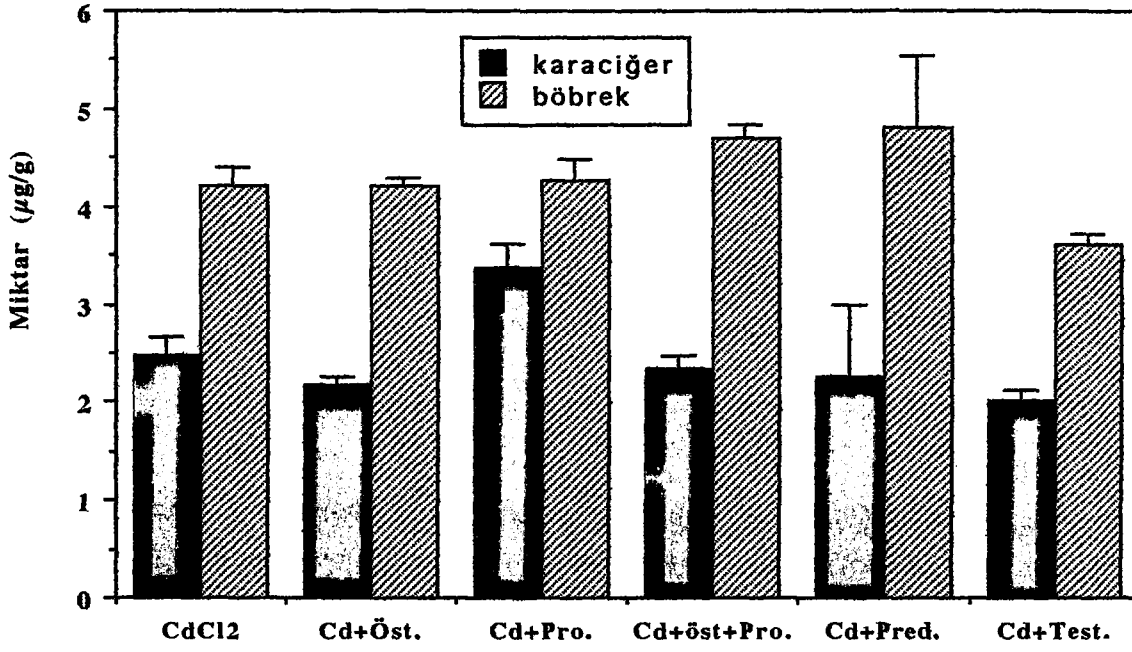
farelerin kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli farklılıklar göstermediği kontrol grubundaki hayvanların kas, dalak ve kan kadmiyum düzeylerinin sırasıyla 0.23 ± 0.06 , 0.80 ± 0.09 $\mu\text{g/g}$ ve 0.46 ± 0.06 $\mu\text{g/ml}$ olduğu, diğer gruplarda bu değerlerin sırasıyla 8. grupta 0.23 ± 0.05 , 0.69 ± 0.18 $\mu\text{g/g}$ ve 0.49 ± 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 9. grupta, 0.26 ± 0.03 , 0.63 ± 0.05 $\mu\text{g/g}$ ve 0.40 ± 0.07 $\mu\text{g/ml}$, 10. grupta 0.27 ± 0.02 , 0.68 ± 0.08 $\mu\text{g/g}$ ve 0.50 ± 0.04 $\mu\text{g/ml}$, 11. grupta 0.20 ± 0.02 , 0.89 ± 0.10 $\mu\text{g/g}$ ve 0.50 ± 0.03 $\mu\text{g/ml}$, 12. grupta 0.20 ± 0.01 , 0.70 ± 0.05 $\mu\text{g/g}$ ve 0.49 ± 0.03 $\mu\text{g/ml}$ olduğu tesbit edildi.

Kronik kadmiyum ve steroid uygulaması yapılan dişi farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeyleri Tablo 4 ile Şekil 10, 11 ve 12'de görülmektedir. Tablo ve şekiller incelendiğinde serum ALT düzeyleri hiç uygulama yapılmayan dişi farelerde 44.2 ± 3 IU/l, kadmiyum verilenlerde 47.6 ± 5 IU/l olduğu kadmiyumla birlikte steroid preparatları verilen uygulama gruplarından 8. grupta 47.0 ± 4 IU/l, 9. grupta 48.2 ± 2 IU/l, 10. grupta 48.6 ± 5 IU/l, 11. grupta 48.7 ± 4 IU/l ve 7. grupta 49.1 ± 3 IU/l olarak belirlenirken, serum AST düzeyi düzeyleri ise hiç uygulama yapılmayan gruplarda 27.0 ± 3 IU/l olurken sadece kadmiyum verilen grupta 32.5 ± 4 IU/l olduğu, uygulama gruplarından 8. grupta 32.6 ± 3 IU/l, 9. grupta 32.4 ± 5 IU/l, 10. grupta 32.8 ± 2 IU/l, 11. grupta 31.2 ± 4 IU/l, 12. grupta 30.7 ± 3 IU/l olduğu saptandı. BUN düzeyleri ise hiç uygulama yapılmayanlarda 23.4 ± 1.2 mg/dl olurken kadmiyum verilenlerde 24.3 ± 1.8 mg/dl, kadmiyumla birlikte steroid preparatları uygulanan gruplardan 8. grupta 25.1 ± 2.0 mg/dl, 9. grupta 25.0 ± 1.7 mg/dl, 10. grupta 25.6 ± 0.8 mg/dl, 11. grupta 24.8 ± 1.4 mg/dl ve 7. grupta 24.7 ± 2.1 mg/dl olduğu tesbit edildi.

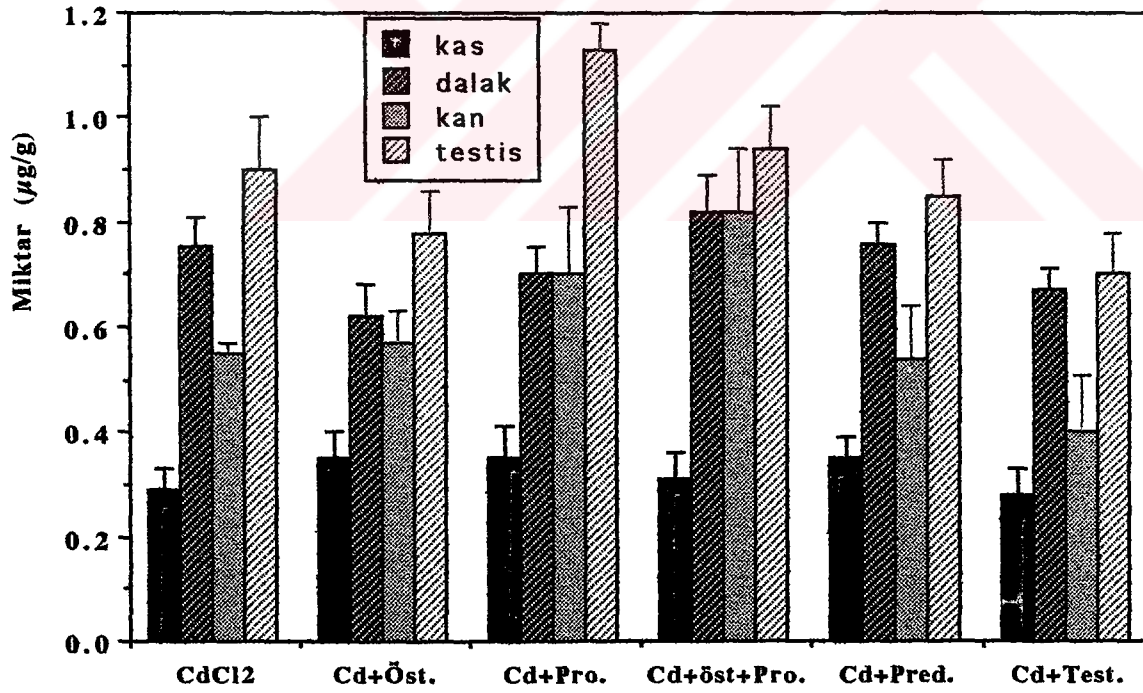
Organ	Karaciğer ($\mu\text{g/g}$)	Böbrek ($\mu\text{g/g}$)	Kas ($\mu\text{g/g}$)	Dalak ($\mu\text{g/g}$)	Testis ($\mu\text{g/g}$)	Kan ($\mu\text{g/ml}$)
Gruplar	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak
1. Grup	2.47 $\pm$ 0.07 2.35-2.55	4.22 $\pm$ 0.19 3.90-4.50	0.29 $\pm$ 0.04 0.22-0.35	0.75 $\pm$ 0.06 0.68-0.85	0.90 $\pm$ 0.20 0.70-1.20	0.55 $\pm$ 0.10 0.35-0.70
3. Grup	2.18 $\pm$ 0.10 1.95-2.30	4.22 $\pm$ 0.08 4.11-4.40	0.35 $\pm$ 0.07 0.25-0.50	0.62 $\pm$ 0.07 0.45-0.70	0.78 $\pm$ 0.06 0.70-0.90	0.57 $\pm$ 0.08 0.40-0.70
4. Grup	3.37 $\pm$ 0.38*a 2.95-3.96	4.26 $\pm$ 0.23 3.96-4.70	0.35 $\pm$ 0.09 0.25-0.55	0.70 $\pm$ 0.05 0.60-0.78	1.13 $\pm$ 0.23 0.80-1.50	0.70 $\pm$ 0.05 0.60-0.78
5. Grup	2.33 $\pm$ 0.08 2.20-2.45	4.70 $\pm$ 0.14 4.50-4.90	0.31 $\pm$ 0.05 0.25-0.40	0.82 $\pm$ 0.08 0.72-0.95	0.94 $\pm$ 0.12 0.76-1.20	0.82 $\pm$ 0.08 0.72-0.95
6. Grup	2.25 $\pm$ 0.16 2.0-2.50	4.80 $\pm$ 0.75* 3.10-6.0	0.35 $\pm$ 0.07 0.23-0.50	0.76 $\pm$ 0.04 0.58-0.78	0.85 $\pm$ 0.10 0.70-1.02	0.54 $\pm$ 0.07 0.45-0.70
7. Grup	2.0 $\pm$ 0.23* 1.60-2.30	3.60 $\pm$ 0.13*a 3.40-3.75	0.28-0.05 0.19-0.35	0.67 $\pm$ 0.04 0.58-0.78	0.70 $\pm$ 0.11 0.45-0.85	0.40 $\pm$ 0.08 0.32-0.55

Tablo 1. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin doku ve kan kadmiyum düzeyleri (* % 95 güvenle önemli $p < 0.001$, a; gruplar arası farklılıklar önemli).

1. Grup: Kontrol grubu erkek hayvanlar,
3. Grup: Kronik kadmiyum klorür + östrojen verilen erkek hayvanlar,
4. Grup: Kronik kadmiyum klorür + progesteron verilen erkek hayvanlar,
5. Grup: Kronik kadmiyum klorür + östrojen ve progesteron verilen erkek hayvanlar,
6. Grup: Kronik kadmiyum klorür + prednizolon verilen erkek hayvanlar,
7. Grup: Kronik kadmiyum klorür + testosteron verilen erkek hayvanlar.



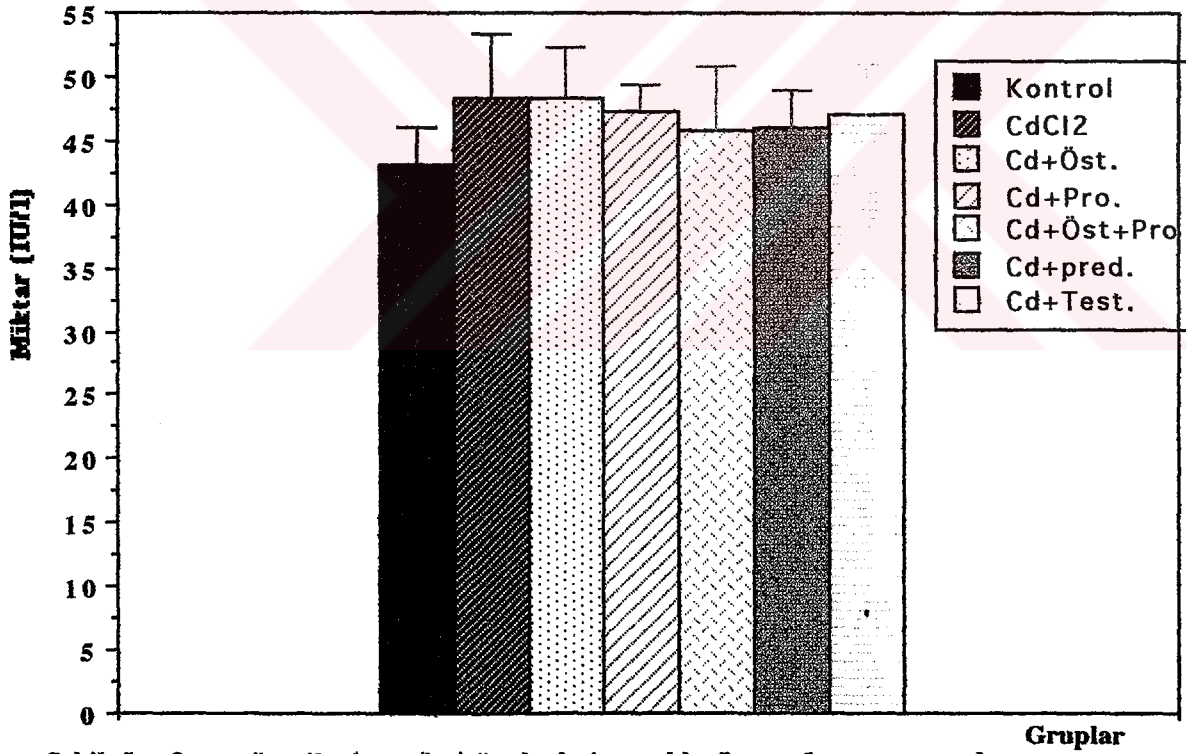
Şekil 3. 3 ay süre ile kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan erkek farelerin karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri



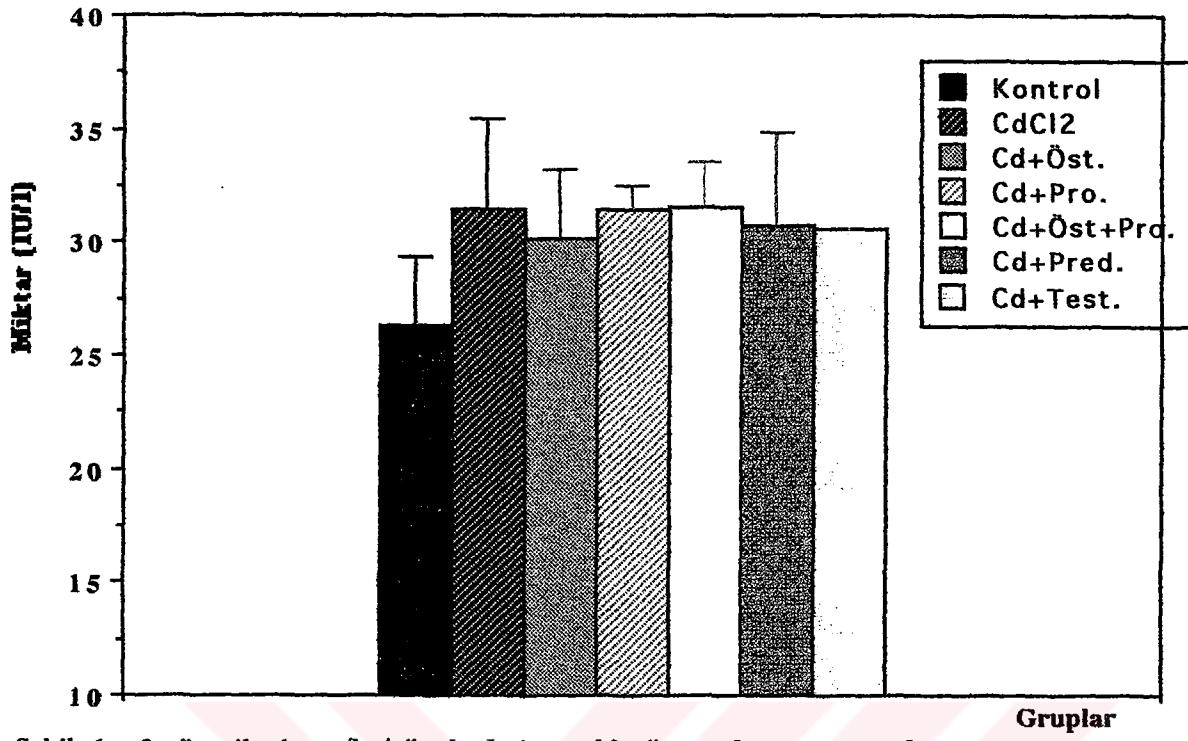
Şekil 4. 3 süre ile 1mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan erkek farelerin kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeyleri.

Gruplar	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)
Kontrol	43.5±3	26.2±3	22.5±1.0
CdCl ₂	48.4±5	31.4±4	23.7±0.8
Cd+Öst.	48.5±4	33.2±3	23.6±1.3
Cd+Pro.	47.3±2	32.5±1	24.2±1.8
Cd+Öst+Pro.	46.8±5	31.6±2	22.8±1.2
Cd+Pred.	46.0±3	30.8±4	23.4±0.7
Cd+Test.	47.1±4	31.6±3	23.8±0.6

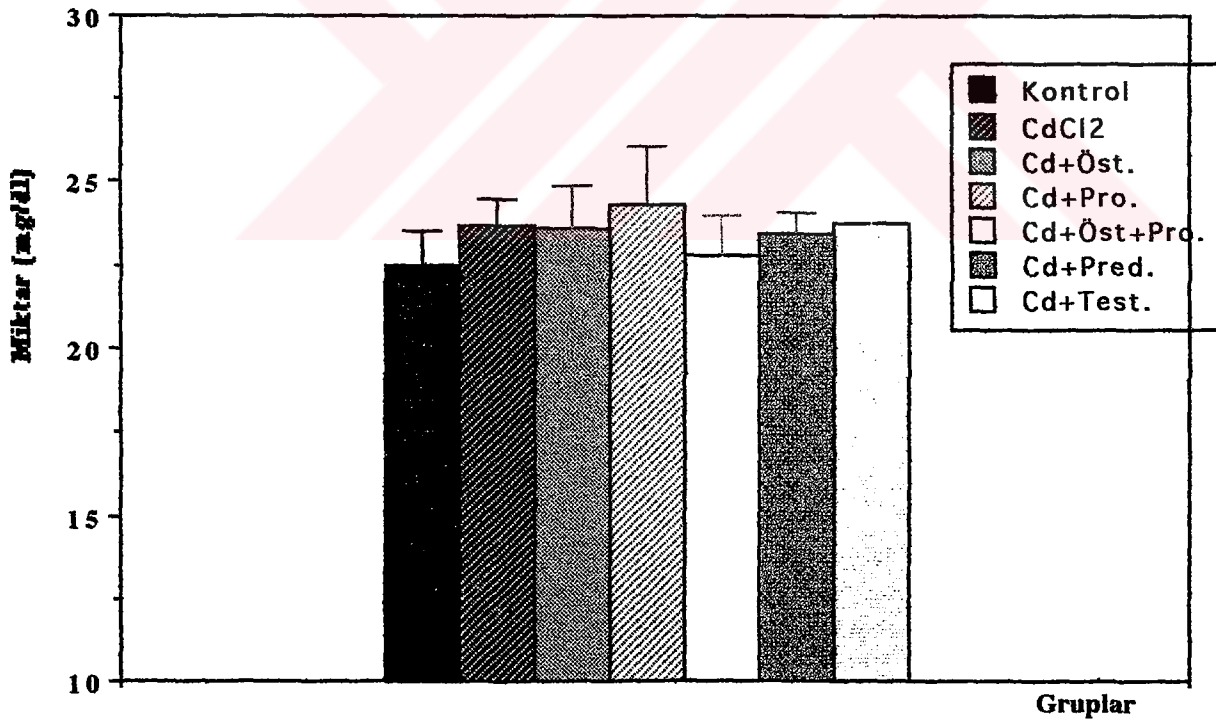
Tablo 2 . 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeyleri.



Şekil 5. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum ALT düzeyleri.



Şekil 6. 3 süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum AST düzeyleri.



Şekil 7. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum BUN düzeyleri.

Organ	Karaciğer ($\mu\text{g/g}$)	Böbrek ($\mu\text{g/g}$)	Kas ($\mu\text{g/g}$)	Dalak ($\mu\text{g/g}$)	Kan ($\mu\text{g/ml}$)
Gruplar	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak
2. Grup	2.93 $\pm$ 0.29 2.40-3.30	4.74 $\pm$ 0.65 4.0-5.62	0.23 $\pm$ 0.06 0.18-0.35	0.80 $\pm$ 0.09 0.65-0.92	0.46 $\pm$ 0.06 0.40-0.54
8. Grup	1.13 $\pm$ 0.12* 0.85-1.25	3.38 $\pm$ 0.24* 3.10-3.70	0.23 $\pm$ 0.05 0.18-0.32	0.69 $\pm$ 0.18 0.38-0.90	0.49 $\pm$ 0.05 0.40-0.60
9. Grup	1.29 $\pm$ 0.14* 1.09-1.55	3.22 $\pm$ 0.12* 3.0-3.40*	0.26 $\pm$ 0.03 0.19-0.32	0.63 $\pm$ 0.05 0.58-0.72	0.40 $\pm$ 0.07 0.32-0.55
10. Grup	1.35 $\pm$ 0.14* 1.10-1.60	3.76 $\pm$ 0.42* 3.03-4.20	0.27 $\pm$ 0.02 0.23-0.32	0.68 $\pm$ 0.04 0.59-0.75	0.50 $\pm$ 0.04 0.45-0.60
11. Grup	2.88 $\pm$ 0.39 2.06-3.40	4.74 $\pm$ 0.61 4.08-5.60	0.20 $\pm$ 0.02 0.15-0.25	0.89 $\pm$ 0.10 0.75-1.10	0.50 $\pm$ 0.03 0.45-0.55
12. Grup	1.30 $\pm$ 0.20*a 1.0-1.60	3.43 $\pm$ 0.30* 3.0-3.75	0.20 $\pm$ 0.01 0.18-0.22	0.70 $\pm$ 0.05 0.55-0.70	0.49 $\pm$ 0.03 0.40-0.55

Tablo 3. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmium klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan dişi farelerin doku ve kan kadmium düzeyleri (* % 95 güvenle önemli $p < 0.001$, a; gruplar arası farklılıklar önemli).

2. Grup: Kontrol grubu dişi hayvanlar,

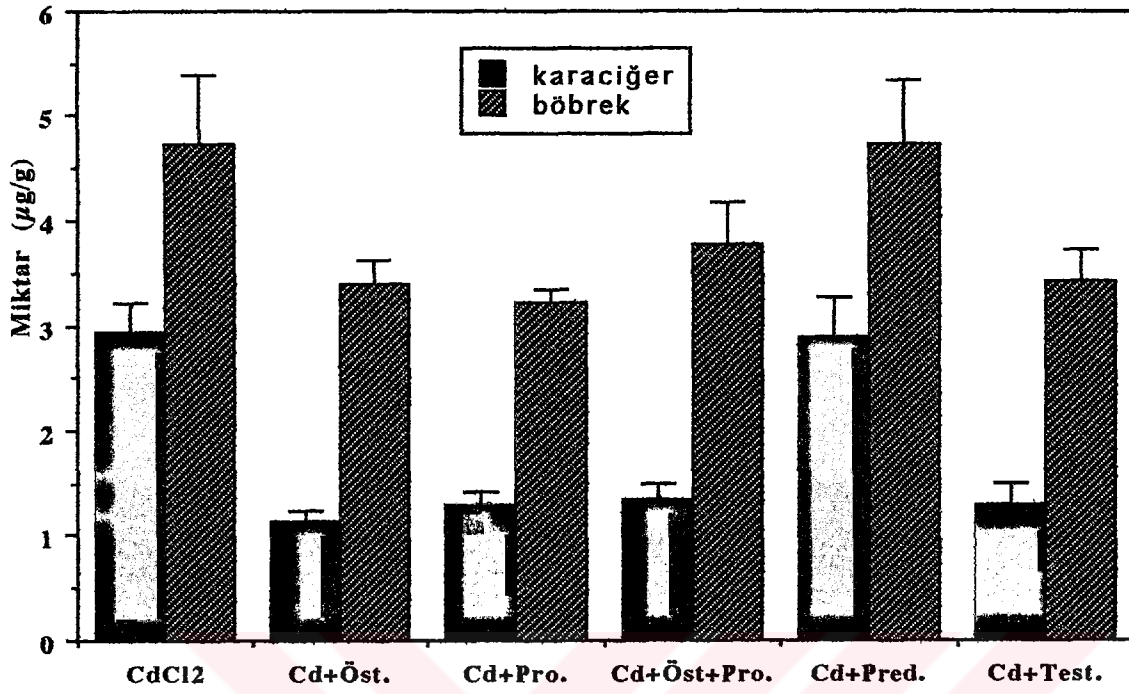
8. Grup: Kronik kadmium klorür + östrojen verilen dişi hayvanlar,

9. Grup: Kronik kadmium klorür + progesteron verilen dişi hayvanlar,

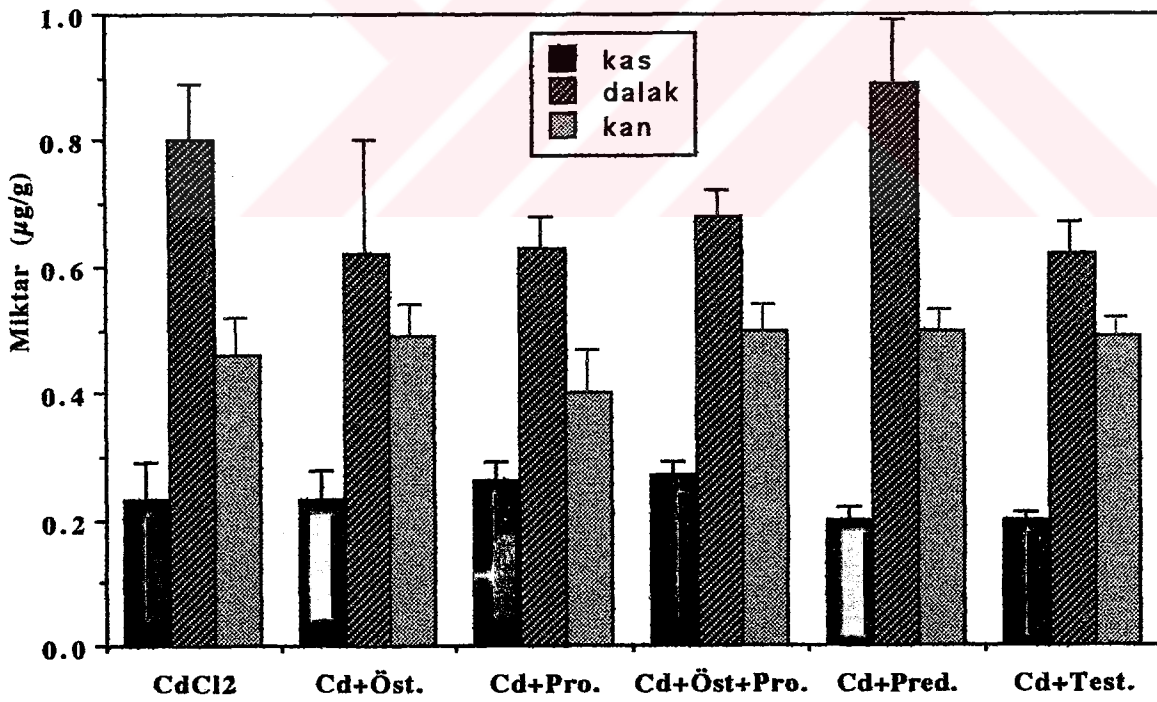
10. Grup: Kronik kadmium klorür + östrojen ve progesteron verilen dişi hayvanlar,

11. Grup: Kronik kadmium klorür + prednizolon verilen dişi hayvanlar,

12. Grup: Kronik kadmium klorür + testosteron verilen dişi hayvanlar.



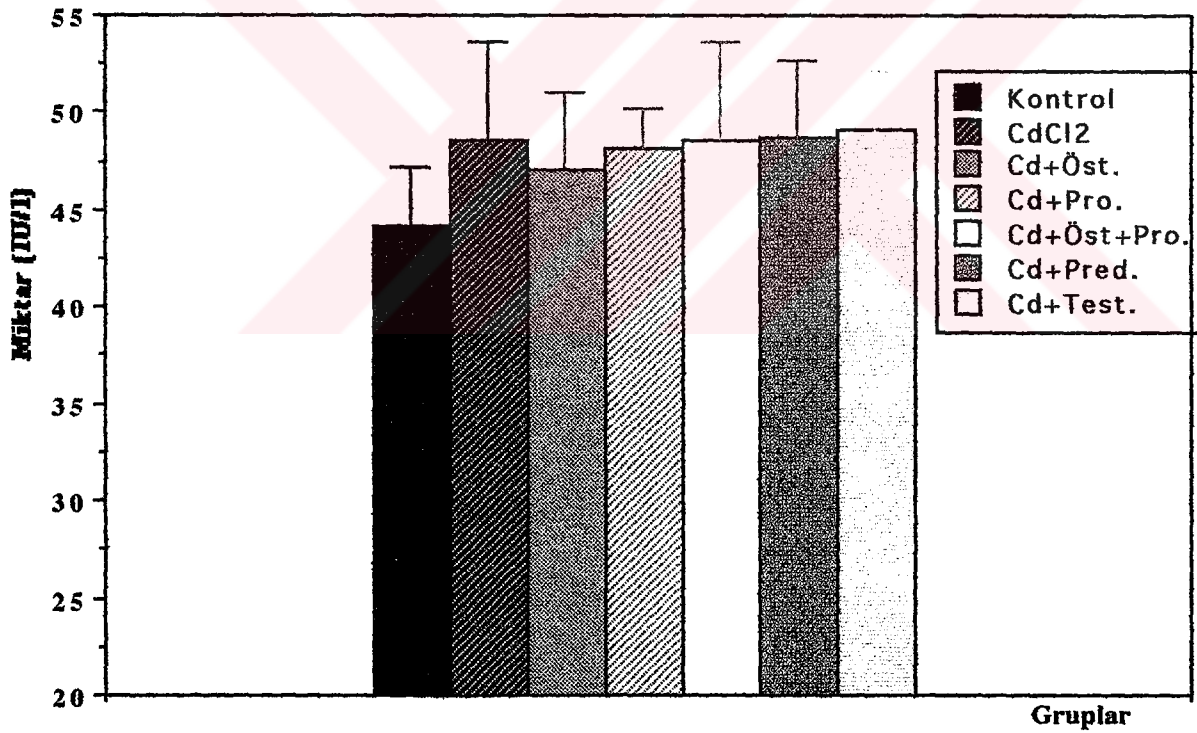
Şekil 8. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan dişi farelerin karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri.



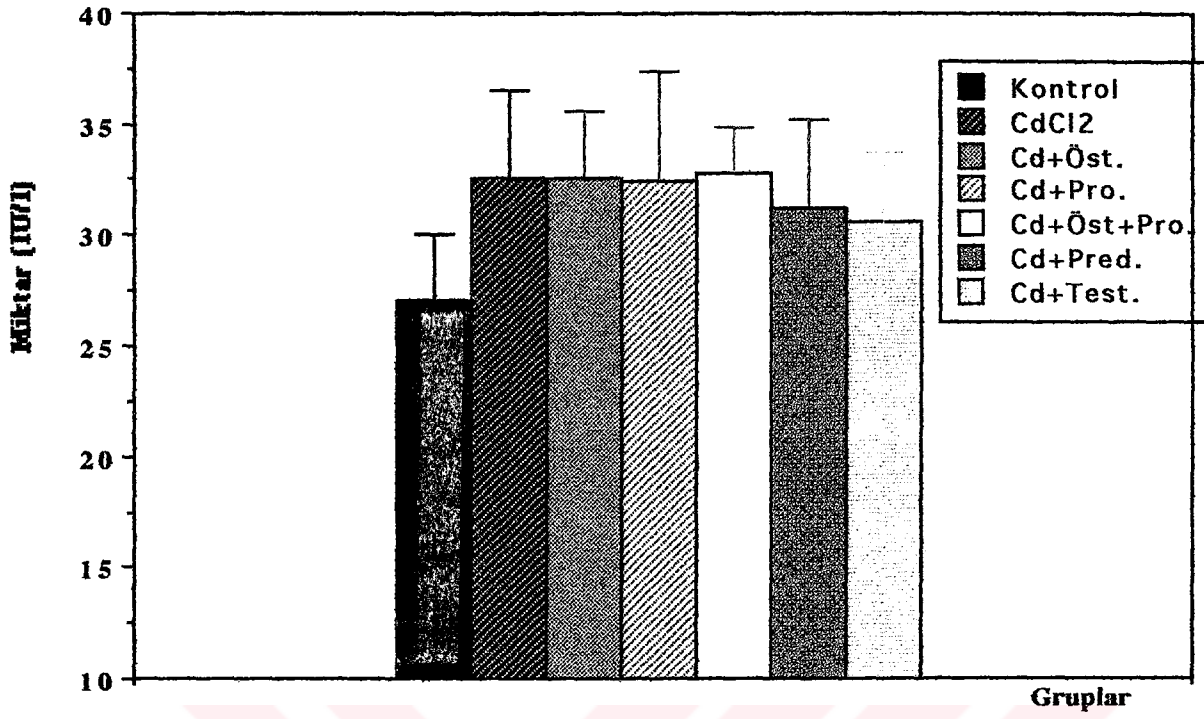
Şekil 9. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan dişi farelerin kas, dalak ve kan kadmiyum düzeyleri.

Gruplar	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)
Kontrol	44.2±3	27.0±3	23.4±1.2
CdCl ₂	48.6±5	32.5±4	24.3±1.8
Cd+Öst.	47.0±4	32.6±3	25.1±2.0
Cd+Pro.	48.2±2	32.4±5	25.0±1.7
Cd+Öst+Pro.	47.6±5	32.8±2 *	25.6±0.8
Cd+Pred.	48.7±4	31.2±4	24.8±1.4
Cd+Test.	49.1±3	30.7±3	24.7±2.1

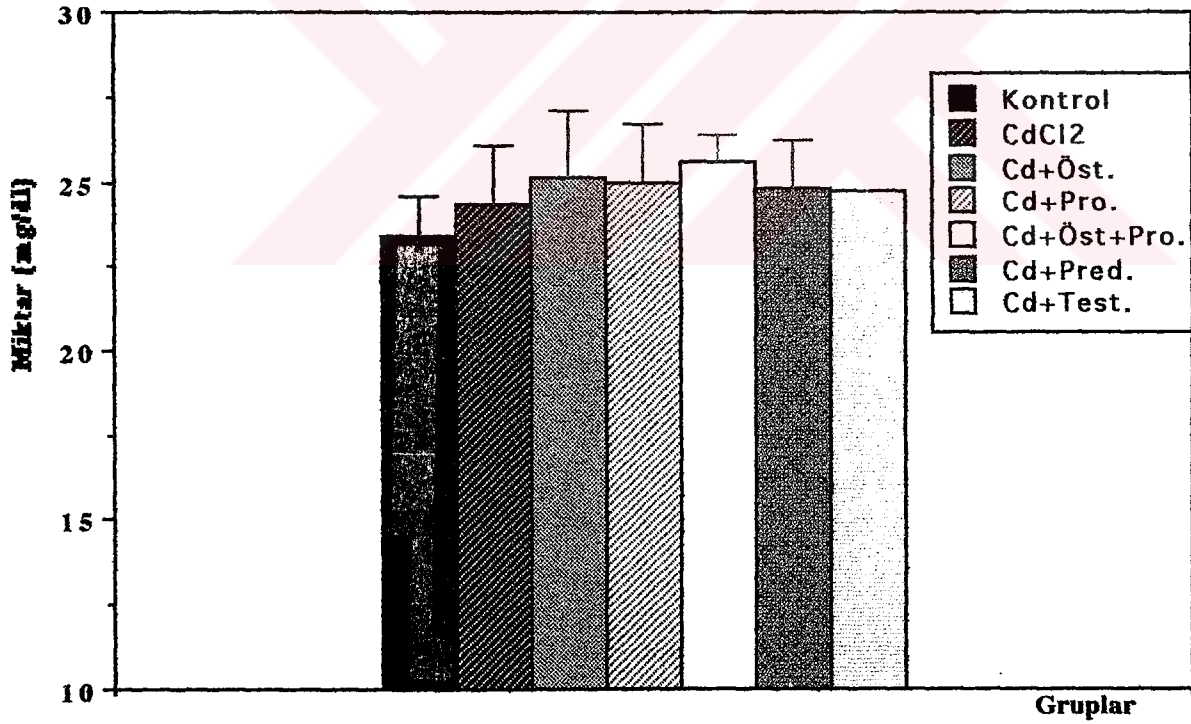
Tablo 4. 3 ay süresince 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum AST, ALT ve BUN düzeyleri.



Şekil 10. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum ALT düzeyleri.



Şekil 11. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum AST düzeyleri.



Şekil 12. 3 ay süre ile 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum BUN düzeyleri.

Tablo 5'de 3 ay süre ile 1 mg/kg kadmiyum klorür verilen hayvanların ağırlık artışları, Tablo 6'da ise bu hayvanların hematokrit değerleri ile eritrosit çapları görülmektedir. Tablo 5 incelendiğinde hem dişi hemde erkek farelerin canlı ağırlık artışlarında gerileme olduğu, başlangıçta 32 g olan canlı ağırlıklarının aynı bakım ve besleme şartlarında bulunan ve herhangi bir uygulama yapılmayan farelerde 3 ayın sonunda 36 g olurken, kadmiyum uygulaması yapılan dişi ve erkek farelerde canlı ağırlığın 30 g olduğu görülmektedir. Tablo 6 incelendiğinde içme suları ile 3 ay boyunca 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür uygulanan hayvanlarda eritrosit çapları ve hemotokrit değerde azalma olduğu görülmektedir. Başlangıçta erkek farelerde %51.5, dişi farelerde %51 olan hemotokrit değerlerinin 90 günün sonunda erkek farelerde %43.8 ve dişi farelerde %45.3'e gerilediği, başlangıçta her iki grupta 6.5 mikron olan eritrosit çaplarının deneme sonunda erkeklerde 5.9 ve dişilerde 6.0 μ 'a gerilediği saptandı. Aynı bakım ve besleme şartlarında bulunan ve herhangi bir uygulama yapılmayan erkek ve dişi farelerin ise hematokrit değerlerinde ve eritrosit çaplarında bir değişiklik olmadığı tesbit edildi. Tablo 6'da bu sonuçlar gösterilmedi.

Süre	Kontrol	Erkek	Dişi
Başlangıç(g)	32	32	32
90.Gün (g)	36	30	30

Tablo 5. 3 ay süre ile oral yolla 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür uygulanan erkek ve dişi farelerin ağırlık artışları.

Süre	Erkek		Dişi	
	Hemotokrit (%)	Eritrosit çapı (μ)	Hemotokrit (%)	Eritrosit çapı (μ)
Başlangıç	51.5	6.5	51.0	6.5
90. Gün	43.8	5.9	45.3	6.0

Tablo 6. 3 ay süre ile oral yolla 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür uygulanan erkek ve dişi farelerin hemotokrit değeri ve eritrosit çapları.

Tablo 7 ile Şekil 13, 14'de 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid verilen erkek hayvanların doku ve kan kadmiyum düzeyleri gösterilmiştir. Tablo ve Şekiller incelendiğinde kontrol grubundaki farelerin karaciğer kadmiyum konsantrasyonu $13.95 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ olarak bulunurken, 27. grupta $12.67 \pm 0.81 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 28. grupta $8.63 \pm 2.27 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 29. grupta $11.54 \pm 1.34 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 30. grupta $10.71 \pm 1.34 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) ve 31. grupta $12.81 \pm 1.55 \mu\text{g/g}$ düzeylerine düştüğü, 27, 28, 29 ve 30. gruplardaki azalmaların istatistiksel yönden önemli olduğu görülmektedir. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek farelerin böbrek kadmiyum konsantrasyonu $6.50 \pm 0.97 \mu\text{g/g}$ iken steroid uygulaması yapılan gruplardan 27. grupta $6.60 \pm 0.64 \mu\text{g/g}$, 28. grupta $3.15 \pm 0.11 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 29. grupta $4.09 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 30. grupta $3.87 \pm 0.30 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) düzeylerine indiği, 31. grupta ise $7.71 \pm 0.51 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) değerine çıktığı görülmektedir. Tablo 7 ve Şekil 14 incelendiğinde kontrol grubunda kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeyleri sırasıyla $0.35 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$, $1.37 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$, $0.54 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ ve $0.51 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ bulunurken 27. grupta 0.42 ± 0.07 , 1.29 ± 0.17 , $0.49 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ve $0.55 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$, 28. grupta 0.31 ± 0.04 , 0.94 ± 0.18 ($P < 0.001$), $0.44 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ve $0.62 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$, 29. grupta 0.30 ± 0.06 , 0.89 ± 0.16 ($P < 0.001$), $0.42 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ ve $0.59 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$, 30. grupta 0.27 ± 0.04 , 0.98 ± 0.13 ($P < 0.001$), $0.47 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ve $0.47 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, 31. grupta ise 0.32 ± 0.06 , 1.11 ± 0.18 ($P < 0.001$), $0.46 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ve $0.500.09 \mu\text{g/ml}$ düdüzeylerinde olduğu ve kontrol değerlerine yakın değerler olduğu görülmektedir.

Tablo 8 ile Şekil 15, 16 ve 17 incelendiğinde 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid verilen erkek farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeylerinin hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda ALT seviyesi $43.5 \pm 5 \text{ IU/l}$, olurken sadece 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (13. grup) $46.7 \pm 6 \text{ IU/l}$, olduğu, 17. grupta $45.4 \pm 7 \text{ IU/l}$, 18. grupta $44.8 \pm 4 \text{ IU/l}$, 19.

grupta 45.0 ± 5 IU/l, 20. grupta 43.9 ± 7 IU/l, 21. grupta 44.1 ± 6 IU/l düzeylerinde olurken, 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum ALT değerlerinin 27. grupta 63.3 ± 6 IU/l ($P < 0.001$), 28. grupta 65.4 ± 8 IU/l ($P < 0.001$), 29. grupta 63.8 ± 5 IU/l ($P < 0.001$), 30. grupta 56.2 ± 4 IU/l ($P < 0.001$), 31. grupta 55.3 ± 7 IU/l ($P < 0.001$) değerleri ile kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükseldiği saptandı. Hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda AST seviyesi 26.2 ± 3 IU/l, olurken sadece 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (13. grup) 30.3 ± 4 IU/l olduğu, sadece steroid verilen gruplardan 17. grupta 28.3 ± 3 IU/l, 18. grupta 27.9 ± 4 IU/l, 19. grupta 28.4 ± 2 IU/l, 20. grupta 27.0 IU/l, 21. grupta 27.5 ± 3 IU/l olduğu, 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum AST değerinin 27. grupta 45.8 ± 6 IU/l ($P < 0.001$), 28. grupta 44.5 ± 4 IU/l ($P < 0.001$), 29. grupta 46.4 ± 5 IU/l ($P < 0.001$), 30. grupta 38.5 ± 3 IU/l ($P < 0.001$), 31. grupta 36.2 ± 5 IU/l ($P < 0.001$), değerleri ile kontrol grubuna göre önemli yükselmelerin olduğu belirlendi. Tablo ve şekiller incelendiğinde hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda BUN seviyesi 22.5 ± 1.2 mg/dl, olurken sadece 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (13. grup) 20.4 ± 1.7 mg/dl olduğu, steroid preparatları uygulanan gruplardan 17. grupta 21.6 ± 1.0 mg/dl, 18. grupta 22.0 ± 1.7 mg/dl, 19. grupta 22.4 ± 1.3 mg/dl, 20. grupta 21.9 ± 2.0 mg/dl, 21. grupta 23.4 ± 1.6 mg/dl düzeylerinde olurken 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum BUN değerinin 27. grupta 20.1 ± 0.8 mg/dl, 28. grupta 19.8 ± 1.2 mg/dl, 29. grupta 19.5 ± 1.5 mg/dl, 20. grupta 20.3 ± 1.4 mg/dl, 21. grupta 20.1 ± 1.7 değerleri ile kontrol grubuna göre düşüşler gösterdiği tesbit edildi.

Organ	Karaciğer ($\mu\text{g/g}$)	Böbrek ($\mu\text{g/g}$)	Kas ($\mu\text{g/g}$)	Dalak ($\mu\text{g/g}$)	Testis ($\mu\text{g/g}$)	Kan ($\mu\text{g/ml}$)
Uygulama	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak
13. Grup	13.95 $\pm$ 0.80 12.0-15.0	6.50 $\pm$ 0.97 5.0-8.0	0.35 $\pm$ 0.06 0.26-0.45	1.37 $\pm$ 0.12 1.10-1.50	0.54 $\pm$ 0.09 0.35-0.66	0.51 $\pm$ 0.09 0.35-0.70
27. Grup	12.67 $\pm$ 0.81* 11.80-14.0	6.60 $\pm$ 0.64 5.50-7.20	0.42 $\pm$ 0.07 0.30-0.55	1.29 $\pm$ 0.17 0.85-1.50	0.49 $\pm$ 0.10 0.35-0.65	0.55 $\pm$ 0.09 0.45-0.80
28. Grup	8.63 $\pm$ 2.27*a 6.0-13.0	3.15 $\pm$ 0.11*a 3.0-3.30	0.31 $\pm$ 0.04 0.25-0.40	0.94 $\pm$ 0.18* 0.68-1.20	0.44 $\pm$ 0.10 0.20-0.55	0.62 $\pm$ 0.10 0.50-0.80
29. Grup	11.54 $\pm$ 1.34* 10.30-14.20	4.09 $\pm$ 0.09*a 4.0-4.20	0.30 $\pm$ 0.06 0.20-0.45	0.89 $\pm$ 0.16* 0.60-1.10	0.42 $\pm$ 0.08 0.30-0.62	0.59 $\pm$ 0.09 0.35-0.75
30. Grup	10.71 $\pm$ 1.34*a 9.40-13.0	3.87 $\pm$ 0.30*a 3.50-4.50	0.27 $\pm$ 0.04 0.22-0.35	0.98 $\pm$ 0.13* 0.80-1.20	0.47 $\pm$ 0.10 0.30-0.65	0.47 $\pm$ 0.11 0.35-0.70
31. Grup	12.81 $\pm$ 1.55 10.80-15.2	7.71 $\pm$ 0.51* 7.0-8.50	0.32 $\pm$ 0.06 0.25-0.45	1.11 $\pm$ 0.18* 0.85-1.40	0.46 $\pm$ 0.10 0.35-0.65	0.50 $\pm$ 0.09 0.35-0.65

Tablo 7. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin doku ve kan kadmiyum düzeyleri (* %95 güvenle önemli, $p < 0.001$, a: gruplararası farklılık önemli).

13. Grup: Kontrol grubu, 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek hayvanlar,

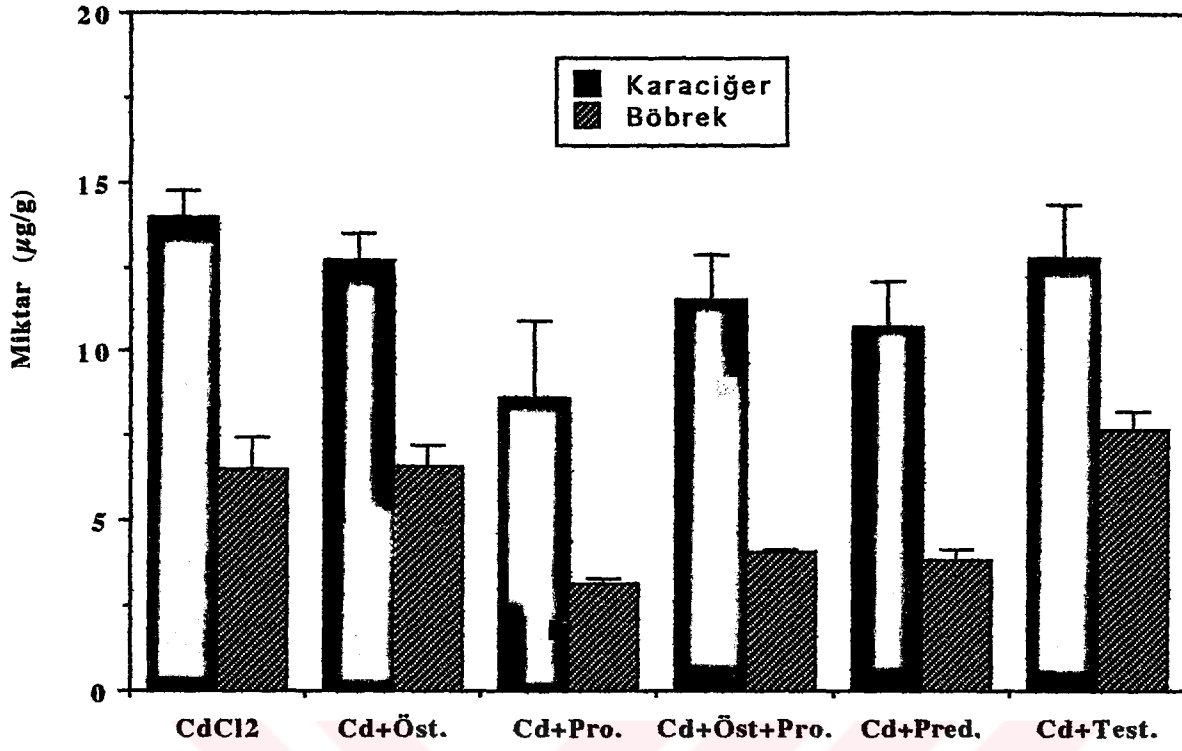
27. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür+östrojen verilen erkek hayvanlar,

28. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür + progesteron verilen erkek hayvanlar,

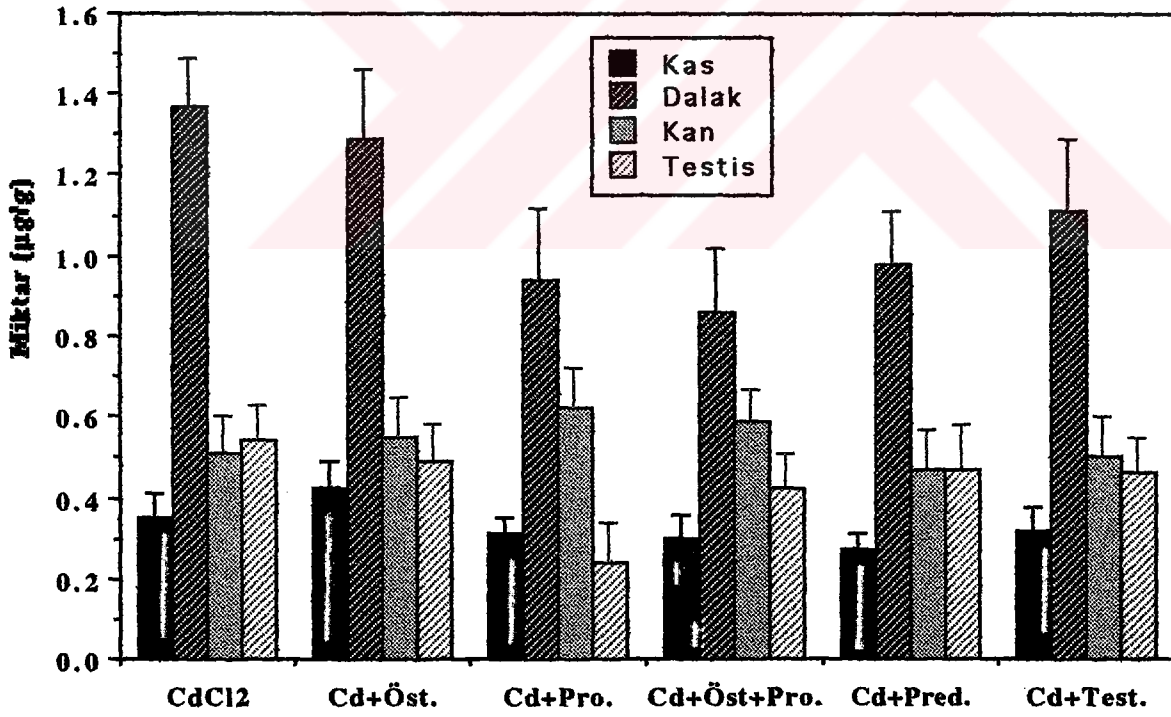
29. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür + östrojen ve progesteron verilen erkek hayvanlar,

30. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür + prednizolon verilen erkek hayvanlar.

31. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür+testosteron verilen erkek hayvanlar.



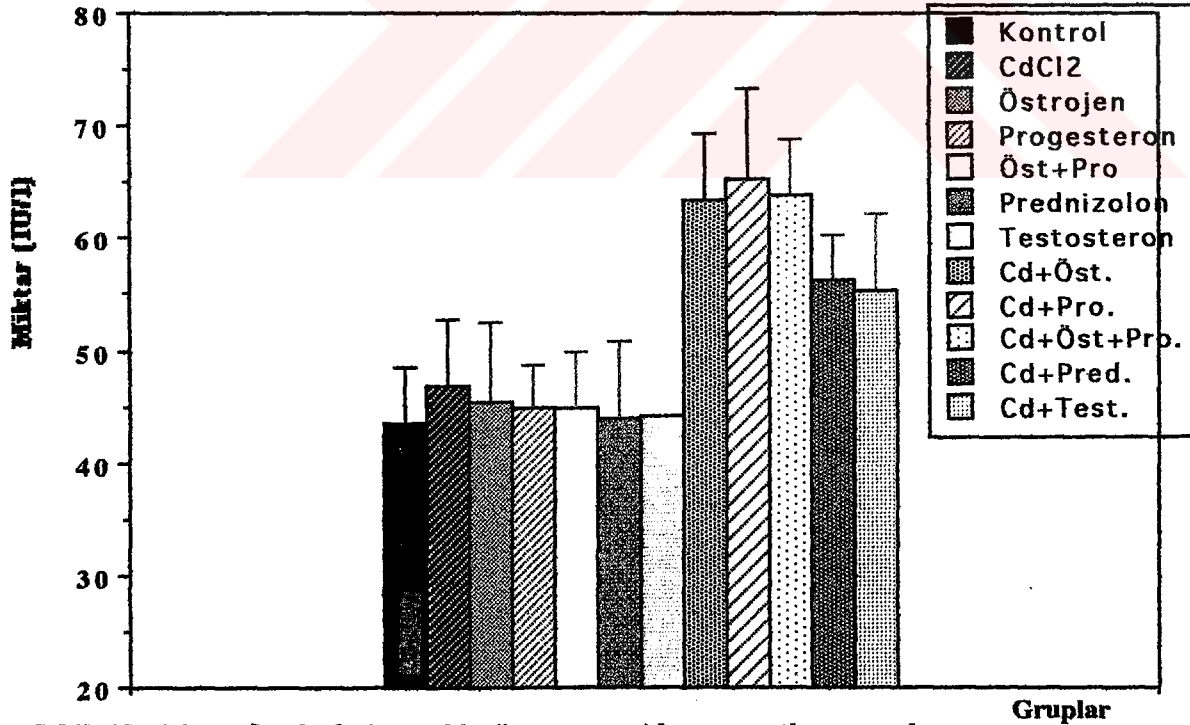
Şekil 13. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri.



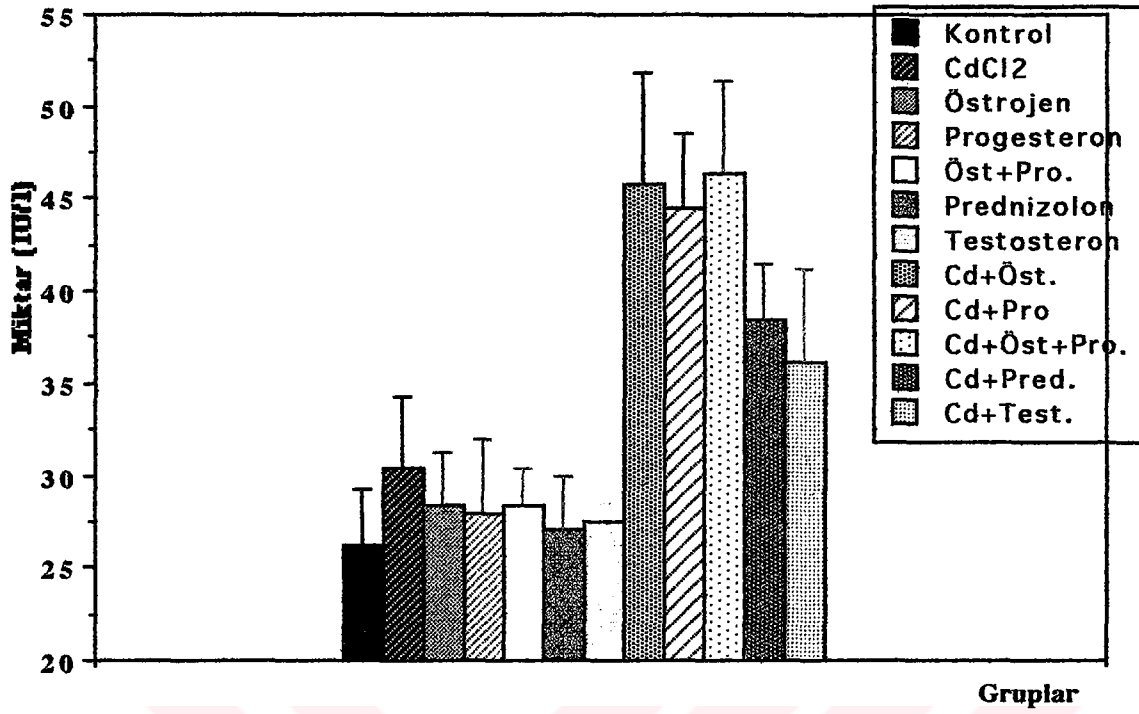
Şekil 14. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin kas, dalak, kan ve testis kadmiyum düzeyleri.

Gruplar	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)
Kontrol	43.5±5	26.2±3	22.5±1.2
CdCl ₂	46.7±6	30.3±4	20.4±1.7
Östrojen	45.4±7	28.3±3	21.6±1.0
Progesteron	44.8±4	27.9±4	22.0±2.1
Öst+Pro.	45.0±5	28.4±2	22.4±1.3
Prednizolon	43.9±7	27.0±3	21.9±2.0
Testosteron	44.1±6	27.5±1	23.4±1.6
Cd+Öst.	63.3±6 *	45.8±6 *	20.1±0.8
Cd+Pro.	65.4±8 *	44.5±4 *	19.8±1.2
Cd+Öst+Pro.	63.8±5 *	46.4±5 *	19.5±1.5
Cd+Pred.	56.2±4 *	38.5±3 *	20.3±1.4
Cd+Test.	55.3±7 *	36.2±5 *	20.1±1.7

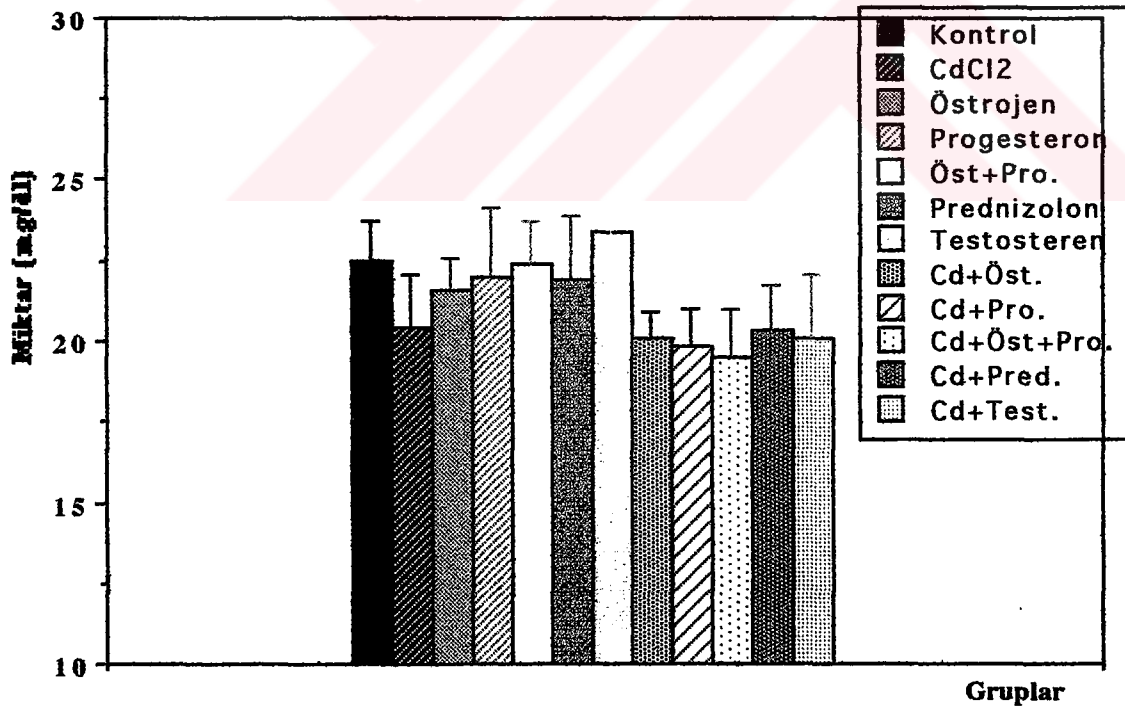
Tablo 8 . 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum ALT, AST ve BUN seviyeleri (* %99 güvenle önemli P<0.001).



Şekil 15. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum ALT düzeyleri.



Şekil 16. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum AST düzeyleri.



Şekil 17. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum BUN düzeyleri.

Tablo 9 ve Şekil 18, 19'da 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid verilen dişi farelerin doku ve kan kadmiyum düzeyleri görülmektedir. Tablo 9 ve Şekil 18 incelendiğinde kontrol grubu hayvanların karaciğer kadmiyum konsantrasyonu $12.7 \pm 1.05 \mu\text{g/g}$ olarak bulunurken 32. grupta $11.88 \pm 2.21 \mu\text{g/g}$, 33. grupta $7.50 \pm 0.93 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 34. grupta $13.15 \pm 1.58 \mu\text{g/g}$, 35. grupta $10.9 \pm 0.93 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) ve 36. grupta $13.05 \pm 2.22 \mu\text{g/g}$ olduğu, 33 ve 35. gruplarda kontrol grubuna göre önemli bir düşüş meydana gelmesine rağmen diğer gruplarda kontrol değerlerine yakın olduğu görülmektedir. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilen dişi farelerin böbrek kadmiyum konsantrasyonu $6.25 \pm 0.88 \mu\text{g/g}$ iken 32. grupta $5.03 \pm 0.92 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 33. grupta $3.20 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 34. grupta $6.17 \pm 0.47 \mu\text{g/g}$, 35. grupta $5.39 \pm 0.51 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) ve 36. grupta $5.80 \pm 0.74 \mu\text{g/g}$ olduğu görülmektedir. Yine Tablo 9 ve Şekil 19 incelendiğinde kontrol grubu hayvanların kas dalak ve kan kadmiyum düzeyi sırasıyla $0.34 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ $1.04 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ ve $0.55 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$ iken, 32. grupta $0.40 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ $1.18 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ ve $0.49 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, 33. grupta $0.40 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ $0.90 \pm 0.12 \mu\text{g/g}$ ve $0.68 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, 34. grupta $0.41 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ $1.05 \pm 0.11 \mu\text{g/g}$ ve $0.60 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$, 35. grupta $0.32 \pm 0.02 \mu\text{g/g}$ $0.92 \pm 0.11 \mu\text{g/g}$ ve $0.54 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, 36. grupta $0.34 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ $0.69 \pm 0.21 \mu\text{g/g}$ ve $0.70 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ ile kontrol değerlerine yakın olduğu görülmektedir.

Tablo 10 ve Şekil 20, 21 ve 22'de 1.8 mg/kg akut kadmiyum klorür uygulaması yapılan dişi farelerin serum ALT, AST ve BUN seviyeleri gösterilmiştir. Tablo ve Şekiller incelendiğinde hiç uygulama yapılmamış dişi hayvanlarda ALT seviyesi $44.2 \pm 3 \text{ IU/l}$, olurken sadece 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (14. grup) $47.1 \pm 5 \text{ IU/l}$ olduğu, yalnız steroid preparatları uygulanan gruplardan 22. grupta $46.5 \pm 5 \text{ IU/l}$, 23. grupta $45.7 \pm 4 \text{ IU/l}$, 24. grupta $47.0 \pm 2 \text{ IU/l}$, 25. grupta $45.6 \pm 4 \text{ IU/l}$, 26. grupta

45.1±3 IU/l düzeylerinde olurken, 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatları verilen gruplarda serum ALT değerlerinin 32. grupta 64.8±6 IU/l ($P<0.001$), 33. grupta 67.6±5 IU/l ($P<0.001$), 34. grupta 70.2±7 IU/l ($P<0.001$), 35. grupta 60.3±5 IU/l ($P<0.001$), 36. grupta 59.7±6 IU/l ($P<0.001$), değerleri ile kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükseldiği saptandı. Yine Tablo 10 incelendiğinde hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda AST seviyesi 27.0±3 IU/l, olurken sadece 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde 30.2±2 IU/l olduğu, yalnız steroid preparatları uygulanan gurplardan 22. grupta 28.5±4 IU/l, 23. grupta 29.2±5 IU/l, 24. grupta 29.0±3 IU/l, 25. grupta 28.4±3 IU/l, 26. grupta 27.9±5 IU/l düzeylerinde olurken, 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum AST değerinin 32. grupta 46.3±4 IU/l ($P<0.001$), 33. grupta 47.2±5 IU/l ($P<0.001$), 34. grupta 48.0±3 IU/l ($P<0.001$), 35. grupta 43.4±5 IU/l ($P<0.001$), 36. grupta 40.7±4 IU/l ($P<0.001$), değerleri ile kontrol grubuna göre artışların olduğu belirlendi. Tablo ve şekiller incelendiğinde hiç uygulama yapılmayan dişi farelerde BUN seviyesi 23.4±1.0 mg/dl, olurken sadece 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (14. grup) 21.9±1.2 mg/dl olduğu, sadece steroid preparatları uygulanan gruplardan 22. grupta 22.0±1.3 mg/dl, 23. grupta 23.8±1.7 mg/dl, 24. grupta 22.7±1.5 mg/dl, 25. grupta 23.0±2.0 mg/dl, 26. grupta 24.2±2.2 mg/dl düzeylerinde olurken, 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum BUN değerinin 32. grupta 21.6±0.8 mg/dl, 33. grupta 21.5±1.4 mg/dl, 34. grupta 21.3±1.7 mg/dl, 35. grupta 21.0±1.2 mg/dl, 36. grupta 22.6±1.8, değerleri ile kontrol grubuna göre düşüşler gösterdiği tesbit edildi.

1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek ve dişi kontrol farelerinde ve kadmiyumla birlikte steroid verilen gruplarda genel semptomların olmadığı ancak enjeksiyon bölgelerinde hemorrajilerin olduğu gözlemlendi. Bu

deney grubunda gerek kontrol grubunda gerekse uygulama gruplarında 24 saatin sonunda herhangi bir ölüm olayının olmadığı da saptandı.

Organ	Karaciğer ($\mu\text{g/g}$)	Böbrek ($\mu\text{g/g}$)	Kas ($\mu\text{g/g}$)	Dalak ($\mu\text{g/g}$)	Kan ($\mu\text{g/ml}$)
Uygulama	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak
14. Grup	12.71 $\pm$ 1.05 11.62-14.85	6.25 $\pm$ 0.88 5.50-9.10	0.34 $\pm$ 0.06 0.25-0.47	1.04 $\pm$ 0.08 0.90-1.15	0.55 $\pm$ 0.14 0.33-0.80
32. Grup	11.88 $\pm$ 2.21 8.50-14.60	5.03 $\pm$ 0.92* 4.0-6.25	0.40 $\pm$ 0.09 0.30-0.65	1.18 $\pm$ 0.23 0.90-1.70	0.49 $\pm$ 0.11 0.35-0.75
33. Grup	7.50 $\pm$ 0.93*a 6.30-9.0	3.20 $\pm$ 0.14*a 3.0-3.40	0.40 $\pm$ 0.09 0.30-0.62	0.90 $\pm$ 0.12 0.70-1.10	0.68 $\pm$ 0.13 0.40-0.85
34. Grup	13.15 $\pm$ 1.58a 11.0-9.0	6.17 $\pm$ 0.47 5.50-7.0	0.41 $\pm$ 0.06 0.30-0.50	1.05 $\pm$ 0.11 0.90-1.20	0.60 $\pm$ 0.12 0.35-0.78
35. Grup	10.9 $\pm$ 0.93a 9.60-12.70	5.39 $\pm$ 0.51* 4.80-6.0	0.32 $\pm$ 0.02 0.28-0.35	0.92 $\pm$ 0.11 0.80-1.10	0.54 $\pm$ 0.11 0.35-0.70
36. Grup	13.05 $\pm$ 2.22a 8.0-16.50	5.80 $\pm$ 0.74 4.80-7.0	0.34 $\pm$ 0.04 0.25-0.40	0.69 $\pm$ 0.21 0.40-1.0	0.70 $\pm$ 0.21 0.40-1.0

Tablo 9. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulana dişi farelerin doku ve kan kadmiyum düzeyleri (* %95 güvenle önemli, $p<0.001$, a; gruplararası farklılıklar önemli).

14. Grup: Kontrol grubu, 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilen dişi hayvanlar,

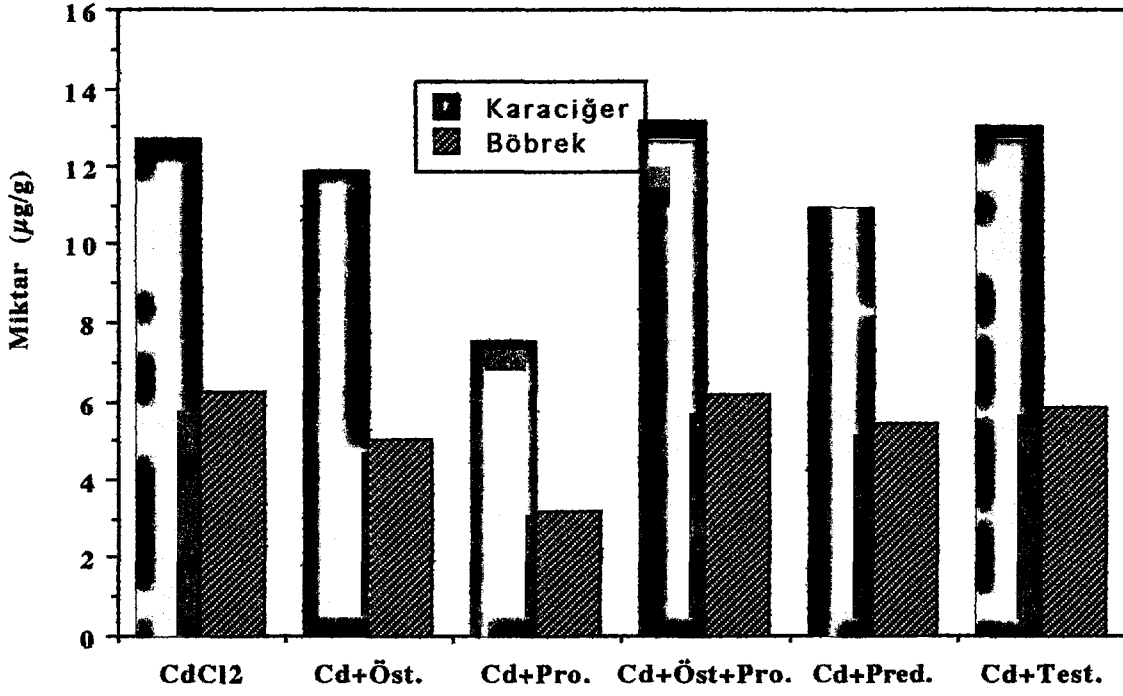
32. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür + östrojen verilen dişi hayvanlar,

33. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür+progesteron verilen dişi hayvanlar,

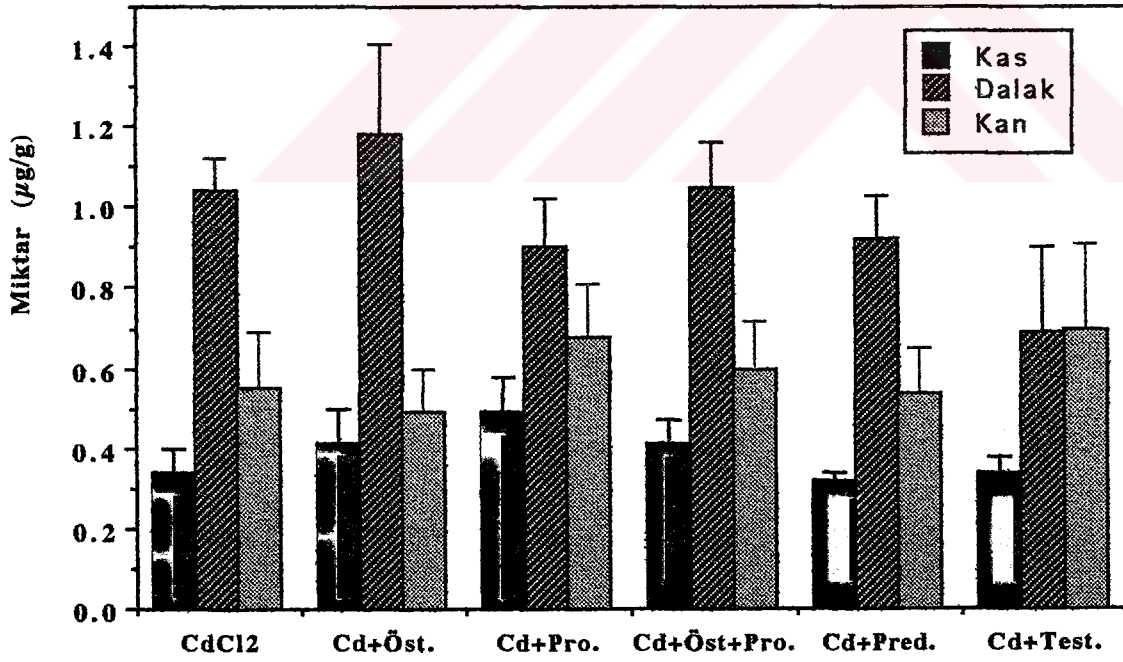
34. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür+östrojen ve progesteron verilen dişi hayvanlar,

35. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür+prednizolon verilen dişi hayvanlar,

36. Grup: 1.8 mg/kg kadmiyum klorür+testosteron verilen dişi hayvanlar.



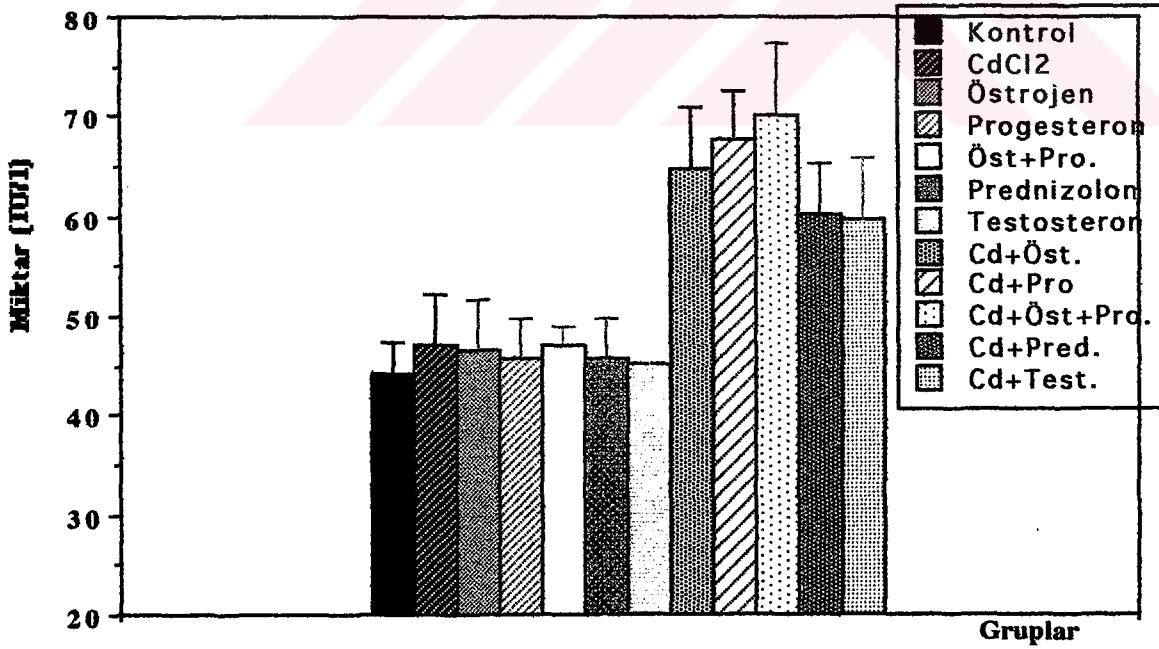
Şekil 18. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri.



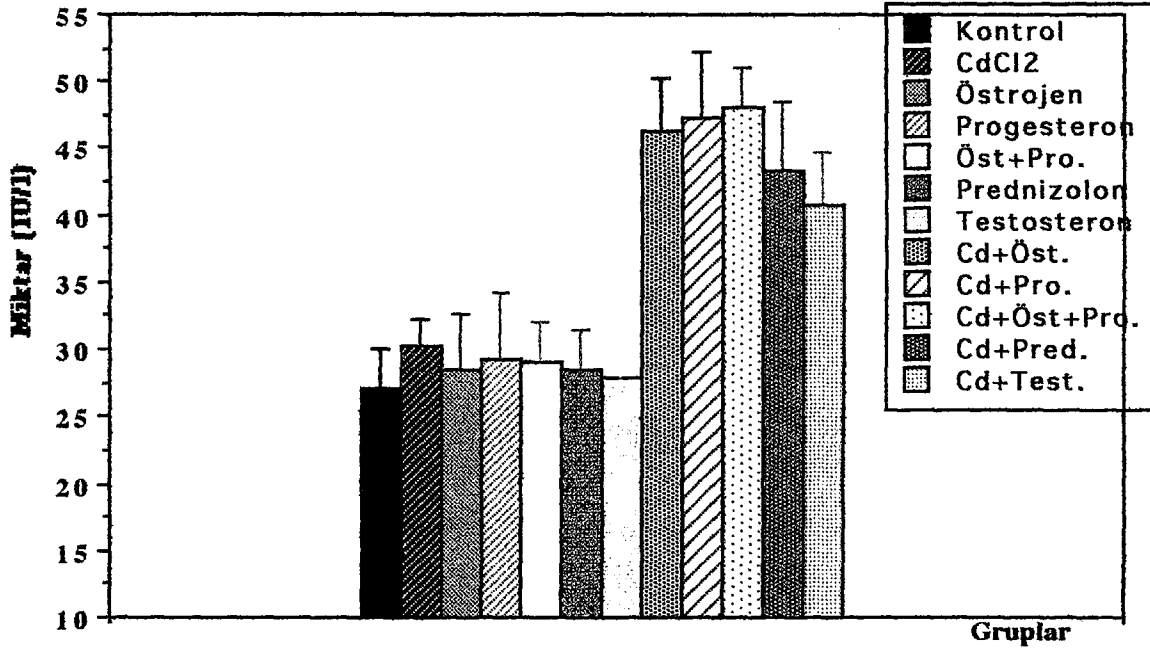
Şekil 19. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin kas, dalak ve kan kadmiyum düzeyleri.

Gruplar	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)
Kontrol	44.2±3	27.0±3	23.4±1.0
CdCl ₂	47.1±5	30.2±2	21.9±1.2
Östrojen	46.5±5	28.5±4	22.0±1.3
Progesteron	45.7±4	29.2±5	23.8±1.7
Öst+Pro.	47.0±2	29.0±3	22.7±1.5
Prednizolon	45.6±4	28.4±3	23.0±2.0
Testosteron	45.1±3	27.9±5	24.2±2.2
Cd+Öst.	64.8±6 *	46.3±4 *	21.6±0.8
Cd+Pro.	67.6±5 *	47.2±5 *	21.5±1.4
Cd+Öst+Pro.	70.2±7 *	48.0±3 *	21.3±1.7
Cd+Pred.	60.3±5 *	43.4±5 *	21.0±1.2
Cd+Test.	59.7±6 *	40.7±4 *	22.6±1.8

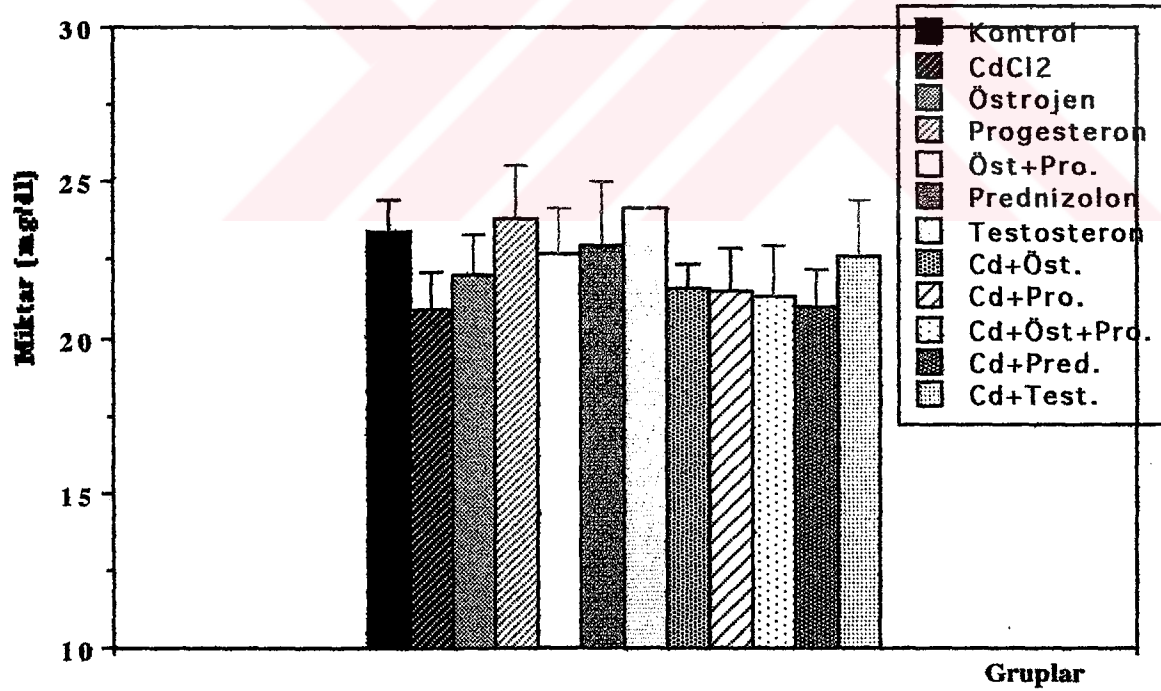
Tablo 10. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeyleri (* % 99 güvenle önemli P<0.001, a; gruplararası farklılıklar önemli).



Şekil 20. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum ALT düzeyleri.



Şekil 21. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum AST düzeyleri.



Şekil 22. 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum BUN düzeyleri.

Tablo 11 ve Şekil 23, 24'de tek bir doz şeklinde deri altı yolla 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve çeşitli steroid preparatları uygulanan erkek hayvanların karaciğer, böbrek, kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeyleri görülmektedir. Tablo 11 ve şekil 23 incelendiğinde kontrol grubu hayvanların karaciğer kadmiyum düzeyinin $30.73 \pm 1.27 \mu\text{g/g}$ olduğu, 40 ve 41. gruplarda 27.70 ± 2.25 ve $27.66 \pm 2.66 \mu\text{g/g}$ düzeyleri ile kontrol grubuna yakın olurken, 37, 38 ve 39. gruplarda kadmiyum konsantrasyonları sırasıyla $25.63 \pm 5.61 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), $20.76 \pm 5.40 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) ve $26.13 \pm 2.34 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) olduğu ve istatiksel olarak önemli düşüşler gösterdiği, kontrol grubu hayvanların böbrek kadmiyum düzeyi $13.81 \pm 1.89 \mu\text{g/g}$ iken 37. grupta $7.80 \pm 1.24 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 38. grupta $8.59 \pm 1.61 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 39. grupta $10.99 \pm 0.79 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 40. grupta $11.46 \pm 1.26 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) ve 41. grupta $11.79 \pm 1.26 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) düzeyinde olduğu ve kontrol grubuna göre önemli azalmaların meydana geldiği görülmektedir. Deri altı yolla 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek farelerin kas, dalak, testis ve kan kadmiyum konsantrasyonlarının 0.71 ± 0.11 , 2.0 ± 0.2 , $0.69 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ ve $0.95 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ olduğu, 37. grupta 0.82 ± 0.18 , 1.97 ± 0.19 , $0.66 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ ve $0.99 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$, 38. grupta 0.82 ± 0.1 , 1.93 ± 0.12 , $0.65 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ve $1.09 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$, 39. grupta 0.77 ± 0.08 , 1.60 ± 0.23 ($P < 0.001$), $0.75 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ ve $1.01 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$, 40. grupta 0.88 ± 0.12 , 1.89 ± 0.15 , $0.65 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ ve $0.92 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, 41. grupta ise 0.51 ± 0.16 , 1.82 ± 0.15 , $0.69 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ ve $0.81 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ düzeylerinde bulunduğu, bu değerlerin kontrol grubuna göre küçük değişiklikler göstermesine rağmen istatiksel bir farklılığın bulunmadığı tesbit edildi (Tablo 11 ve Şekil 24).

Tablo 12 ile Şekil 25, 26 ve 27'de akut uygulama yapılan erkek farelerin serum ALT, AST ve BUN seviyeleri gösterilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda ALT seviyesi

43.5±5 IU/l, olurken sadece 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (15. grup) 58.6±6 IU/l olduğu, sadece steroid preparatları uygulanan gruplarda 17. grupta 45.4±7 IU/l, 18. grupta 44.8±4 IU/l, 19. grupta 45.0±5 IU/l, 20. grupta 43.9±7 IU/l, 21. grupta 44.1±6 IU/l olduğu, 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatları uygulanan gruplarda serum ALT değerlerinin 37. grupta 195.3±13 IU/l (P<0.001), 38. grupta 204.4±12 IU/l (P<0.001), 39. grupta 213.8±15 IU/l (P<0.001), 40. grupta 196.2±11 IU/l (P<0.001), 41. grupta 185.3±8 IU/l (P<0.001) olduğu ve kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükseldiği saptandı. Hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda AST seviyesi 26.2 IU/l, olurken sadece 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (15. grup) 40.2 IU/l, steroid preparatları uygulananlardan 17. grupta 28.3 IU/l, 18. grupta 27.9 IU/l, 19. grupta 28.4 IU/l, 20. grupta 27.0 IU/l, 21. grupta 27.5 IU/l düzeylerinde olduğu, 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatları verilen gruplarda serum AST değerinin 37. grupta 105.8±8 IU/l (P<0.001), 38. grupta 106.8±8 IU/l (P<0.001), 39. grupta 113.7±10 IU/l (P<0.001), 40. grupta 101.5±6 IU/l (P<0.001), 41. grupta 98.6±11 IU/l (P<0.001) değerleri ile kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükseldiği belirlendi. Hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda BUN seviyesi 22.5±1.2 mg/dl, olurken sadece 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (15. grup) 19.1±1.8 mg/dl olduğu, steroid preparatları uygulanan gruplardan 17. grupta 21.6±1.0 mg/dl, 18. grupta 22.0±2.1 mg/dl, 19. grupta 22.4±1.3 mg/dl, 20. grupta 21.9±2.0 mg/dl, 21. grupta 23.4±1.6 mg/dl olduğu, 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatları verilen gruplarda serum BUN değerinin 37. grupta 18.3±2.2 mg/dl (P<0.001), 38. grupta 17.4±2.0 mg/dl (P<0.001), 39. grupta 17.6±1.8 mg/dl (P<0.001), 40. grupta 18.5±2.5 mg/dl (P<0.001), 41. grupta 19.0±2.1 mg/dl (P<0.001) değerleri ile kontrol grubuna göre azalma olduğu görülmektedir.

Organ	Karaciğer ($\mu\text{g/g}$)	Böbrek ($\mu\text{g/g}$)	Kas ($\mu\text{g/g}$)	Dalak ($\mu\text{g/g}$)	Testis ($\mu\text{g/g}$)	Kan ($\mu\text{g/ml}$)
Uygulama	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak
15. Grup	30.73 $\pm$ 1.27 28.30-32.76	13.81 $\pm$ 1.89 12.05-17.32	0.71 $\pm$ 0.11 0.45-0.85	2.0 $\pm$ 0.20 1.60-2.37	0.69 $\pm$ 0.09 0.50-0.80	0.95 $\pm$ 0.15 0.68-1.20
37. Grup	25.63 $\pm$ 5.61 * 17.30-35.10	7.80 $\pm$ 1.24*a 5.90-9.20	0.82 $\pm$ 0.13 0.60-1.0	1.97 $\pm$ 0.19 1.60-2.37	0.66 $\pm$ 0.07 0.55-0.80	0.99 $\pm$ 0.15 0.75-1.20
38. Grup	20.76 $\pm$ 5.40 *a 13.30 - 32.20	8.59 $\pm$ 1.61*a 6.40-11.30	0.82 $\pm$ 0.10 0.65-1.0	1.93 $\pm$ 0.12 1.80-2.20	0.65 $\pm$ 0.10 0.55-0.90	1.09 $\pm$ 0.31 0.60-1.60
39. Grup	26.13 $\pm$ 2.34* 23.20-29.20	10.99 $\pm$ 0.79* 10.0-12.0	0.77 $\pm$ 0.08 0.60-0.90	1.60 $\pm$ 0.23* 1.25-2.0	0.75 $\pm$ 0.06 0.65-0.85	1.01 $\pm$ 0.13 0.75-1.20
40. Grup	27.70 $\pm$ 2.52 22.70-33.0	11.46 $\pm$ 1.26* 9.90-14.0	0.88 $\pm$ 0.12 0.60-1.0	1.89 $\pm$ 0.15 1.65-2.20	0.65 $\pm$ 0.06 0.55-0.75	0.92 $\pm$ 0.16 0.70-1.30
41. Grup	27.66 $\pm$ 2.66 24.0-33.0	11.79 $\pm$ 1.26* 10.0-14.70	0.51 $\pm$ 0.16* 0.30-0.80	1.82 $\pm$ 0.15 1.55-2.10	0.69 $\pm$ 0.07 0.55-0.80	0.81 $\pm$ 0.13 0.60-1.10

Tablo 11. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin doku ve kan kadmiyum küzeyleri (* %95 güvenle önemli $p<0.001$, a; gruplararası farklılıklar önemli)

15. Grup: Kontrol grubu, 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek hayvanlar,

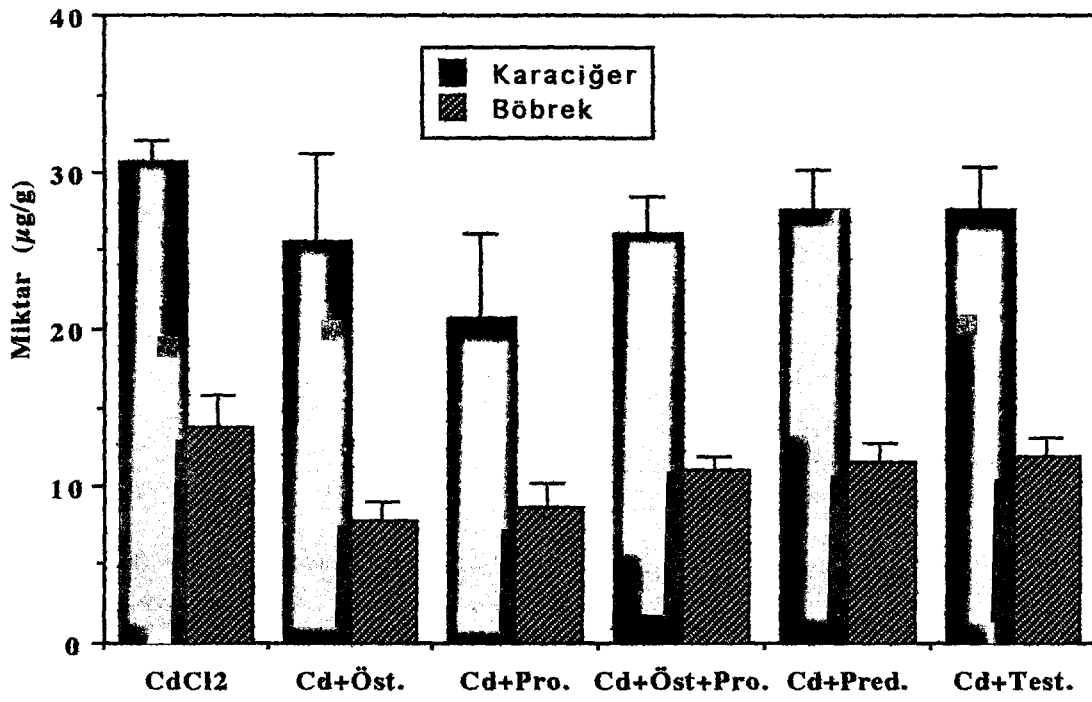
37. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür + östrojen verilen erkek hayvanlar,

38. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür + progesteron verilen erkek hayvanlar,

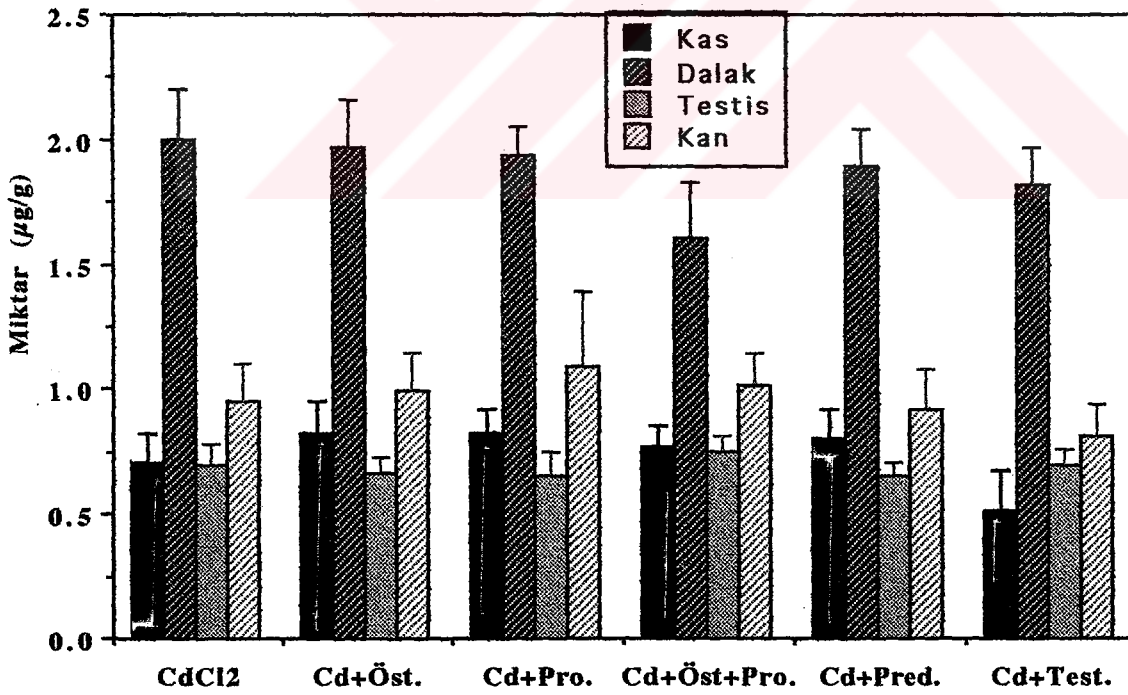
39. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür + östrojen ve progesteron verilen erkek hayvanlar,

40. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür + prednizolon verilen erkek hayvanlar,

41. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür + testosteron verilen erkek hayvanlar.



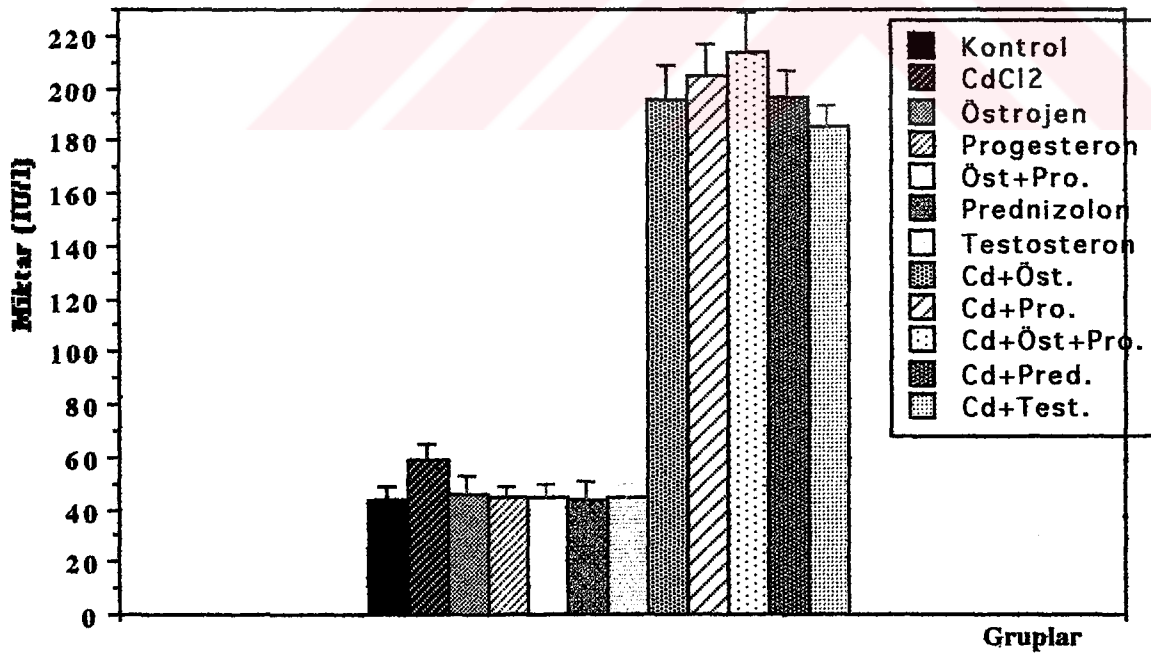
Şekil 23. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri.



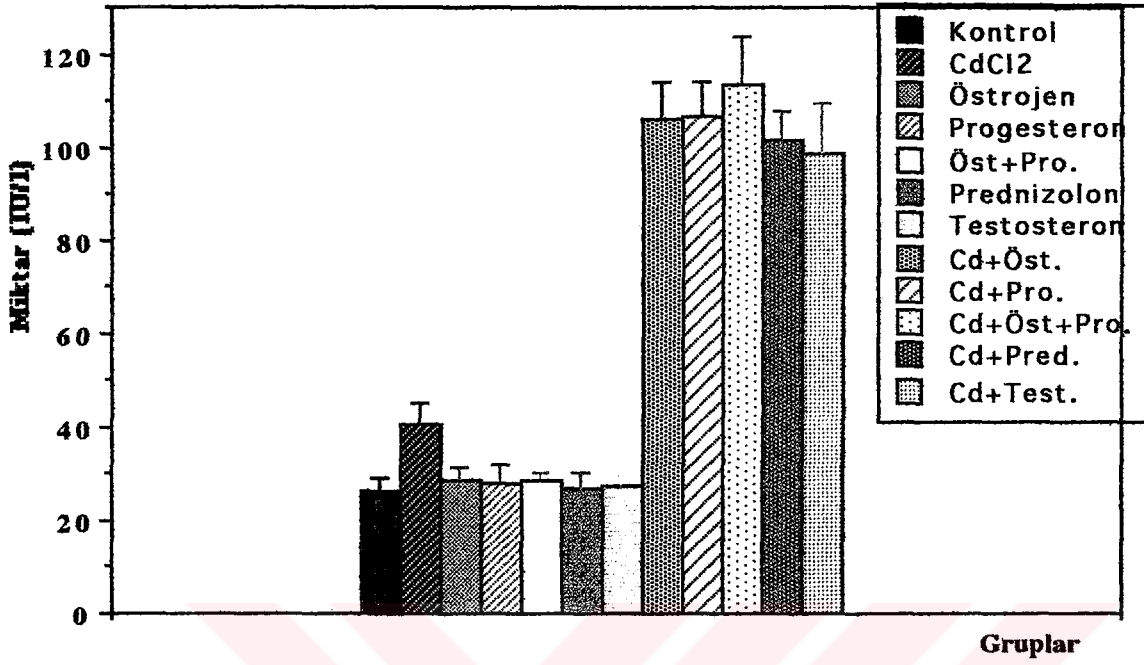
Şekil 24. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeyleri.

Gruplar	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)
Kontrol	43.5±5	26.2±3	22.5±1.2
CdCl ₂	58.6±6 *	40.2±5 *	19.1±1.8
Östrojen	45.4±7	28.3±3	21.6±1.0
Progesteron	44.8±4	27.9±4	22.0±2.1
Öst+Pro.	45.0±5	28.4±2	22.4±1.3
Prednizolon	43.9±7	27.0±3	21.9±2.0
Testosteron	44.1±6	27.5±2	23.4±1.6
Cd+Öst.	195.3±13 *	105.8±8 *	18.3±2.2 *
Cd+Pro.	204.4±12 *	106.8±7 *	17.4±2.0 *
Cd+Öst+Pro.	213.8±15 *a	113.7±10 *a	17.6±1.8 *
Cd+Pred.	196.2±11 *	101.5±6 *	18.5±2.5 *
Cd+Test.	185.3±8 *a	98.6±11 *a	19.0±2.1 *

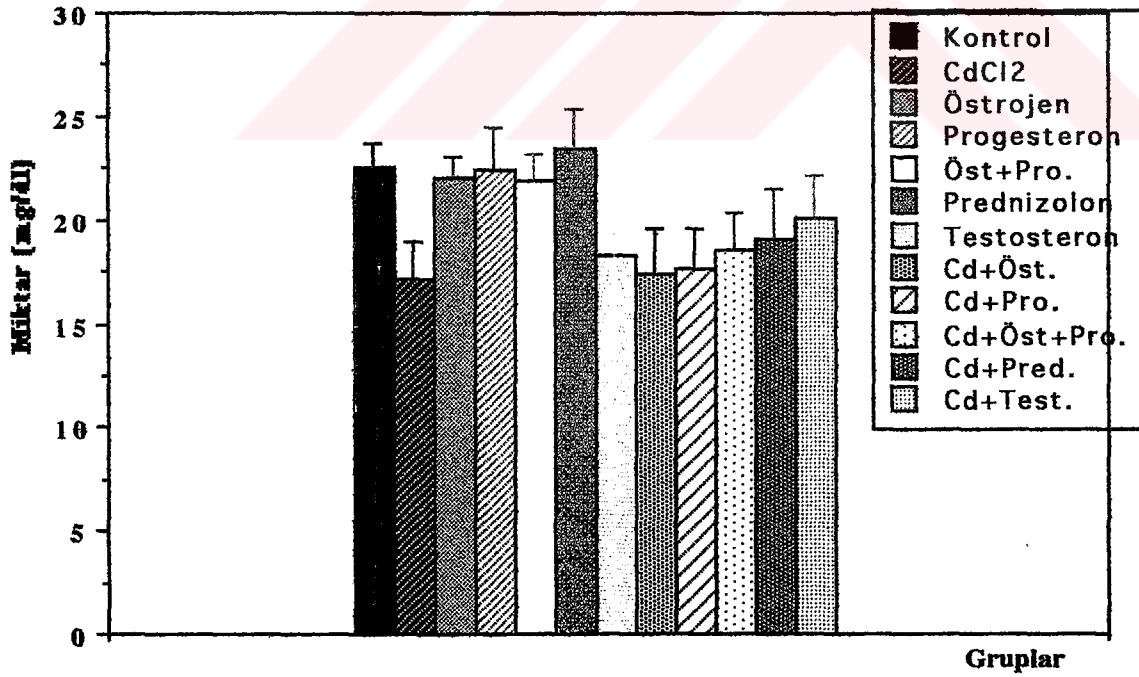
Tablo 12. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin ALT, AST ve BUN düzeyleri (* % 99 güvenle önemli, P<0.001, a; gruplararsı farklılıklar önemli).



Şekil 25. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum ALT düzeyleri.



Şekil 26. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum AST düzeyleri.



Şekil 27. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan erkek farelerin serum BUN düzeyleri.

Tablo 13 ve Şekil 28, 29'da deri altı yolla 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi hayvanların doku ve kan kadmiyum düzeyleri görülmektedir. Tablo 13 ve Şekil 28 incelendiğinde kontrol grubunda karaciğer kadmiyum düzeyi $31.80 \pm 2.64 \mu\text{g/g}$ olarak bulunurken, 42. grupta $26.45 \pm 3.81 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 43. grupta $17.60 \pm 3.93 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 44. grupta $24.82 \pm 4.92 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$); 45. grupta $28.85 \pm 3.73 \mu\text{g/g}$ ve 46. grupta $30.18 \pm 2.97 \mu\text{g/g}$ değerlerine düştüğü görülmektedir. Böbrek kadmiyum düzeyi ise kontrol grubunda $12.86 \pm 0.96 \mu\text{g/g}$ olurken 42. grupta $6.70 \pm 0.76 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 43. grupta $7.75 \pm 0.75 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 44. grupta $10.73 \pm 1.11 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$), 45. grupta $11.46 \pm 1.87 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) ve 46. grupta $10.60 \pm 1.50 \mu\text{g/g}$ ($P < 0.001$) olmuştur. Kontrol grubundaki farelerin kas, dalak ve kan kadmiyum düzeyi sırasıyla 0.50 ± 0.12 , $1.95 \pm 0.34 \mu\text{g/g}$ ve $0.80 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ iken steroid verilen verilen gruplarda sırasıyla şu şekilde olmuştur; 42. grupta 0.62 ± 0.09 , $2.04 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$ ve $0.82 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$, 43. grupta 0.52 ± 0.1 , $1.97 \pm 0.13 \mu\text{g/g}$ ve $0.88 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, 44. grupta 0.54 ± 0.08 , $1.76 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ve $0.84 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$, 45. grupta 0.55 ± 0.08 , $1.82 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ve $0.82 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$, 46. grupta ise 0.60 ± 0.17 , $2.10 \pm 0.39 \mu\text{g/g}$ ve $0.85 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$. Elde edilen bu değerler küçük dalgalanmalar gösterebilir kontrol grubu değerlerine yakın oldukları görülmektedir (Tablo 13 ve Şekil 29).

Tablo 14 ve şekil 30, 31, 32'de deri altı yolla 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum ALT, AST ve BUN seviyeleri gösterilmiştir. Tablo ve Şekiller incelendiğinde hiç uygulama yapılmamış dişi hayvanlarda ALT seviyesi $44.2 \pm 3 \text{ IU/l}$, olurken sadece 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (16. grup) $57.3 \pm 7 \text{ IU/l}$ ($P < 0.001$), olduğu, sadece steroid preparatları uygulanan gruplardan 22. grupta $46.5 \pm 5 \text{ IU/l}$, 23. grupta $45.7 \pm 4 \text{ IU/l}$, 24. grupta $47.0 \pm 2 \text{ IU/l}$, 25. grupta $45.6 \pm 4 \text{ IU/l}$, 26. grupta $45.1 \pm 5 \text{ IU/l}$ olurken, 3.6 mg/kg kadmiyum

klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum ALT değerlerinin 42. grupta 200.8 ± 14 IU/l ($P < 0.001$), 43. grupta 198.6 ± 15 IU/l ($P < 0.001$), 44. grupta 210.2 ± 13 IU/l ($P < 0.001$), 45. grupta 193.4 ± 12 IU/l ($P < 0.001$), 46. grupta 195.5 ± 16 IU/l ($P < 0.001$), değerleri ile kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükseldiği görülmektedir. Hiç uygulama yapılmamış hayvanlarda serum AST seviyesi 27.0 ± 3 IU/l, olurken sadece 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (16. grup) 38.9 ± 5 IU/l olduğu, sadece steroid preparatları uygulanan gruplardan 22. grupta 28.5 ± 4 IU/l, 23. grupta 29.2 ± 5 IU/l, 24. grupta 29.0 ± 3 IU/l, 25. grupta 28.4 ± 3 IU/l, 26. grupta 27.9 ± 5 IU/l olduğu, 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum AST değerinin 42. grupta 103.5 ± 10 IU/l ($P < 0.001$), 43. grupta 106.1 ± 11 IU/l ($P < 0.001$), 44. grupta 109.1 ± 12 IU/l ($P < 0.001$), 45. grupta 100.8 ± 8 IU/l ($P < 0.001$), 31. grupta 97.6 ± 9 IU/l ($P < 0.001$) değerleri ile kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükseldiği görülmektedir. Hiç uygulama yapılmamış dişi farelerde BUN seviyesi 23.4 ± 1.0 mg/dl olurken, sadece 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilenlerde (16. grup) 19.3 ± 1.1 mg/dl olduğu, steroid uygulaması yapılan gruplardan 22. grupta 22.0 ± 1.3 mg/dl, 23. grupta 23.8 ± 1.7 mg/dl, 24. grupta 22.7 ± 1.5 mg/dl, 25. grupta 23.0 ± 2.0 mg/dl, 26. grupta 24.2 ± 2.2 mg/dl olurken, 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatlarının verildiği gruplarda serum BUN değerinin 42. grupta 19.5 ± 1.5 mg/dl ($P < 0.001$), 43. grupta 18.8 ± 2.0 mg/dl ($P < 0.001$), 44. grupta 19.0 ± 2.3 mg/dl ($P < 0.001$), 45. grupta 20.2 ± 2.1 mg/dl ($P < 0.001$), 46. grupta 20.7 ± 1.8 ($P < 0.001$), değerleri ile kontrol grubuna göre düşüşler gösterdiği tesbit edildi.

Tablo 15'de 3.6 mg/kg dozunda kadmiyum klorür ve steroid uygulaması yapıldıktan 24 saat sonra erkek ve dişi farelerde meydana gelen ölüm olayları gösterilmiştir. Deri altı yolla 3.6 mg/kg kadmiyum klorür

verilen kontroi gruplarında herhangi bir ölüm olayı meydana geimezken, kadmiyumla birlikte yine deri altı yolla östrojen verilen erkek farelerde (37. grup) 5 (%25), östrojen verilen dişi farelerde (42. grup) 3 (%15), progesteron verilen erkek farelerde (38. grup) 7 (%35), progesteron verilen dişi farelerde (43. grup) 4 (%20), östrojen + progesteron verilen erkek farelerde (39. grup) 6 (%30), östrojen + progesteron verilen dişi farelerde (44. grup) 3 (%15), prednisolon verilen erkek farelerde (40. grup) 3 (%15), prednisolon verilen dişi farelerde (45. grup) 3 (%15), testosteron verilen erkek farelerde (41. grup) 1(%5), testosteron verilen dişi farelerde (46. grup) 2 (%10) tanesinin öldüğü görülmektedir.

3.6 mg/kg kadmiyum klorür uygulamalarından hemen sonra hayvanlarda titreklik, tüylerinde karmaşıklık, hareketlerde bozukluk, durgunluk gibi genel belirtiler gözlemlendi. 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte steroid verilen hayvanlarda değişik oranlarda ölümler meydana geldiği (Tablo 7), hayvanların 24 saatin sonunda Arteria karotis komminisleri kesildikten sonra yapılan makroskopik incelemelerinde enjeksiyon bölgelerinde hemoraji, böbreklerde dolgunluk ve normale göre daha koyu bir renkte olduğu, erkek farelerin testislerinde ise lacivert-mor bir renk değişikliğinin bulunduğu, bu renk değişiminin steroid verilen gruplarda daha az olduğu belirlendi.

Organ	Karaciğer ($\mu\text{g/g}$)	Böbrek ($\mu\text{g/g}$)	Kas ($\mu\text{g/g}$)	Dalak ($\mu\text{g/g}$)	Kan ($\mu\text{g/ml}$)
Uygulama	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak	min-mak
16. Grup	31.80 $\pm$ 2.64 28.40-35.70	12.86 $\pm$ 0.96 11.10-14.50	0.50 $\pm$ 0.12 0.28-0.70	1.95 $\pm$ 0.34 1.40-2.60	0.80 $\pm$ 0.13 0.60-1.0
42. Grup	26.45 $\pm$ 3.81*a 20.20-32.80	6.70 $\pm$ 0.76*a 5.0-8.60	0.62 $\pm$ 0.09 0.40-0.80	2.04 $\pm$ 0.29 1.50-2.60	0.82 $\pm$ 0.14 0.65-1.10
43. Grup	17.60 $\pm$ 3.93*a 11.60-26.30	7.75 $\pm$ 0.75*a 6.50-8.60	0.52 $\pm$ 0.10 0.40-0.75	1.97 $\pm$ 0.13 1.80-2.20	0.88 $\pm$ 0.16 0.60-1.10
44. Grup	24.82 $\pm$ 4.92*a 19.30-35.0	10.73 $\pm$ 1.11* 9.60-12.50	0.54 $\pm$ 0.08 0.40-0.70	1.76 $\pm$ 0.10 1.60-2.0	0.84 $\pm$ 0.17 0.55-1.10
45. Grup	28.85 $\pm$ 3.73 24.70-37.2	11.46 $\pm$ 1.87* 9.90-14.80	0.55 $\pm$ 0.08 0.45-0.70	1.82 $\pm$ 0.21 1.45-2.10	0.82 $\pm$ 0.15 0.65-1.20
46. Grup	30.18 $\pm$ 2.97 23.70-34.10	10.60 $\pm$ 1.50* 8.50-14.60	0.60 $\pm$ 0.17 0.40-1.0	2.10 $\pm$ 0.39 1.40-3.0	0.85 $\pm$ 0.12 0.60-1.20

Tablo 13. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin doku ve kan kadmiyum düzeyleri (* %95 güvenle önemli, $p < 0.001$, a; gruplararası farklılıklar önemli).

14. Grup: Kontrol grubu, 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilen dişi hayvanlar,

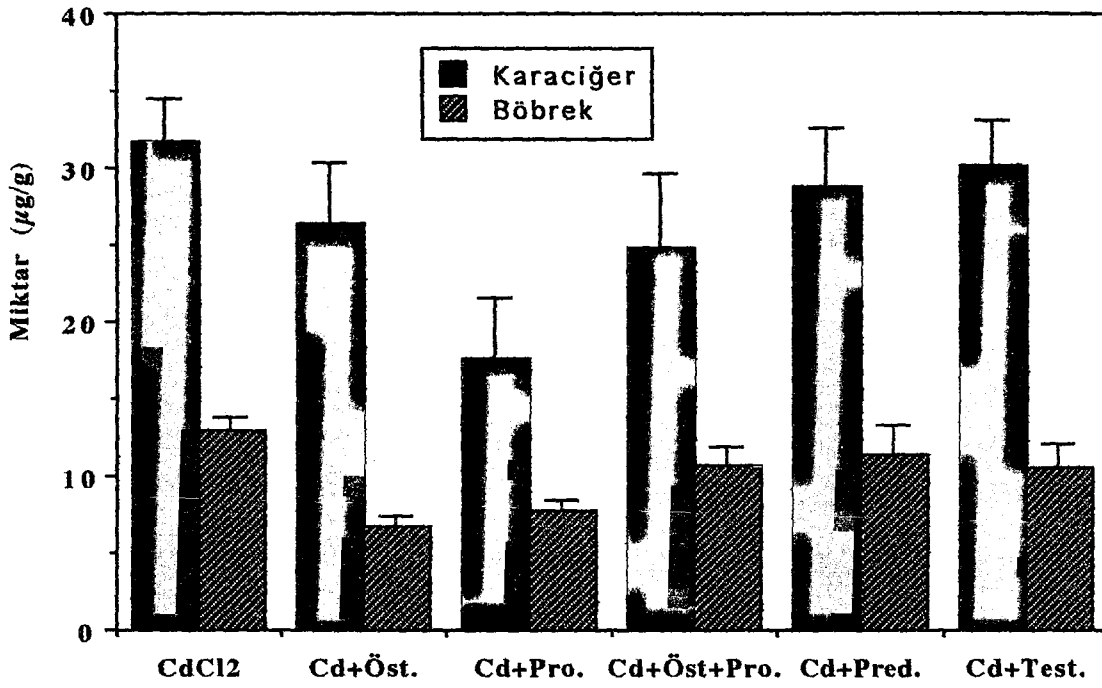
42. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür+östrojen verilen dişi hayvanlar,

43. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür+progesteron verilen dişi hayvanlar,

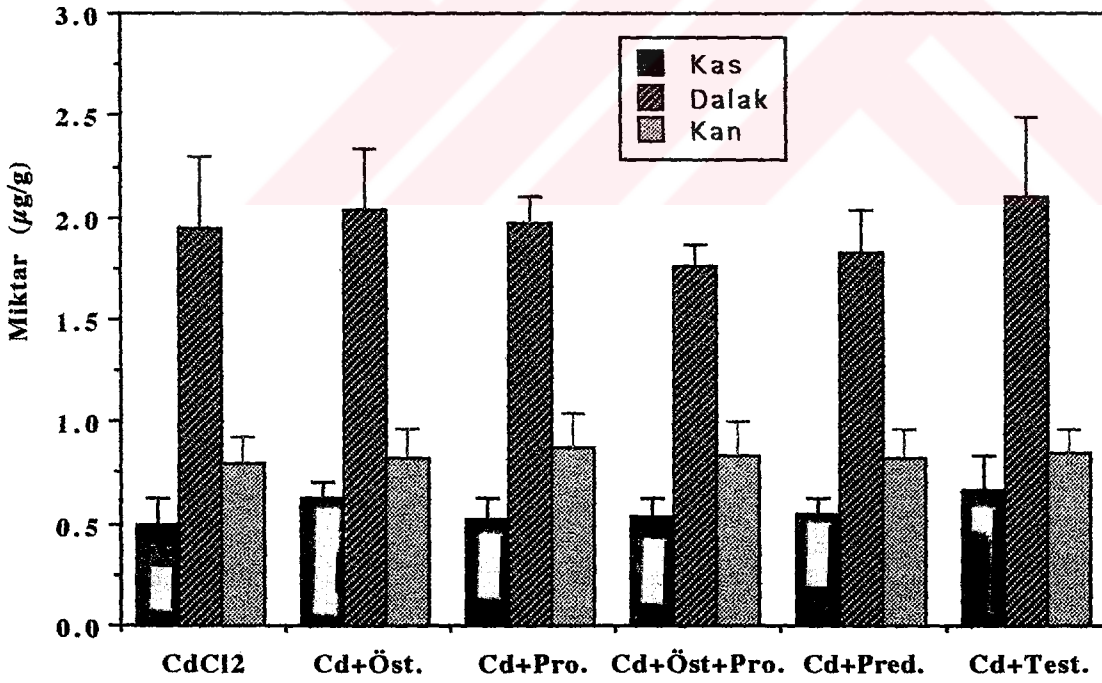
44. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür+östrojen ve progesteron verilen dişi hayvanlar,

45. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür+prednizolon verilen dişi hayvanlar,

46. Grup: 3.6 mg/kg kadmiyum klorür+testosteron verilen dişi hayvanlar.



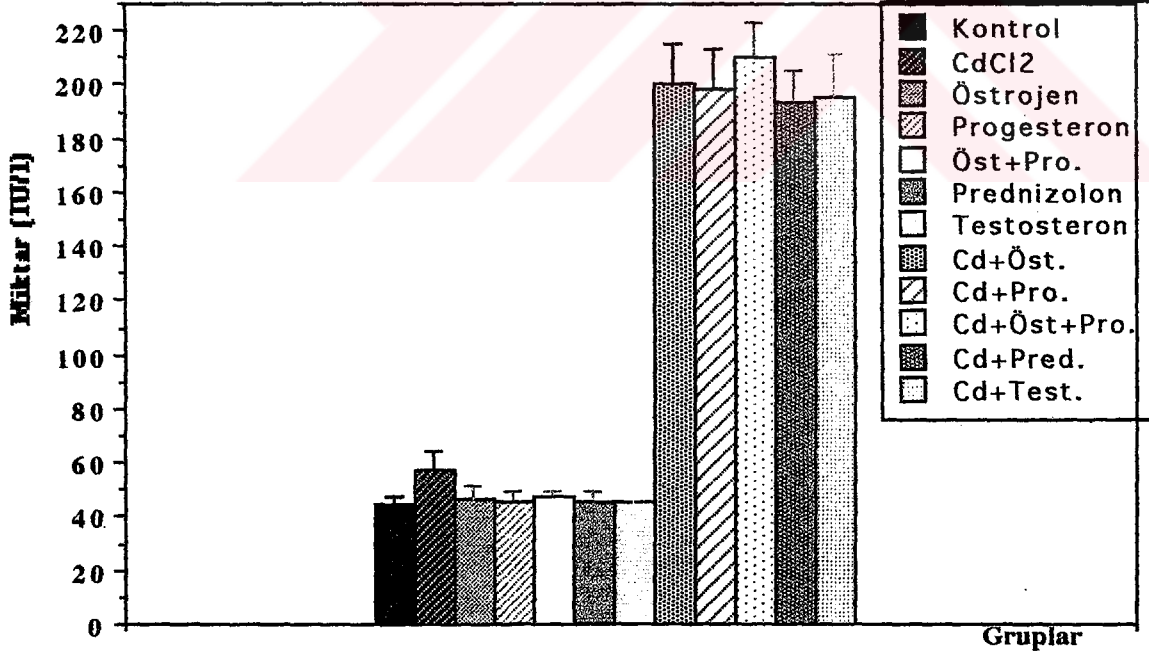
Şekil 28. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri.



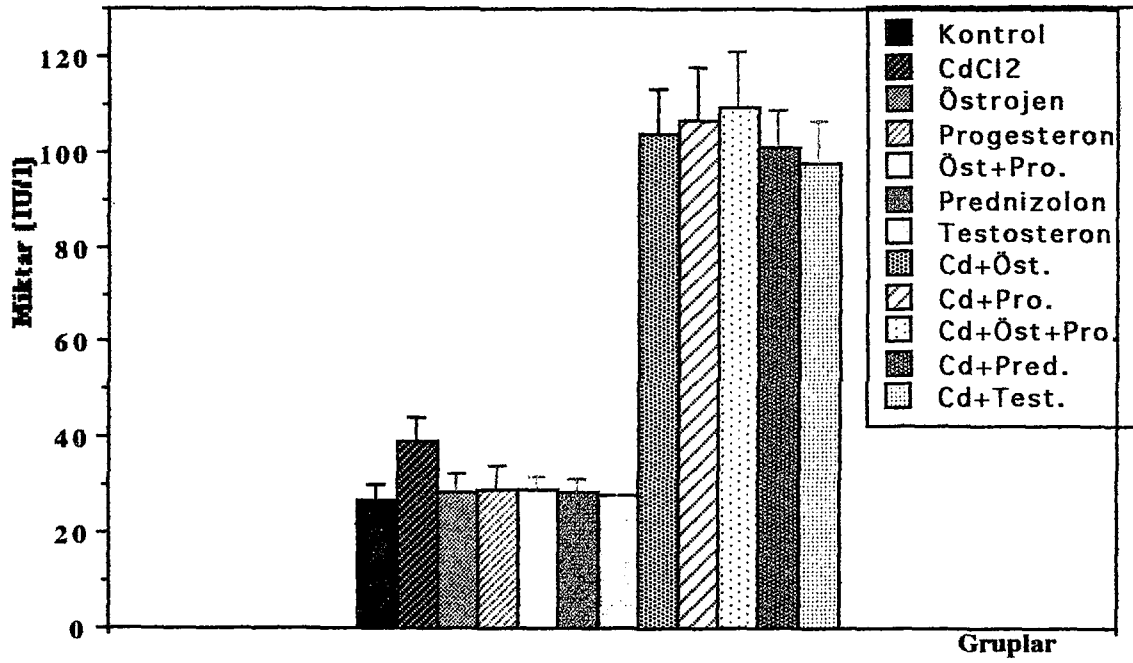
Şekil 29. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin kas, dalak ve kan kadmiyum düzeyleri.

Gruplar	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	BUN (mg/dl)
Kontrol	44.2±3	27.0±3	23.4±1.0
CdCl ₂	57.3±7 *	38.9±5 *	19.3±1.1 *
Östrojen	46.5±5	28.5±4	22.0±1.3
Progesteron	45.7±4	29.2±5	23.8±1.7
Öst+Pro.	47.0±2	29.0±3	22.7±1.5
Prednizolon	45.6±4	28.4±3	23.0±2.0
Testosteron	45.1±3	27.9±5	24.2±2.2
Cd+Öst.	200.8±14 *a	103.5±10 *a	19.5±1.5 *
Cd+Pro.	198.6±15 *	106.7±11 *a	18.8±2.0 *
Cd+Öst+Pro.	210.2±13 *a	109.1±12 *a	19.0±2.3 *
Cd+Pred.	193.4±12 *	100.8±8 *	20.2±2.1 *
Cd+Test.	195.5±16 *	97.6±9 *	20.7±1.8 *

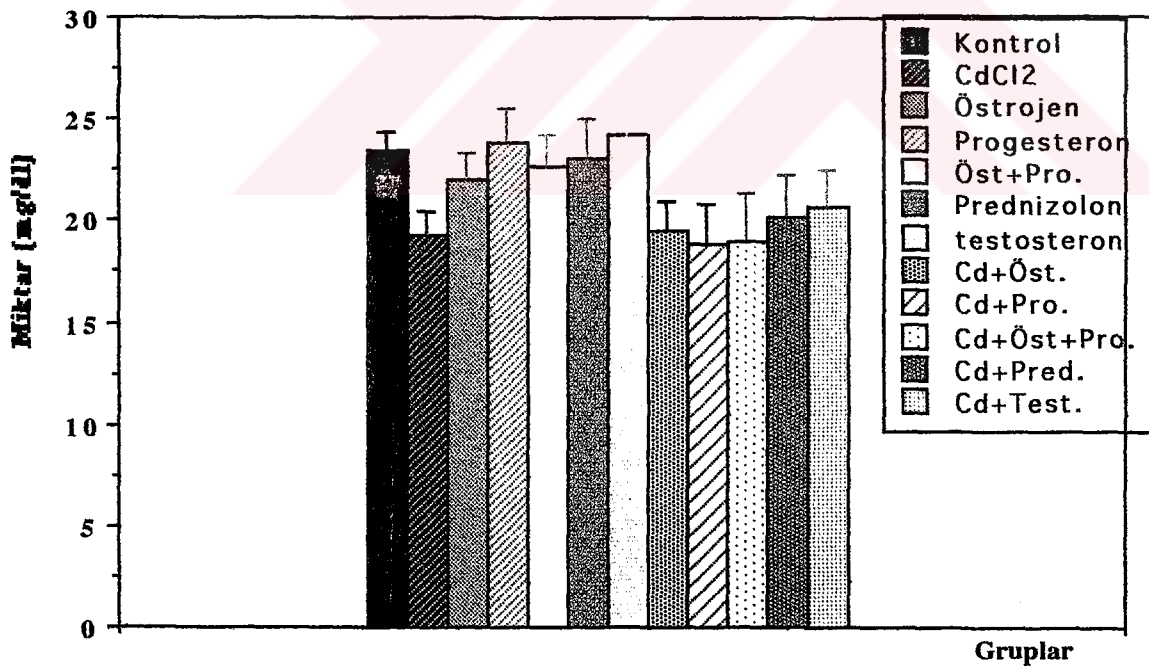
Tablo 14. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeyleri (* %99 güvenle önemli $p<0.001$, a; gruplar arası farklılıklar önemli).



Şekil 30. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum ALT düzeyleri.



Şekil 31. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum AST düzeyleri.



Şekil 32. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları uygulanan dişi farelerin serum BUN düzeyleri.

Uygulama	Ölüm sayısı		Ölüm oranı %	
	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi
Kontrol (CdCl ₂)	0	0	0	0
Östrojen+3.6 mg/kg CdCl ₂	5	3	25	15
Progesteron+3.6 mg/kg CdCl ₂	7	4	35	20
Öst.+Prog. +3.6 mg/kg CdCl ₂	6	3	30	20
Prednisolone+3.6 mg/kg CdCl ₂	3	3	15	15
Testosteron+3.6 mg/kg CdCl ₂	1	2	5	10

Tablo 15. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve steroid preparatları verilen erkek ve dişi farelerin ölüm sayıları ve yüzdeleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kadmiyum, varlığı 1817 yılından beri bilindiği, tabiatta yaygın olarak bulunduğu, günümüzde ise birçok endüstri kolunda değişik amaçlarla sıkça kullanılan bir element olduğu bildirilmektedir(1, 16, 23, 30, 41, 59, 64, 80).

İnsanlar ve hayvanların değişik yollarla kadmiyuma maruz kaldıkları ve alınan kadmiyumun yapısı ve miktarına bağlı olarak çeşitli bozukluklara yol açtığı belirtilmektedir (1, 41, 66, 80). Dünya Sağlık Örgütü (90) insanlar için haftalık tolere edilebilir kadmiyum düzeyinin 500 µg olduğunu bildirmektedir.

Vücuda alınan kadmiyumun ilk 6 saat içerisinde karaciğere geldiği ve kadmiyum metabolizmasında önemli rol oynayan metallothionein adlı proteine bağlandığı, daha sonra başta böbrekler olmak üzere, diğer organ ve dokulara dağıldığı, kümülatif özellik gösterdiği ve yarılanma ömrünün insanlarda 30 yılı geçtiği bildirilmektedir (11, 13, 17, 19, 39, 40, 59). Kadmiyumun metabolizması ve toksisitesinde metallothionein yanı sıra glutathionunda rol oynadığı ve glutathion depoları tüketilen hayvanlarda kadmiyum toksisitesi ve letalitesinin arttığı belirtilmiştir (72, 74,).

Kadmiyum toksistesinde alınan bileşiğin kimyasal yapısı, ortamda diğer metallerin varlığı, yaş, cinsiyet, hormonal durum ile ilk defa maruz kalma gibi faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir (3, 21, 23, 25, 34, 84, 85). Deri altı yolla, kadmiyum klorür şeklindeki uygulamadan 12 saat sonra verilen kadmiyumun % 40-45'i karaciğerde toplanırken kadmiyum-metallothionein şeklindeki bir uygulamadan 12 saat sonra kadmiyumun %50-75'inin böbreklerde toplandığı ve karaciğerde ancak %2-9 oranında bulunduğu belirtilmiştir (48).

Kadmiyumla zehirlenme olaylarında ishal, kusma, düzensiz solunum, bilinç azalması, esansiyel hipertansiyon, ağrı ve kramplar, zayıflama, eritrositlerde küçülme, hemoglobın miktarında düşüş, hemotokrit değerde azalma, karaciğer ve böbrekte patolojik lezyonlar, testislerde cflatuni-mor bir renk değişimi ile başlayan ve spermatogenezisin bozulmasına kadar varan patolojik bozukluklar, kemiklerde incelme ve dayanıklılığın azaldığı (itai-itai sendromu), sodyum-potasyum ATPaz'ın inhibe edildiği belirtilmektedir (27, 32, 34, 63, 77, 80, 85, 89) Ayrıca kadmiyumun teratojenik ve karsinojenik etkili olduğuda bildirilmektedir (25, 87).

Tablo 5 incelendiğinde 3 ay boyunca içme suları ile günde 1 mg/kg dozunda kadmiyum klorür verilen erkek ve dişi farelerde canlı ağırlık kaybı olduğu, başlangıçta tüm gruplarda 32 g ağırlığında olan fareler deneme sonunda kontrol grupları 36g olurken kadmiyum verilen erkek ve dişilerin 30 grama geriledikleri görülmektedir. Canlı ağırlıktaki bu gerilemenin Wong ve ark. (89) ile Schuehammer (63)'in belirttiği sonuçlara paralellik göstermektedir. Kronik kadmiyum uygulamasıyla ağırlık artışıdaki bu gerilemenin nedeninin, oral yolla alınan kadmiyumun barsak epitellerinde oluşturacağı hasar dolayısıyla amino asit ve kalsiyum gibi vücut gelişimi için gerekli maddelerin yeterince absorbe edilememesinden kaynaklanacağı kanaatindeyiz.

3 ay süre ile günde 1 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek ve dişi farelerde eritrosit çapları ve hemotokrit değerler incelendiğinde (Tablo 6) başlangıçta erkek farelerde % 51.5 ve dişilerde % 51.0 olan hemotokrit değerler kadmiyum uygulaması yapılmayanlarda değişmezken kadmiyum verilen deneme gruplarından erkeklerde % 43.8, dişilerde ise % 45.3 olduğu görülmektedir. Yine bu uygulama grubunda eritrosit çaplarının da küçüldüğü görülmektedir. Tablo 6 incelendiğinde başlangıçta 6.5 mikron olan eritrosit çaplarının deneme gruplarında 3 aylık süre sonunda

erkeklerde 5.9, dişilerde ise 6.0 mikrona düştüğü kadmiyum uygulaması yapılmayan ve aynı bakım ve besleme şartlarında tutulan farelerin eritrosit çaplarında bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Bu sonuçlarda Wong ve ark. (89) ve Schuehammer (63)'in belirtmiş olduğu sonuçlara uygunluk göstermektedir. Hematokrit değer ve eritrosit çaplarındaki bu değişikliklerin kadmiyuma bağlı sindirim sistemi bozukluğu ve kadmiyumun, demir emiliminde meydana getirdiği bozukluğun bir sonucu oluşacağı kanatindeyiz.

Min ve ark. (48) yaptıkları bir araştırmada ratlara damar içi yolla kadmiyum klorür, kadmiyum-metallothionein, kadmiyum-sistein ve kadmiyum-peptid verildiğinde, kadmiyum klorür şeklinde uygulama yapılanlarda karaciğer kadmiyum yoğunluğunun yüksek olduğunu, diğerlerinde ise böbrek kadmiyum yoğunluğunun kontrollere göre arttığını belirtmişlerdir.

Schuehammer (63) karaciğer kadmiyum konsantrasyonunun böbrek kadmiyum konsantrasyonuna oranı 1'den büyükse akut nitelikli bir zehirlenme, 1'den küçükse kronik tipte bir zehirlenme olacağını belirtmektedir.

Tablo 1 ve 3 incelendiğinde 3 ay boyunca içme suları ile günde 1mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek ve dişi kontrol gruplarının karaciğer kadmiyum konsantrasyonlarının sırası ile 2.47 $\mu\text{g/g}$ ve 2.93 $\mu\text{g/g}$, böbrek kadmiyum konsantrasyonlarının ise 4.22 $\mu\text{g/g}$ ve 4.74 $\mu\text{g/g}$ olduğu, bu sonuçlara göre böbrek kadmiyum konsantrasyonunun karaciğer kadmiyum konsantrasyonundan yüksek olduğu, Tablo 11 ve 13 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek ve dişi kontrol grubu hayvanların karaciğer kadmiyum konsantrasyonu 30.73 $\mu\text{g/g}$ ve 31.80 $\mu\text{g/g}$ iken böbreklerde 13.81 $\mu\text{g/g}$ ve 12.86 $\mu\text{g/g}$ olduğu, burada da karaciğer kadmiyum yoğunluğunun böbrek kadmiyum yoğunluğuna göre

daha yüksek olduğu, bu sonuçların Schuhammer (63)'in belirttiği akut ve kronik zehirlenme düzeylerine uygunluk göstermektedir.

Vücuda giren kadmiyumun ilk 6 saat içerisinde karaciğere gelerek metallothioneine bağlandığı, şekillenen kadmiyum-metallothionein kompleksinin zamana bağlı olarak karaciğeri terkederek böbrekte depolanmaya başladığı bildirilmektedir (8, 20, 24, 40, 50, 79, 84). Tablo ve şekiller incelendiğinde, akut uygulamalarda, uygulamadan sonraki 24. saatte karaciğer kadmiyum miktarının verilen toplam kadmiyumun % 40-45'ini oluşturduğu, bu sonuçların da Min ve ark. (49)'nın belirttiği akut ve kronik kadmiyum zehirlenmesindeki karaciğer ve böbrek kadmiyum konsantrasyonları ile ilgili sonuçlara uygunluk gösterdiği görülmektedir.

Vücuda alınan kadmiyumun büyük bir kısmının böbrekler ve karaciğerde biriktiği, bu iki organdaki kadmiyum miktarının diğer organ ve dokulardakinden 10-100 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (12, 24, 49, 50, 65). Tablo ve şekiller incelendiğinde karaciğer ve böbrekteki kadmiyum miktarının diğer organ ve dokulardan oldukça yüksek olduğu, bu sonuçlarında adı geçen araştırmacıların belirttikleri sonuçlara uygun olduğu görülmektedir.

Tablo 1, 3 ve Şekil 3, 8, incelendiğinde 3 ay boyunca içme suları ile günde 1 mg/kg kadmiyum verilen kontrol grubu hayvanlarda karaciğer kadmiyum düzeyi erkeklerde $2.47 \mu\text{g/g}$ ve dişilerde de $2.93 \mu\text{g/g}$ bulunurken, kadmiyum uygulamasının sonunda östrojen verilen erkek farelerde (3.grupta) $3.37 \mu\text{g/g}$ 'a yükseldiği, dişilerde (8. grupta) $1.13 \mu\text{g/g}$ düzeyine düştüğü görülmektedir. Böbrek kadmiyum düzeyleri ise kontrol gruplarında erkeklerde $4.22 \mu\text{g/g}$, dişilerde $4.74 \mu\text{g/g}$ olurken, kadmiyum uygulamasının sonunda östrojen verilen erkeklerde (3. grup) kontrol grubuyla aynı olurken, dişilerde (8. grup) $3.38 \mu\text{g/g}$ değerine düştüğü görülmektedir.

Kronik kadmiyum uygulamasını takiben östrojen verilmesinin dişi hayvanlarda karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyini düşürmesine rağmen, erkek hayvanlarda karaciğer düzeyini yükseltirken böbrek kadmiyum düzeyini etkilemediği, meydana gelen bu değişikliğin uygulanan östrojenin metallothionein sentezi üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

Tablo 2, 4 ve Şekil 5, 6, 7, 10, 11, 12 incelendiğinde hiç uygulama yapılmamış ancak aynı bakım ve besleme şartlarında tutulan erkek ve dişi farelerde serum ALT, AST ve BUN düzeyleri erkeklerde sırasıyla 43.5 IU/l, 26.2 IU/l ve 22.5 mg/dl, dişilerde 44.2 IU/l, 27.0 IU/l ve 23.4 mg/dl olurken 3 ay boyunca 1 mg/kg/gün kadmiyum klorür verilen erkek farelerde bu düzeyler sırasıyla 48.4 IU/l, 31.4 IU/l ve 23.7 mg/dl olurken, bu değerlerin dişilerde sırasıyla 48.6 IU/l, 32.5 IU/l ve 23.3 mg/dl olduğu, kadmiyumla birlikte östrojen uygulanan gruplarda ise serum ALT, AST ve BUN düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmayıp kontrol değerlerine yakın düzeylerde olduğu görülmektedir.

Kronik kadmiyum uygulamasından sonra östrojen verilmesinin, karaciğer enzim düzeyleri üzerinde etkisinin olmadığı ve dolayısıyla böyle bir uygulamanın karaciğerde belirgin bir hasar meydana getirmedeği görüşündeyiz.

Tablo 1, 3 ve Şekil 3, 8 incelendiğinde 3 ay boyunca içme suları ile günde 1mg/kg kadmiyum klorür verildikten sonra progesteron uygulanan 4. grupta karaciğer kadmiyum düzeyinin kontrol grubuna göre azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel yönden önemli olmadığı görülmektedir. 9. grupta 1.29 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine indiği, böbrek kadmiyum düzeyinin 4. grupta yükseldiği ancak istatistiksel açıdan önem taşımadığı, 9. grupta ise 3.22 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) değerine düştüğü görülmektedir.

Kronik kadmiyum uygulamasında progesteron verilmesinin kadmiyumun toksikokinetiği üzerine etkili olduğu ve karaciğer kadmiyum düzeyini bir miktar düşürdüğü, bu düşmenin nedeninin de progesteron verilmesini takiben metallothionein sentezinin artacağı ve mevcut kadmiyumun, kadmiyum-metallothionein kompleksi şeklinde karaciğeri terketmesinden dolayı oluşabileceği görüşündeyiz.

Tablo 2, 4 ve şekil 5. 6, 7, 10, 11, 12'de kronik kadmiyum verilmesini takiben progesteron uygulanan farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeyleri gösterilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde ALT, AST ve BUN düzeyleri sırasıyla 4. grupta 48.5 IU/l, 31.5 IU/l ve 23.7 mg/dl olduğu, 9. grupta ise 48.2 IU/l, 32.4 IU/l ve 25.0 mg/dl olduğu ve kontrol grubuna göre istatistiksel yönden önemli bir değişiklik görülmemektedir. Kronik kadmiyum uygulamasından sonra progesteron uygulamasının karaciğer enzim düzeylerinde önemli değişiklik göstermediği ve bu uygulamanın belirgin karaciğer harabiyeti meydana getirmediği ile izah edilebilir.

3 ay süre ile 1mg/kg/gün kadmiyum klorür ve 3 ayın sonunda östrojen+progesteron uygulaması yapılan gruplar incelendiğinde karaciğer kadmiyum düzeyinin 5. grupta yükseldiği ancak istatistiksel olarak önem taşımadığı, 10. grupta 1.35 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine düştüğü, böbrek kadmiyum düzeylerinin ise 5. grupta yükseldiği ve istatistiksel yönden önemli olmadığı, 10. grupta 3.76 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine düştüğü görülmektedir (Tablo 1, 3 ve şekil 3, 8).

Tablo 2, 4 ve Şekil 5, 6, 7, 10, 11, 12'de kronik kadmiyum verilmesinden sonra östrojen+progesteron uygulanan farelerin serum ALT, AST ve BUN düzeyleri verilmiştir. Tablo ve şekiller incelendiğinde 5. ve 10. gruplarda kontrol grubuna göre yükselmeler olmasına karşılık bu değişimlerin istatistiksel yönden önemli olmadığı görülmektedir

Elde edilen verilere göre kronik kadmiyum uygulamasından sonra östrojen+progesteron verilmesinin kadmiyumun doku dağılımı üzerine çok düşük düzeyde etkisinin olduğu, serum ALT, AST ve BUN düzeyleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı, görülen farklılıkların metallathionein sentezinden ve bireysel farklılıklardan şekillenebileceği kanatindeyiz.

Tablo 1, 3 ve Şekil 3, 8 incelendiğinde kronik olarak kadmiyum klorür verilmesini takiben prednisolon uygulanan erkek ve dişi hayvanların karaciğer kadmiyum düzeyi 6 ve 11. grupta kısmi azalma göstermesine rağmen bu azalmanın istatistiksel yönden önemli olmadığı, böbrek kadmiyum düzeyi ise 6. grupta $4.80 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine yükseldiği, 11. grupta ise kontrol değerine yakın olduğu görülmektedir.

Kronik kadmiyum verilmesini takiben prednisolon uygulamasının kadmiyumun doku dağılımı üzerinde etkisiz kaldığı, meydana gelen dalgalanmaların prednisolon uygulamasının metallothionein sentezini artırmasından kaynaklanabileceği görüşündeyiz. Kronik kadmiyum + prednisolon uygulanan gruplarda serum ALT, AST ve BUN düzeylerinin kontrol gruplarına göre önemli bir değişiklik göstermediği (Tablo 2, 4 ve Şekil 5, 6, 7, 10, 11, 12) ve buna dayanarak karaciğer hasarının şekillenmediği kanaatindeyiz.

Tablo 1, 3 ve şekil 3, 8 incelendiğinde kronik kadmiyum + testosteron verilen 7. grupta karaciğer kadmiyum düzeyi $2.0 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) olurken, 12. grupta $1.30 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) düştüğü, böbrek kadmiyum düzeylerinin ise 7. grupta $3.60 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$), 12. grupta ise $3.43 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) düzeylerine indiği görülmektedir.

Kronik kadmiyum uygulamalarından sonra testoteron uygulamasının kadmiyumun toksikokinetiğini etkilediği, bu değişikliğin ise testosteronun

metallothionein sentezini az düzeyde artırması ile ilgili olacağı kanaatindeyiz.

Kronik kadmiyum verilmesini takiben testosteron uygulanan gruplarda serum ALT, AST ve BUN düzeylerinin kontrol gruplarına yakın seviyelerde olduğu ve istatistiksel yönden önemli bir farklılığın olmadığı, karaciğer enzim düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı ve dolayısıyla karaciğerde testosterondan kaynaklanan bir hasarın şekillenmediği kanaatindeyiz.

Yaptığımız araştırmalarda kronik kadmiyum zehirlenmelerinde östrojen, progesteron, östrojen+progesteron, prednisolon ve testosteronun doku kadmiyum düzeyleri ve serum ALT, AST ve BUN düzeyleri üzerine olan etkilerine dair bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bracken ve Klaassen (6) steroid yapılı maddelerden metallothionein sentezine yol açanları β -östradiol, progesteron, prednison ve prednizolon olarak sıralamış, 17-metilttesteron ve aldesteron ise düşük düzeyde de olsa metallothionein sentezine neden olduğunu belirtmişlerdir. Tablo ve şekiller incelendiğinde kronik kadmiyum uygulamasından sonra steroid yapılı maddelerin kadmiyumun doku dağılımını kısmen etkilediği ve meydana gelen değişikliklerin uygulanan steroid preparatlarının metallothionein sentezleme yeteneklerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği görüşündeyiz.

Kadmiyumun akut toksisite çalışmalarında, kadmiyumun böbreklerde hasar oluşturması için kritik düzey $200 \mu\text{g/g}$ olarak bildirilmesine rağmen bir çok araştırmacı tarafından kadmiyum-metallathionein şeklindeki uygulamalardan sonra böbrek kadmiyum yoğunluğu $10 \mu\text{g/g}$ düzeyinde olduğunda böbreklerde hasar olduğu belirtilmektedir (9, 42, 46, 48, 50, 65, 84)

Kadmiyumun tek başına veya çeşitli bileşiklerle verilmesinden sonra vücuttaki organ ve dokulara dağılımı ile ilgili çeşitli araştırmalar

yapılmıştır. Liu ve ark. (40) farelere 15 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyumun periton içi yolla verilmesinden 24 saat sonra karaciğer, böbrek, dalak, üreme organları ve kas dokusundaki kadmiyum yoğunluğunu sırasıyla 15, 5, 1.5, 1.8 ve 0.8 $\mu\text{g/g}$ bulunduğunu bildirmektedirler.

Murakami ve Webb (51) ratlara deri altı yolla 1.12 mg/kg kadmiyum klorür verdikten 24 saat sonra karaciğer ve böbreklerdeki kadmiyum konsantrasyonlarını sırasıyla 10.7 ve 1.7 $\mu\text{g/g}$ olduğunu, 1.12 mg/kg kadmiyumla birlikte periton içi yolla 5 mmol/kg L-Cystein verilen ratların karaciğer ve böbrek kadmiyum konsantrasyonunu ise 5.3 ve 16.2 $\mu\text{g/g}$ olarak bildirmişlerdir.

Servi ve Kara (67) tavşanlara deri altı yolla 20 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür uyguladıktan 24 saat sonra karaciğer, böbrek ve kas dokusundaki kadmiyum düzeylerini sırasıyla 41.4 $\mu\text{g/g}$, 8.4 $\mu\text{g/g}$ ve 0.26 $\mu\text{g/g}$ olarak bulurken, kadmiyumla birlikte L-sistein, Metiyonin ve Sodyum tiyosülfat verildiğinde karaciğer kadmiyum düzeyi düşerken böbrek kadmiyum düzeyinin arttığını belirtmişlerdir.

Tablo 7, 9 ve şekil 13, 14, 18, 19 incelendiğinde 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek farelerin karaciğer, böbrek, kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeyleri kontrol grubunda sırasıyla 13.95, 6.50, 0.35, 1.37, 0.54 $\mu\text{g/g}$ ve 0.51 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunurken, 1.8 mg/kg kadmiyum klorür verilen dişi farelerde bu miktarlar sırasıyla 12.71, 6.25, 0.34, 1.04 $\mu\text{g/g}$ ve 0.55 $\mu\text{g/ml}$ olduğu görülmektedir.

Tablo 11, 13 ve şekil 23, 24, 28, 29 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilen erkek farelerin karaciğer, böbrek, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeyleri sırasıyla 30.73, 13.81, 0.71, 2.0, 0.69 $\mu\text{g/g}$ ve 0.95 $\mu\text{g/ml}$ olurken, 3.6 mg/kg kadmiyum klorür verilen dişi farelerin bu organ ve dokularındaki kadmiyum düzeylerinin sırasıyla 31.80, 12.86, 0.50, 1.95 $\mu\text{g/g}$ ve 0.80 $\mu\text{g/ml}$ olduğu görülmektedir.

Akut uygulamalardaki erkek ve dişi kontrol gruplarında karaciğer, böbrek, kas, dalak, kan ve testislerde belirlenen kadmiyum miktarlarının yukarıda adı geçen yazarların belirttikleri sonuçlara uygunluk gösterdiği, görülen farklılıkların muhtemelen doz, uygulama şekli ve hayvan farkından ileri geldiği görüşünderiz.

Kadmiyum ve steroidlerle ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır (28, 53, 57, 58, 71, 72, 73). Kadmiyum ve östrojenle ilgili yapılan araştırmalarda testislerde kadmiyumun hasar meydana getirdiği bölgenin özellikle östrojen biyosentezinin yapıldığı yer olduğu, 0.03mmol/kg kadmiyum klorür ve 100 µg östradiol benzoatın deri altı yolla 2-7 hafta süreyle uygulandığında kadmiyum hasarına karşı testislerin korunduğu bildirilmektedir (57).

Postmenapozal dönemde dişilik hormonlarının düzeyleri azalmaktadır. Gebelikte ise vücudun progesteron kontrolü altında olduğu, gebelikte ve postmenapozal dönemde fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin yanı sıra kadmiyumun vücuttaki metabolizmasının da değişebileceği belirtilmektedir (3, 8, 87). Özellikle uzakdoğu ülkelerinde görülen ve itai itai sendromu adı verilen hastalığında postmenopozal dönemdeki kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (33, 84, 85). Ovariectomi yapılan deney hayvanlarında da kadmiyumun neden olduğu toksik etkinin iki katına çıktığı belirtilmiştir (3, 4, 33, 61, 85).

Katsuta ve ark. (33) ovariectomi yapılmış ratlara 14 gün süre ile 3mg/kg kadmiyum klorür uygulamasından sonra karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeylerini 270 ve 121 µg/g olarak bulurken kontrollerde bu değerleri 270 ve 100µg/g olarak bildirirken serum ALT ve AST düzeyinin arttığını, BUN düzeyinin ise azaldığını bildirmektedirler.

Akut uygulamalarda 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte östrojen verilen gruplarda karaciğer kadmiyum düzeyleri 27. grupta 12.67 µg/g ($p<0.001$) değerine düşerken, 32. grupta 11.88 µg/g düzeyinde olmuştur.

Böbrek kadmiyum düzeyleri ise 32. grupta $5.03 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) düzeylerine düşerken 27. grupta kontrol grubuna göre istatistiksel yönden önemli bir değişiklik meydana gelmediği görülmektedir (Tablo 7, 9 ve Şekil 13, 14, 18, 19).

Serum ALT ve AST düzeyleri 1.8 mg/kg kadmiyumla birlikte östrojen uygulanan 27. grupta 63.3 IU/l ($p<0.001$) ve 45.8 IU/l ($p<0.001$), 32. grupta ise 64.8 IU/l ($p<0.001$) ve 46.3 IU/l ($p<0.001$) değerleriyle kontrol grubuna göre önemli artış olduğu, BUN seviyelerinde ise hiç uygulama yapılmayanlara göre azalma olmasına rağmen istatistiksel yönden önemli olmadığı görüldü (Tablo 9, 10 ve Şekil 15, 16, 17, 20, 21, 22).

Tablo 11, 13 ile Şekil 23, 24, 28, 29 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte östrojen verilen gruplarda karaciğer kadmiyum düzeyi 37. grupta $25.63 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) ve 42. grupta $26.45 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) düştüğü, böbrek kadmiyum düzeylerinin ise 37. grupta $7.80 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) ve 42. grupta $6.70 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) düzeyine indiği görülmektedir.

Tablo 12, 14 ve şekil 25, 26, 27, 30, 31, 32 incelendiğinde serum ALT ve AST düzeyleri 37. grupta 195.3 IU/l ($p<0.001$) ve 105.8 IU/l ($p<0.001$), 42. grupta ise 200.8 IU/l ($p<0.001$) ve 103.5 IU/l ($p<0.001$) olduğu, BUN seviyelerinin 37. grupta 18.3 mg/dl ($p<0.001$), 42. grupta 19.5 mg/dl ($p<0.001$) olduğu saptandı. Tablo 15 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte östrojen verilen erkek farelerden 5 (%25), dişi farelerden 3 (%15)'ünün uygulamadan 24 saat sonra öldüğü görülmektedir.

Östrojen uygulamasıyla elde edilen bu sonuçlar Parizek ve Zahor (57) ile Nishiyama ve ark. (53)'nün belirtmiş oldukları sonuçlara ters düşmektedir. Nishiyama erkek ratlarda östradiol ön tedavisinin çinko ve kadmiyumun birlikte verilmesiyle karaciğer ve böbrek kadmiyum ve çinko düzeyini artırdığını belirtmişlerdir. Tablo ve Şekiller incelendiğinde hem

erkek hemde dişi farelerde karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyinin düştüğü, bunun nedeninin ise uygulanan östrojenin karaciğerde metallothionein sentezine yol açıp ortamdaki mevcut kadmiyumun büyük bir kısmının kadmiyum-metallothionein kompleksi şeklinde böbreğe taşınmasıyla karaciğer kadmiyum düzeyinin azaldığı, böbrekte ise kadmiyum ve östrojenin glutathion tüketimini artırmalarına bağlı olarak böbrek tubullerinde meydana gelen hasardan dolayı kadmiyum-metallothionein kompleksinin yeterince absorbe edilememesinin bir sonucu olarakta böbrek kadmiyum düzeyinin azaldığı, 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte östrojen verilen gruplarda meydana gelen ölüm olaylarının ise serum ALT, AST ve BUN düzeyindeki değişikliklerden de anlaşıldığı üzere karaciğer hasarının bir sonucu olduğu kanaatindeyiz. Tablo ve şekiller incelendiğinde uygulama gruplarında serum ALT düzeyi hiç uygulama yapılmayanlara göre yaklaşık 5 kat, sadece kadmiyum uygulananlara göre ise yaklaşık 4 kat arttığı, serum AST düzeylerinde kontrollere göre 4 kat arttığı görülmektedir. Enzim düzeylerindeki bu yükselmeler karaciğer hücrelerinin harabiyetini göstermektedir.

Bracken ve Klaassen (6) steroid yapılı maddelerin metallothionein sentezi üzerine etkileri ile ilgili araştırmalarında, metallothionein sentezine en fazla deksametazonun yol açtığını, steroidlerden β -östradiol, progesteron, prednison ve prednizolon da sırasıyla deksametazonu takip ettiğini, 17-metilttestesteron ve aldesteron ise düşük düzeyde de olsa metallothionein sentezine neden olduğunu belirtmişlerdir.

Shiraishi ve ark. (71) erkek ratlara deri altı yolla 10 ve 20 μ mol/kg kadmiyum klorür ile progesteron uygulamasından sonra karaciğer kadmiyum konsantrasyonunun düştüğünü, ani ölüm olaylarının şekillendiğini, BUN seviyesinin düştüğünü, karaciğer metallothionein düzeyinin ise her iki dozda da azalırken böbrek metallothionein düzeyinin iki dozda da arttığını,

testiküler lezyonlara progesteronun etkisinin çok az yada etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

Wolkowosky-Tyl ve Preston (88) erkek farelerde kadmiyumun neden olduğu testis hasarına karşı progesteron tedavisinin etkili olduğunu ve nedenin de kadmiyum bağlayan protein (Cd bp-D) ile progesteron arasındaki ilişkiden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Shimada ve ark. (69) rat karaciğer hücrelerine in vitro şartlarda 1, 10 ve 100 μmol konsantrasyonunda progesteronla muamele ettikten 24 saat sonra 1,5, 10 ve 50 μmol kadmiyum klorür uygulamasıyla karaciğer metallothionein düzeyinin 16 kat artarken, tek başına progesteron verilmesiyle 2.4 kat ve tek başına kadmiyum verilmesiyle de 7 kat arttığını belirtmişlerdir.

1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte 100 mg/kg progesteron verilen gruplarda karaciğer kadmiyum konsantrasyonun 28. grupta 8.63 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 33. grupta ise 7.50 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeylerine düştüğü, böbrek kadmiyum konsantrasyonlarının ise 28. grupta 3.15 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 33. grupta ise 3.20 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeylerine indiği görülmektedir (Tablo 7, 9 ve Şekil 13, 14, 18, 19).

Tablo 8, 10 ve Şekil 15, 16, 17, 20, 21, 22'de 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve progesteron uygulanan grupların serum ALT, AST ve BUN düzeyleri görülmektedir. Tablo ve Şekiller incelendiğinde progesteron verilen 28. grupta ALT ve AST düzeylerinin 65.4 IU/l ($p<0.001$) ve 44.5 IU/l ($p<0.001$), 33. grupta 67.6 IU/l ($p<0.001$) ve 47.2 IU/l ($p<0.001$) düzeylerine yükseldiği, serum BUN seviyelerinin ise tüm gruplarda düşüş göstermesine karşılık istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmektedir.

3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte progesteron verilen grupların karaciğer kadmiyum düzeyi 38. grupta 20.76 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 43. grupta 17.60 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), böbrek düzeylerinin ise 38. grupta 8.59 $\mu\text{g/g}$

($P<0.001$), 43. grupta $7.75 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine düşerken progesteron uygulanan bu gruplardan sadece 38. grupta dalak kadmiyum düzeyi $0.94 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) indiği, diğer gruplardaki kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeylerinin kontrol grubuna yakın olduğu görülmektedir (Tablo 11, 13 ve Şekil 23, 24, 28, 29).

Tablo 12, 14 ve Şekil 25, 26, 27, 30, 31, 32'de 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve progesteron uygulanan farelerin serum ALT ve AST ve BUN düzeyleri görülmektedir. Tablo ve şekiller incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte progesteron verilen gruplarda ALT, AST düzeylerinin sırasıyla 38. grupta 204.4 IU/l ($P<0.001$) ve 106.8 IU/l ($P<0.001$) , 43. grupta ise 198.6 IU/l ($P<0.001$) ve 106.7 IU/l ($P<0.001$) düzeylerine yükseldiği, BUN seviyelerinin ise 28. grupta 17.4 mg/dl ($P<0.001$), 33. grupta 18.8 mg/dl ($P<0.001$) düzeylerine düştüğü görülmektedir. Tablo 15 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte progesteron verilen erkeklerde 7 (%35), dişilerde ise 4 (%20) adet ölüm meydana geldiği görülmektedir.

Elde edilen bu sonuçlar Wolkowosky-Tyl ve Preston (88), Shiraishi ve ark.(71) ve Shimada ve ark. (69)'nın sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Tablo ve şekiller incelendiğinde karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeylerinin azalmasına rağmen ölüm olaylarının meydana geldiği görülmektedir. Karaciğer kadmiyum düzeyinin azalması progesteron tarafından metallothionein sentezlenmesi sonucu oluşan kadmiyum-metallothionein kompleksinin karaciğeri kolayca terkedip böbreklere geleceği, kadmiyum ve progesteronun birlikte kullanılmasının bir sonucu olarak glutathion tüketiminin daha fazla olacağı, glutathionun tüketilmesi sonucunda ise membran bütünlüğünün bozulması sonucunda böbreklere gelen bu kompleksin böbrek tubullerinden yeterince absorbe edilememesi yada hücre içerisinde tutulamaması dolayısıyla böbrek kadmiyum düzeyinin

azaldığı görüşündeyiz. Karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyinin kontrol grubuna göre azalmasına rağmen 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte progesteron uygulanan erkek farelerde %35, dişi farelerde %20 oranında ölüm olaylarının meydana gelmesi, serum ALT, AST ve BUN düzeylerindeki değişikliklere dayanarak kadmiyumla birlikte progesteronun uygulamasının kadmiyumun neden olduğu karaciğer toksisitesinin artırmasının bir sonucu olduğu, serum ALT düzeylerindeki bu artışların kontrollere göre 5 kat olduğu ve bununda karaciğer hücrelerindeki yıkımlanmadan kaynaklandığı görüşündeyiz.

Daha önce yapılan çalışmalarda tek başına östrojen ve tek başına progesteronun kadmiyum toksisitesinde etkilerinin araştırılmış olmasına rağmen östrojen+ progesteronun birlikte verilmesinin kadmiyumun doku dağılımı ve toksisitesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı.

Tablo 7, 9 ile şekil 13, 14, 18, 19 incelendiğinde 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte östrojen+progesteron verilen grupların karaciğer kadmiyum düzeyinin 29. grupta $11.54 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine düştüğü, 34. grupta ise azalma olmasına rağmen kontrol düzeyine yakın olduğu, böbrek kadmiyum düzeylerinin 29. grupta $4.09 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) ve 34. grupta $5.39 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeylerine düştüğü görülmektedir. Dalak kadmiyum düzeyi 39. $0.89 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) değerine düşerken diğer gruplarda herhangi bir değişikliğin olmadığı görülmektedir.

Tablo 8, 10 ve Şekil 15, 16, 17, 20, 21, 22 incelendiğinde, 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte östrojen+ progesteron verilen grupların serum ALT, AST düzeyleri sırasıyla 29 grupta 63.8 IU/l ($P<0.001$) ve 46.4 IU/l ($P<0.001$) , 34. grupta 70.2 IU/l ($P<0.001$) ve 48.0 IU/l ($P<0.001$) değerlerine yükseldiği, serum BUN seviyelerinin tüm gruplarda kontrol gruplarına göre düşüş göstermesine karşılık istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmektedir.

Tablo 11, 13 ile şekil 23, 24, 28, 29 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte östrojen+progesteron verilen grupların karaciğer kadmiyum düzeyleri 39. grupta 26.13 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 44. grupta 24.82 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine düşerken, böbrek kadmiyum düzeyleri, 39. grupta 10.99 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 44. grupta 10.73 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeylerine düştüğü, dalak kadmiyum düzeyleri ise 39. grupta 1.60 $\mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeyine düşerken, diğer gruplarda kontrol değerine yakın olduğu görülmektedir.

Serum ALT ve AST düzeyleri incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte östrojen+ progesteron verilen gruplardan 39. grupta 213.8 IU/l ($P<0.001$) ve 113.7 IU/l ($P<0.001$), 44. grupta ise 210.2 IU/l ($p<0.001$) ve 109.1 IU/l ($P<0.001$) düzeylerine yükseldiği, BUN seviyelerinin ise kadmiyumla birlikte östrojen+progesteron verilen gruplardan 39. grupta 17.6 mg/dl ($P<0.001$), 44. grupta 19.0 mg/dl ($p<0.001$) seviyelerine düştüğü görüldü (Tablo12, 14 ve Şekil 25, 26, 27, 30, 31, 32). Tablo 15 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte östrojen+progesteron verilmesiyle 24 saat içinde erkek farelerde 6 (%30), dişi farelerde ise 3 (%15) adet hayvanın öldüğü görülmektedir.

Östrojen+progesteron verilmesiyle elde edilen sonuçlar östrojen ve progesteronun tek başına kullanılmasıyla elde edilen sonuçlara yakın olduğu, karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri ile serum ALT, AST ve BUN düzeylerinin tek başına östrojen ve tek başına progesteron verilen gruplar kadar değiştiği, yüksek doz kadmiyumla birlikte verildiğinde şekillenen ölüm oranları tek başına progesteron verilenlerden düşük, östrojen verilenlerden ise yüksek bulundu. Progesterona göre ölüm oranının azalmasının östrojen+progesteron kombinasyonundaki progesteronun dozunun düşük olmasından kaynaklanacağı görüşündeyiz. Karaciğer kadmiyum düzeylerinin azalmasının östrojen ve progesteronun

metallothionein sentezine yol açması ve artan metallothioneinin karaciğerdeki kadmiyumu, kadmiyum-metallothionein kompleksi şeklinde karaciğerden kolayca böbreğe taşıyacağı, böbrek kadmiyum düzeyinin azalmasının ise glutathion tüketiminin artmasının neticesi böbrekte meydana gelmiş olan bir harabiyetin sonucu şekillenebileceği kanaatindeyiz. Serum ALT, AST düzeyindeki artışlar ve serum BUN düzeyindeki azalmalardan da anlaşılabileceği üzere meydana gelen ölüm olaylarının karaciğer harabiyetinden kaynaklanabileceği görüşündeyiz.

Tablo 7, 9 ve Şekil 13, 14, 18, 19 incelendiğinde 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte prednizolon verilen hayvanların karaciğer kadmiyum düzeyleri 30. grupta $10.71 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 35. grupta $10.90 \mu\text{g/g}$ düzeyine düşerken, böbrek kadmiyum düzeylerinin 30. grupta $3.87 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 35. grupta $5.35 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) seviyelerine indiği, bu grupların kas, dalak, testis ve kan kadmiyum düzeylerinin kontrol seviyelerine yakın olduğu sadece 40. grupta dalak kadmiyum düzeyinin $0.98 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düştüğü görülmektedir.

1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte prednizolon verilen grupların serum ALT, AST ve BUN düzeyleri Tablo 8, 10 ve Şekil 15, 16, 17, 20, 21, 22'de görülmektedir. Tablo ve şekiller incelendiğinde 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte prednizolon verilen 30. grupta 56.2 IU/l ($P<0.001$) ve 38.5 IU/l ($P<0.001$), 35. grupta 60.3 IU/l ($P<0.001$) ve 43.4 IU/l ($p<0.001$) düzeylerine yükseldiği, serum BUN seviyelerinin ise tüm gruplarda düşüş göstermesine karşılık istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmektedir.

Tablo 11, 13 ve Şekil 23, 24, 28, 29 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte prednizolon verilen grupların karaciğer kadmiyum konsantrasyonu 40. grupta $27.7 \mu\text{g/g}$, 45. grupta $28.85 \mu\text{g/g}$, böbrek kadmiyum konsantrasyonunu ise 40. grupta $11.46 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$), 45. grupta $11.46 \mu\text{g/g}$ ($P<0.001$) düzeylerine indiği görülmektedir.

Tablo 12, 14 ve Şekil 25, 26, 27, 30, 31, 32 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ve prednisolon uygulanan farelerin serum ALT ve AST düzeylerinin 40. grupta 196.2 IU/l ($p<0.001$) ve 101.5 IU/l ($p<0.001$), 45. grupta ise 193.4 IU/l ($p<0.001$) ve 100.8 IU/l ($p<0.001$) değerlerine yükseldiği ve bu artışın kontrol gruplarına göre ALT düzeylerinde 4 kat, AST düzeylerinde ise 3 kat olduğu, serum BUN seviyelerinin ise 40. grupta 18.5 mg/dl ($p<0.001$), 45. grupta 20.2 mg/dl ($p<0.001$) düzeylerine düştüğü görülmektedir. Bu değerlerin yanısıra 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte prednisolon verilen erkek farelerde 3 (%15), dişi farelerde ise 3 (%15) adet ölüm saptandı (Tablo 15).

Akut kadmiyum uygulamalarından elde edilen bu sonuçlar östrojen ve progesteron ile elde edilen sonuçlara benzerlik göstermektedir. Fakat karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeylerindeki azalmalar onlar kadar olmamıştır. Yine serum ALT, AST ve BUN düzeyleri değişmesine karşılık östrojen ve progesteron verilen gruplarındaki kadar yüksek bulunmamıştır. 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte prednisolon verilen erkek ve dişilerde şekillenen ölüm oranları östrojen, progesteron ve östrojen+progesteron uygulanan gruplardan daha azdır. Bracken ve Klaassen (6) metallothionein sentezi ile ilgili araştırmalarında, steroid yapılı maddelerin metallothionein sentezleme oranlarına göre β - östradiol, progesteron, prednisolon ve 17-metilttestosteron şeklinde sıralamışlardır. Elde ettiğimiz bu sonuçların adı geçen araştırmacıların bildirdiği sonuçlara uygun olduğu görülmektedir. Karaciğer kadmiyum düzeyinin azalmasının prednisolon uygulamasıyla sentezlenen metallothioneine kadmiyumun bağlanarak karaciğeri terketmesinden dolayı, böbrek kadmiyum düzeyinin ise böbrekte glutathion tüketimi sonucu hücre membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak şekillenen hasar nedeniyle kadmiyumun yeterince absorbe olamaması yada hücre içi organellere bağlanamaması sonucu oluşabileceği kanaatindeyiz.

Serum ALT, AST düzeyindeki artışlar ve BUN düzeyindeki azalmalar karaciğer hasarının bir göstergesi olup şekillenen ölümlerin karaciğer yetmezliği nedeniyle oluşabileceği görüşündeyiz.

Kadmiyumun meydana getirdiği testis hasarı ile ilgili araştırmalarda (57), testosteron propionate ve stilbestrol uygulamasının kadmiyumun oluşturduğu testis hasarına karşı etkisiz kaldığı bildirilmiştir.

Shimada ve ark. (70) duyarlı C3H ve rezistan C57 farelere 5 mg/kg testosteronu deri altı uygulamasını takiben duyarlı C3H farelerine 20 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür ve rezistan C57 farelerinede 45 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür uygulamasıyla sadece kadmiyum klorür verilenlerde %44-50 oranlarında ölüm meydana geldiğini, testosteron ön tedavisinin bu ölümler üzerine etkisiz kaldığını, ancak rezistan farelerde kadmiyumun neden olduğu karaciğer hasarının artmasının önlendiğini, C57 farelerinde metallothionein sentezi artarken, C3H farelerinde değişmediğini belirtmektedirler.

Waalkes ve ark. (83) 10 haftalık ratlara normal sirkülasyondaki düzeylerde testosteron implante edip 5 hafta süreyle haftada 1 kez deri altı yolla 20 $\mu\text{mol/kg}$ kadmiyum klorür enjeksiyonuyla 10. haftanın sonunda sadece kadmiyum verilip testosteron implantasyonu yapılmayan ratların testosteron seviyelerinin %80 oranında azaldığını buna karşın testosteron implantasyonu yapılanlarda bu kaybın telafi edildiğini ve kontrol gruplarında şekillenen testis ağırlık artışı gerilemesinin engellendiğini belirtmektedirler.

Tablo 7, 9 ve Şekil 13, 14, 18, 19 incelendiğinde 1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte testosteron verilen grupların karaciğer kadmiyum düzeyleri 31. grupta 12.81 $\mu\text{g/g}$ düzeyine inerken, 36. grupta 13.05 $\mu\text{g/g}$ olduğu, böbrek kadmiyum düzeylerinin 31.grupta 7.71 $\mu\text{g/g}$

($p<0.001$) düzeyine çıktığı, 36. grupta ise $5.80 \mu\text{g/g}$ değerine indiği görülmektedir.

Tablo 8, 10 ve Şekil 15, 16, 17, 20, 21, 22'de 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ve testosteron verilen grupların serum ALT, AST ve BUN düzeyleri görülmektedir. Tablo ve şekiller incelendiğinde 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte testosteron verilen 31. grupta 55.3 IU/l ($p<0.001$) ve 36.2 IU/l ($p<0.001$), 36. grupta 59.7 IU/l ($p<0.001$) ve 40.7 IU/l ($p<0.001$) değerlerine yükseldiği, serum BUN seviyelerinin ise tüm gruplarda düşüş göstermesine karşılık istatistiksel açıdan önemli olmadığı görülmektedir.

Tablo 11, 13 ve Şekil 23, 24, 28, 29 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte testosteron verilen gruplarda karaciğer kadmiyum konsantrasyonu, 41. grupta $27.66 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$), 46. grupta $30.18 \mu\text{g/g}$ düzeylerine düşerken, böbrek kadmiyum konsantrasyonları 41. grupta $11.79 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) ve 46. grupta $10.60 \mu\text{g/g}$ ($p<0.001$) düzeyine indiği görülmektedir.

Tablo 10, 12 ve Şekil 25, 26, 27, 30, 31, 32 incelendiğinde 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte testosteron verilen gruplardan 41. grupta ALT ve AST düzeylerinin 185.3 IU/l ($P<0.001$) ve 98.6 IU/l ($P<0.001$), 36. grupta ise 195.5 IU/l ($P<0.001$) ve 97.6 IU/l ($P<0.001$) seviyelerine yükseldiği, ALT düzeyinin kontrol grubuna göre yaklaşık 4 kat, AST düzeyinin ise 3 kat arttığı görülmektedir. BUN seviyelerinin ise 41. grupta 19.0 mg/dl ($P<0.001$), 46. grupta 20.7 mg/dl ($P<0.001$) düzeylerine düştüğü görülmektedir. Tablo 15 incelendiğinde ise 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte testosteron verilen erkek farelerden 1 (%5), dişi farelerden 2 (%10)'sinde ölüm meydana geldiği görülmektedir.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar testosteron uygulamasının kadmiyumun doku dağılımı ve toksisitesini değiştirdiğini göstermektedir. Testosteron uygulamasıyla karaciğer ve böbrek kadmiyum düzeyleri azalmıştır.

Karaciğer kadmiyum düzeyinin azalmasının uygulanan testosteronun metallathionein sentezlemesine bağlı olabileceği, böbrek kadmiyum düzeyinin ise böbrek hücrelerinde kadmiyum testosteron kombinasyonunun hasar oluşturmaya bağlı olarak kadmiyumun yeterince absorbe olmaması yada hücre içinde tutunamamasının sonucu şekillendiği kanaatindeyiz. Ancak karaciğer ve böbrekteki kadmiyum düzeylerinde meydana gelen bu azalmalar östrojen, progesteron ve östrojen+progesteron ile meydana gelen azalmalardan daha azdır. Bunun nedeninin testosteronun metallothionein sentezleme gücünün diğer steroidler kadar olmamasından kaynaklanacağı görüşündeyiz. Bu sonuçlarda Bracken ve Klaassen (6), Shimada ve ark.(70), Waalkes ve ark. (83) ile Parizek ve Zahor (57)'un sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Ölüm olaylarının 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte testosteron verilmesiyle karaciğerde meydana gelen bir hasar sonu şekillendiği ancak serum ALT, AST ve BUN düzeylerindeki değişikliklerin diğer gruplardan daha az olmasından dolayı testosteronun meydana getirdiği karaciğer harabiyetinin diğer steroidler kadar olmadığı ve bununda gerek erkeklerde ve gerekse dişilerdeki ölüm oranlarına yansıdığı kanaatindeyiz.

Kronik uygulama yapıldıktan sonra steroid preparatları uygulanan gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde erkek farelerde karaciğer kadmiyum düzeyi 3, 5, 6 ve 7. gruplarda birbirine yakın iken progesteron uygulanan 4. grupta yükselerek diğer gruplara göre belirgin bir farklılığın olduğu görülmektedir. Böbrek kadmiyum düzeyleri kıyaslandığında 3, 4, 5 ve 6. gruplarda birbirlerine yakın oranda sonuçlar alınırken testosteron uygulanan 7. grupta belirgin bir azalma olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Kronik kadmiyum uygulamasından sonra steroid preparatları verilen dişi hayvanlarda uygulama grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde karaciğer kadmiyum düzeyleri 8, 9, 10 ve 12. gruplarda birbirlerine göre farklılık olmazken prednisolon uygulanan 11. grupta karaciğer kadmiyum

düzeyindeki azalma diğer gruplara göre daha az olmuştur ve istatksel yönden farklılık göstermektedir (Tablo 3).

Kronik kadmiyum verilmesini takiben erkek ve dişi farelerde görülen bu farklılıkların uygulanan steroidlerin metallothionein sentezleme yeteneğinden ve bireysel farklılıklardan kaynaklanabileceği görüşündeyiz.

Tablo 2, 4 ve Şekil 5, 6, 7, 10 11, 12'de görüldüğü gibi kronik kadmiyum uygulamasından sonra steroid preparatları uygulanan hem erkek hem de dişi farelerde serum ALT, AST ve BUN düzeyleri açısından gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı, bu sonuçların uygulanan steroid preparatlarının karaciğerdeki etkilerinin farklı olmadığı sonucuna varıldı.

1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatları verilen erkek farelerde uygulama grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde; karaciğer kadmiyum düzeyleri bakımından 27, 29 ve 31. gruplarda farklılık olmaz iken progesteron uygulanan 28. grupta ve prednizolon uygulanan 30. gruplarda daha fazla azalma meydana gelerek diğer gruplara göre önemli derecede farklılık olduğu görüldü. Böbrek kadmiyum konsantrasyonları ise östrojen ve testosteron uygulanan gruplara birbirine yakın düzeyde iken progesteron, östrojen+progesteron ve prednisolon uygulanan gruplarda meydana gelen azalmaların östrojen ve testosteron verilenlere göre önemli derecede farklı olduğu belirlendi. Uygulama grupları arasında serum ALT, AST ve BUN düzeyleri değerlendirildiğinde sadece steroid verilen gruplar arasında farklılık gözlenmezken, kadmiyumla birlikte steroid verilen gruplarda ALT ve AST düzeylerinin diğer gruplara göre oldukça yüksek oranda arttığı, en fazla artışın ise östrojen, progesteron ve östrojen+progesteron uygulanan gruplarda olduğu, BUN düzeyi değerlendirildiğinde prednisolon ve testosteron uygulanan gruplarda meydana gelen azalmaların diğer gruplara göre daha az olduğu görülmektedir (Tablo 7, 8, ve Şekil 13, 14, 15, 16, 17). Bu sonuçlar,

farelerde prednizolonun metallathionein sentezini fazla artırması sonucu karaciğer kadmiyum düzeyinin azaldığını göstermektedir.

1.8 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid uygulanan dişi farelerde gruplar arasında değerlendirme yapıldığında karaciğer kadmiyum düzeyi östrojen + progesteron verilen 33. grupta azalmanın en fazla olduğu ve diğer gruplara göre istatistiksel yönden önemli olduğu, 32. ve 35. gruplarda birbirlerine yakın sonuçlar alınırken 34 ve 36. gruplarda diğer gruplara göre artış olduğu görülmektedir. Börek kadmiyum düzeyleri kıyaslandığında östrojen+progesteron verilen 33. gruptaki azalmanın diğer gruplardan oldukça farklı olduğu, 32, 34, 35 ve 36. gruplarda ise birbirlerine yakın oranda azalmalar meydana geldiği görülmektedir (Tablo 9 ve Şekil 18, 19). Gruplardaki bu farklılıkların verilen steroidlerin metallothionein sentezleme yeteneğindeki farklılık ve glutathion tüketimine bağlı olabileceği görüşündeyiz.

Serum ALT ve AST düzeyleri östrojen, progesteron ve östrojen+progesteron verilen gruplardaki artışın prednisolon ve testosteron verilenlerden daha fazla olduğu, BUN düzeylerinin ise prednisolon ve testosteron verilen gruplarda diğerlerine göre daha az azaldığı görülmektedir (Tablo 10 ve Şekil 20, 21, 22).

Bu sonuçlara görede 1.8 mg/kg kadmiyum klorürün ve steroidlerin erkek ve dişi farelerde kadmiyumun ve steroidlerin tek başına kullanılmalarında karaciğerde fazla hasar oluşmazken, kadmiyumla birlikte steroidler kullanıldığında daha fazla hasar şekillendiği steroidler içerisinde de en fazla östrojen, progesteron ve östrojen+progesteronun etkili olduğu görşündeyiz.

3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroid preparatları verilen erkek farelerde uygulama grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde; karaciğer kadmiyum konsantrasyonu 37, 39, 40 ve 41. gruplarda

birbirlerine yakın oranda azalma gösterirken progesteron verilen 38. grupta diğer gruplardan daha fazla azalmanın olduğu ve istatistiksel yönden önemli olduğu görülmektedir. Böbrek kadmiyum düzeyleri kıyaslandığında 39, 40 ve 41. gruplarda meydana gelen azalmalar birbirlerine yakın olurken östrojen verilen 37. grupta ve progesteron verilen 38. grupta diğer gruplara göre daha fazla azalmanın olduğu ve istatistiksel yönden önemli olduğu görülmektedir (Tablo 11 ve Şekil 23, 24). Gruplar arasında görünen bu farklılıkların verilen steroid maddelerin metallothionein sentezleme gücünden kaynaklanacağı, karaciğer kadmiyum düzeyinin şekillenen kadmiyum-metallothionein kompleksinin karaciğeri kolayca terk edip böbreğe gelmesi nedeniyle azaldığı, böbrek kadmiyum düzeyinin ise kadmiyumla birlikte steroid verilmesiyle, verilen steroid preparatına göre değişen hasardan dolayı böbrek hücrelerinde kadmiyumun tutulamaması sonucu azaldığı kanaatindeyiz. Bu gruplarda serum ALT, AST ve BUN düzeyleri kıyaslandığında ise 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte steroid verilen gruplarda tek başına kadmiyum ve tek başına steroid verilenlerden önemli derecede farklı olduğu, ALT ve AST düzeyleri artarken BUN seviyelerinin azaldığı, 40 ve 41. gruplardaki ALT ve AST artışının 37, 38 ve 39. gruplardan daha az olduğu da görülmektedir (Tablo 12 ve Şekil 25, 26, 27). Sonuçta kadmiyumla birlikte kullanılan steroidlerden östrojen, progesteron ve östrojen+progesteronun daha fazla karaciğer hasarına yol açtığı ve bunun da ölüm oranlarına yansıdığı belirlendi.

3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte steroid preparatları verilen dişi farelerde uygulama grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde karaciğer kadmiyum düzeyi östrojen verilen 42. grupta, progesteron verilen 43. grupta ve östrojen+ progesteron verilen 44. gruptaki azalmaların 45 ve 46. gruplara göre daha fazla olduğu, böbrek kadmiyum düzeyleri incelendiğinde ise 42 ve 43. gruplarda meydana gelen azalmanın diğer

gruplardan daha fazla olduğu ve istatistiksel yönden önemli olduğu görülmektedir. Bu gruplarda kas, dalak ve kan kadmiyum düzeyleri açısından önemli bir farkın olmadığıda görülmektedir (Tablo 13 ve Şekil 28, 29). Gruplar arasındaki bu farkların verilen steroid preparatlarının metallathionein sentezleme gücüne ve glutathion tüketimine bağlı olarak karaciğer ve böbrekte meydana getirdikleri hasarlara bağlı olabileceği kanatindeyiz.

3.6 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte steroid preparatları verilen dişi farelerde serum ALT, AST ve BUN düzeyleri ise sadece kadmiyum ve sadece steroid verilen gruplardan önemli derecede farklı olduğu, serum ALT ve AST düzeylerindeki artış prednisolon verilen 45. grupta ve testoteron verilen 46. grupta diğerlerine göre daha az olduğu görülmektedir (Tablo 14 ve Şekil 30, 31, 32). Kadmiyumla birlikte prednizolon ve testosteron uygulamasının meydana getirdiği karaciğer harabiyetinin kadmiyumla birlikte östrojen, progesteron ve östrojen+progesteronun oluşturduğu hasardan daha az olduğu, nitekim Tablo 15 incelendiğinde meydana gelen ölüm olaylarının da bunu doğruladığı görülmektedir.

Suzuki ve ark. (74) ratlara 4 mmol/kg buthionine sulfoksim uygulamasıyla karaciğer glutathion depoları tüketildiğini ve bunu takiben 3 mg/kg kadmiyum deri altı yolla verilmesiyle de kadmiyumun akümüülasyonu azalırken böbrek tubuler hasarının arttığını bildirmektedirler. Akut uygulamalarda 1.8 ve 3.6 mg/kg kadmiyum klorürle birlikte steroidler kullanıldığında karaciğer kadmiyum düzeyinin düştüğü, bu miktar azalmasının nedenin verilen steroid yapılı maddelerin Bracken ve Klaassen (6)'nin belirtmiş olduğu gibi karaciğerde metallathionein sentezine yol açtığı ve karaciğerden böbreğe taşınmasını artırdığı görüşündeyiz. Normal durumlarda karaciğerde kadmiyum düzeyi azalırken, böbrek kadmiyum düzeylerinin artması beklenebilir. Tablo ve Şekiller incelendiğinde böbrek

kadmiyum düzeylerinin azaldığı görülmektedir. Bunun nedeninde kadmiyum ve steroidlerin birlikte kullanılmasıyla glutathion depolarının tüketildiği ve bu tüketime bağlı olarak membran proteinleri ve diğer hücre komponentlerinin yapısının bozulduğu ve sonuçta böbrek hücrelerinin bütünlüğünün bozulmasıyla kadmiyumun böbrek hücrelerinde yeterince absorbe olamadığı ya da hücre içine girmiş olan kadmiyumun hücre içi organellerine bağlanamamasının bir sonucu olduğu görüşündeyiz.

Tablo ve şekiller incelendiğinde serum AST, ALT ve BUN seviyeleri kronik uygulamalarda kadmiyumla birlikte steroid preparatları uygulanan gruplarda kontrol değerlerine göre kısmi bir artış olduğu ancak bu artışların önemli olmadığı görülmektedir. Akut uygulamalardan 1.8 mg/kg kadmiyumla birlikte steroid preparatları uygulanan gruplarda ALT ve AST düzeylerinin kontrol gruplarına göre arttığı ve istatistiksel yönden önemli olduğu, ölüm olaylarının meydana geldiği 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte steroid preparatları verilen gruplarda ise serum ALT ve AST düzeylerinin kontrollere ve 1.8 mg/kg kadmiyum verilenlere göre oldukça fazla miktarda olduğu görülmektedir. BUN düzeyi ise hem 1.8 mg/kg hem de 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte steroid preparatları uygulanan gruplarda kontrol gruplarına göre kısmi düşüşler göstermiştir. Ancak 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte steroidlerin verildiği erkek ve dişi farelerde bu azalmalar önemli olmuştur. Serum ALT ve AST düzeyindeki artış ile BUN düzeyindeki azalmanın karaciğer yetmezliğinin bir sonucu olarak şekillendiği ve karaciğer yetmezliğinin bir sonucu olarakta ölümlerin meydana geldiği kanatındeyiz.

Sonuç olarak; ağır metallere karşı direnç oluşması ve toksisitenin azaltılmasında önemli rolü bulunan metallothionein adlı proteinin sentezinin artırılmasının aynı metallere karşı toksisiteyi değiştireceği ve akut ve kronik kadmiyum alımında östrojen, progesteron, östrojen+progesteron,

prednisolon ve testosteron uygulamasının kadmiyumun toksikokinetiğini ve toksisitesini değiştirdiği, özellikle bu maddelerin yüksek doz kadmiyum klorürle birlikte uygulandıklarında karaciğer harabiyetini aşırı derecede artırmalarına bağlı olarak değişik oranlarda ölümler meydana getirdiği, kadmiyumla birlikte kullanılan bu steroid preparatlarının karaciğer harabiyetini artırmalarından dolayı akut ve kronik kadmiyum zehirlenmelerinde kullanılmasının uygun olmayacağı, östrojen yokluğunda yada gebelik gibi vücudun progesteron kontrolü altında olduğu durumlarda da kadmiyum doku dağılımının değişeceği ve toksisitesinin artacağı kanaatindeyiz.



6. ÖZET

Bu çalışma farelerde akut ve kronik kadmiyum toksisitesinde steroid yapılı maddelerin etkisinin araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmada 420 erkek ve 420 dişi olmak üzere toplam 840 adet beyaz fare kullanıldı. Farelere hem akut, hemde kronik kadmiyum uygulamasından sonra deri altı yolla 5 mg/kg östrojen, 100 mg/kg progesteron, 2.5 mg/kg östrojen +50 mg/kg progesteron, 10 mg/kg prednisolon ve 10 mg/kg testosteron uygulandı. Kronik uygulamalarda erkek ve dişi farelere 3 ay boyunca içme suları ile 1 mg/kg/gün dozunda kadmiyum klorür verildi. 3. ayın sonunda ise steroid preparatları uygulanarak 24 saat sonra hayvanlar kesildi ve doku kadmiyum düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrofotometri, Serum Alanin Amino Transferaz (ALT), Aspartat Amino Transferaz (AST) ve Kan Üre Nitrojeni (BUN) düzeyleri de Oto Analizör yardımıyla belirlendi. Erkek farelerde kronik olarak kadmiyum verilmesinden sonra progesteron verilen grupta karaciğer kadmiyum düzeyi yükselirken testosteron verilen grupta azaldığı, böbrek kadmiyum düzeyi ise prednisolon verilen grupta yükselirken testosteron verilen grupta azaldığı, diğer gruplarda kontrol düzeylerinde olduğu tesbit edildi. Serum ALT, AST ve BUN düzeylerinin kontrole yakın olduğu belirlendi. Dişi farelerde kronik kadmiyum uygulamasından sonra östrojen, progesteron, östrojen+progesteron ve testosteron verilen gruplarda karaciğer kadmiyum konsantrasyonunda azalmalar olurken östrojen+progesteron verilen grupta böbrek kadmiyum düzeyinin azaldığı saptandı. Serum ALT, AST ve BUN düzeylerinin ise değişmediği gözlemlendi. Kronik uygulama yapılan erkek ve dişi farelerde ağırlık artışlarında azalma, eritrosit çaplarında küçülme ve hematokrit değerinde azalma tesbit edildi.

Akut uygulamalarda kadmiyum klorürün 1.8 mg/kg ve 3.6 mg/kg olmak üzere iki ayrı dozu deri altı yolla uygulandı.

1.8 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte steroid preparatları uygulanan erkek farelerde östrojen, progesteron, östrojen+ progesteron, prednisolon verilen gruplarda karaciğer kadmiyum düzeyi azalırken, progesteron, östrojen+ progesteron, prednisolon verilen gruplarda böbrek kadmiyum düzeyinin azaldığı, 1.8 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte steroid preparatları uygulanan dişi farelerde progesteron, prednisolon verilenlerde karaciğer kadmiyum düzeyinin azaldığı, östrojen, progesteron, prednisolon verilenlerde böbrek kadmiyum düzeyinin azaldığı belirlendi. Diğer gruplarda önemli bir değişiklik bulunmadı.

3.6 mg/kg kadmiyum klorür ile steroid verilen tüm erkek fare gruplarında karaciğer ve böbrek kadmiyum konsantrasyonunda azalmalar görüldü. Ayrıca %5-35 arasında değişen ölümler tesbit edildi. 3.6 mg/kg kadmiyum klorür ile birlikte östrojen, progesteron, östrojen+ progesteron, prednisolon verilen dişi farelerin karaciğer kadmiyum düzeyi azalırken, östrojen, progesteron, östrojen + progesteron, prednisolon ve testosteron verilenlerde böbrek düzeyleri azaldığı, dişi farelerde %10-20 arasında değişen oranlarda ölümler saptandı.

Hem erkek hemde dişi farelerde 1.8 mg/kg ve 3.6 mg/kg kadmiyumla birlikte steroidlerin verildiği gruplarda serum ALT ve AST düzeyleri kontrole göre oldukça artarken, BUN düzeylerinde azalmalar tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak erkek ve dişi farelerde akut ve kronik kadmiyum uygulamalarında steroid preparatlarının uygulanmasının kadmiyumun toksisitesini ve doku dağılımını değiştirdiği, gerek karaciğer gerek böbrek kadmiyum düzeylerinin azalması ile birlikte karaciğer hasarının arttığı ve özellikle yüksek dozlardaki kadmiyumla birlikte steroidler uygulandığında ölümlerin şekillendiği, kadmiyum toksisitesi üzerine vücudun hormonal durumunun önemli olduğu saptandı.

7.SUMMARY

The aim of this study was to investigate the effects of steroid agents in cadmium-induced acute and chronic toxicity in mice. A total of 840 animals (420 male and 420 female) were used in this study. Following acute and chronic cadmium-induced toxicity, 5 mg/kg oestrogen, 100 mg/kg progesterone, 10 mg/kg prednizolon, 10 mg/kg testosterone and 2.5 mg/kg oestrogen plus 50 mg/kg progesterone were subcutaneously (s.c.) administered or co-administered to the mice. In the choronic applications, both male and female animals were given cadmium chlorur (1 mg/kg) by adding the drinking water daily for three months. After these three mounth period, the animals were s.c. injected with the steroid agents and then decapitated 24 h later. Tissue cadmium concentrations were determined by using Atomic Absobrtion Spectrophotometry (AAS), serum alanin amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST) and blood urea nitrogen (BUN) values were determined by using Auto Analyzator. Following chronic cadmium toxicity, liver cadmium levels were increased in the progesterone group but decreased in the terstosterone-treated male mice. Kidney cadmium concentrations were raised in the prednizolon-treated group but decreased in testosterone-received male animals, however, no changes were observed in the other steroid-treated groups. Serum ALT, AST and BUN levels were found to be similar to those seen in the controls. Following chronic cadmium toxicity in the female mice, liver cadmium concentrations were decreased in the oestrogen, progesterone, oestrogen+progesterone and testosterone-injected groups. Its levels in the kidney were also reduced in the oestrogen+progesterone-treated mice. There was no significant changes in the serum concentrations of ALT, AST

and BUN. Decreased body weight, reduced haematocrit and shrunk erythrocytes were seen in the chronically cadmium administered animals of both sex.

Acute cadmium toxicity was induced by s.c. injection of 1.8 and 3.6 mg/kg of cadmium chloride.

Liver cadmium levels of male mice were found to be decreased when 1.8 mg/kg cadmium was applied with oestrogen, progesterone, prednisolone and oestrogen plus progesterone. Kidney cadmium levels of male animals were also reduced after receiving progesterone, prednisolone and oestrogen plus progesterone with 1.8 mg/kg cadmium chloride. In female mice, both liver and kidney cadmium levels were reduced after oestrogen, progesterone and prednisolone administration with 1.8 mg/kg cadmium chloride. No significant changes were observed in the other treatment groups.

Both liver and kidney cadmium concentrations were decreased in all the male mice treated with 3.6 mg/kg cadmium chloride and several steroid agents. In addition, there was 5-35% mortality in these groups. In the female animals receiving 3.6 mg/kg of cadmium chloride with oestrogen, progesterone, oestrogen+progesterone, prednisolone and testosterone, kidney and liver cadmium levels were reduced. There was also 10-20% mortality in the female mice.

In both male and female mice receiving 1.8 and 3.6 mg/kg cadmium together with the steroid agents, serum ALT, AST levels were found to be increased whereas BUN levels decreased in comparison to the control group values.

In conclusion, in both male and female mice application of steroid agents altered the cadmium-induced toxicity and tissue disturb. Although liver and kidney cadmium levels were reduced following administration of

the steroids, damages were observed in the liver. When high doses of cadmium were applied together with the steroid agents, mortality occurred. Thus, it is suggested that hormonal status of the animals may have determining effects on cadmium-induced toxicity.



8. KAYNAKLAR

1. Bernard, A. and Lauwerys, R. (1984). Cadmium in Human Population. *Experientia*, 40, 143-152.
2. Beyersman, D. and Hechtenberg, S. (1997). Cadmium, Gene Regulation, and Cellular Signalling in Mammalian Cells. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 144, 247-261.
3. Bhattacharyya, M.H., Sellers, D.D. and Peterson, D.P. (1986). Postlactational Changes in Cadmium Retention in Mice Orally Exposed to Cadmium During Pregnancy and Lactation. *Environ.Res.*, 40, 145-154.
4. Bhattacharyya, M.H., Whelton, B.D. Stern, P.H. and Peterson, D.P. (1988). Cadmium Accelerates Bone Loss in Ovariectomized Mice and Fetal Limb Bones in Culture. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA.*, 85, 8761-8765.
5. Blumenthal, S., Lewand, D., Krezoski, S.K. and Petering, D.H. (1996) Comparative Effects of Cd²⁺ and Cd-Metallothionein on Cultured Kidney Tubule Cells. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 136, 220-228.
6. Bracken, W.M. and Klaassen, C.D.(1987). Induction of Metallothionein by Steroids in Primary Hepatocyte Cultures. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 87, 381-388.
7. Buchet, J.P., Lauwerys, R., Vandevworde, A. and Pycke, J.M. (1983). Oral Daily Intake of Cadmium, Mercury, Calcium, Zinc and Arsenic in Belgium: A Duplicate Metal Study. *Fd.Chem.Toxicol.*, 21, 19-24.
8. Chan, H.M. and Cherian, M.G. (1993). Mobilization of Hepatic Cadmium in Pregnant Rats. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 120, 308-314.
9. Chellman, G.J., Shaikh, Z.A., Baggs, R.B. and Diamond, G.L. (1985). Resistance to Cadmium-Induced Necrosis in Testes of Inbred Mice: Possible Role of A Metallothionein-like Cadmium-Binding Protein. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 79, 511-523.

10. Cherian, M.G. (1980). Biliary Excretion of Cadmium in Rat. III. Effects of Chelating Agents and Change in Intracellular Thiol Content on Biliary Transport and Tissue Distribution of Cadmium. *J.Toxicol. Environ.Health.*, 6, 379-391.
11. Cherian, M.G. and Goyer, R.A., (1978). Metallothioneins and Their Role in the Metabolism and Toxicity of Metals. *Life Sci.*, 23, 1-10.
12. Cherian, M.G. and Shaikh, Z.A. (1975) Metabolism of Intravenously Injected Cadmium-Binding Protein. *Biochem.Biophysical.Res.Comm.*, 65(3), 863-869.
13. Cherian, M.G., Nouttaniemi, I.N. and Nordberg, M. (1983). Comparison of Tissue Distribution of Cadmium in Mice Intravenously Injected with Metallothionein and a Polymer of Metallothionein. *Toxicology*, 26, 161-171.
14. Colby, H.D., Pope, M.R., Johnson, P.B. and Sherry, J.H. (1987). Effects of Cadmium In Vitro on Microsomal Steroid Metabolism in the Inner and Outer Zones of the Guinea Pig Adrenal Cortex. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 113, 274-283.
15. Correia, M.A. and Becker, C.E. (1989). Chelators & Heavy Metal Intoxication. p. 743-750. Ed. B.G.,Katzung. "Basic and Clinical Pharmacology" 4th ed., Prentice-Hall International inc. U.S.A.
16. Dohi, Y., Suquimoto, K., Yoshikawa, T., Ohgushi, H., Katsuda, T., Tabata, S. and Moriyama, T. (1993). Effect of Cadmium on Osteogenesis Within Diffusion Chambers by Bone Marrow Cells: Biochemical Evidence of Decreased Bone Formation Capacity. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 120, 274-280.
17. Dudley, R.E., Gammal, L.M. and Klaassen, C.D. (1985). Cadmium-Induced Hepatic and Renal Injury in Chronically Exposed Rats: Likely Role of Cadmium-Metallothionein in Nephrotoxicity. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 77, 414-426.

- 18.** Elinder, C.G., Kjellström, T., Lind, B., Linnman, L., Piscator, M. and Sundstedt, K. (1983). Cadmium Exposure from Smoking Cigarettes: Variations with Time and Country Where Purchased. *Environ.Res.*, 32, 220-227.
- 19.** Endo, T. and Shaikh, Z.A. (1983). Cadmium Uptake by Primary Cultures of Rat Renal Cortical Epithelial Cells: Influence of Cell Density and Other Metal Ions. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 121, 203-209.
- 20.** Foulkes, E.C. (1978). Renal Tubular Transport of Cadmium-Metallothionein. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 45, 505-512.
- 21.** Foulkes, E.C. (1990). Transport of Heavy Metals by the Kidney. *Toxicol.Letters.* 53, 29-31.
- 22.** Foulkes, E.C. and McMullen, D.M. (1987). Kinetics of Transepithelial Movement of Heavy Metals in Rat Jejunum. *Am.J.Physiol.*, 253 (16), G 134-138.
- 23.** Friberg, L. and Vahter, M. (1983). Assessment of Exposure to Lead and Cadmium Through Biological Monitoring: Results of a UNEP/WHO Global Study. *Environ.Res.*, 30, 95-128.
- 24.** Friedman, P.A. and Gesek, F.A., (1994). Cadmium Uptake by Kidney Distal Convulated Tubule Cells. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 128, 257-263.
- 25.** Furst, A. (1987) Relationships of Toxicological Effects to Chemical Forms of Inorganic Compounds. Brown, S.S. and Kodama, Y. *Toxicology of Metals; Clinical and Experimental Research*, Ellis Horward Limited, England, pp. 19-32.
- 26.** Georing, P.L., Tandon, S.K. and Klaassen, C.D. (1985). Induction of Hepatic Metallothionein in Mouse Liver Following Administration of Chelating Agents. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 80, 467-472.

- 27. Gouveia, M.A.(1988). The Testes in Cadmium Intoxication: Morphological and Vascular Aspects. *Andrologia*, 20(3), 25-31.**
- 28. Gun, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1965). Protective Effect of Estrogen Against Cadmium-Induced Vacular Damage to the Testis Caused by Cadmium. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 119, 901-905.**
- 29. Gun, S.A., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1966). Protective Effect of Thiol Compounds Against Cadmium-Induced Vacular Damage to Testes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 122, 1036-1039.**
- 30. Hapke, H.J. (1991). Effects of Metals on Domestic Animals. P. 531-546. Ed. Merian, E., *Metals and Their Compounds in the Environment*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.**
- 31. Hew, K.W., Ericson, W.A. and Welsh, M.J.(1983). A Single Low Cadmium Dose Causes Failure of Spermiation in the Rat. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 121, 15-21.**
- 32. Janecki, A., Jakubowiak, A. and Steinberger. (1992). Effect of Cadmium Chloride on Transepithelial Electrical Resistance of Sertoli Cell Monolayers in Two-Compartment Cultures-A New Model for Toxicological Investigations of the "Blood-Testes" Barrier in Vitro. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 112, 51-57.**
- 33. Katsuta,O., Hyratsuka, H., Matsumoto J., Tsuchitani, M., Umemura, T. and Marumo, F. (1993). Ovariectomy Enhances Cadmium-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity in Rats. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 119, 267-274.**
- 34. Kinne-Saffran, E., Hülseweh, M., Pfaff, C. and Kinne, R.K.H (1993). Inhibition of Na,K-ATPase by Cadmium: Different Mechanism in Different Species. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 121, 22-29.**
- 35. Klaassen, C.D, Waalkes, M.P. and Cantilena, L.R. (1984). Alteration of Tissue Disposition of Cadmium by Chelating Agents. *Environ.Health. Perspect.*, 54, 233-242.**

- 36.** Klaassen, C.D. (1981). Induction of Metallothionein by Adrenocortical Steroids. *Toxicology*, 20, 275-279.
- 37.** Kojima, S., Kaminaka, K., Kiyozumi, M. and Honda, T. (1986). Effects of Chelating Agents on Biliary and Urinary Excretion and Tissue Distribution of Cadmium in Rats. *Toxicol.Lett.*, 34 (1), 41-46.
- 38.** Laskey, J.W. and Phelps, P.V. (1991). Effect of Cadmium and Other Metal Cations on In Vitro Leydig Cell Testosterone Production. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 108, 296-306.
- 39.** Liu, J, Liu Y. and Klaassen, C.D. (1994). Nephrotoxicity of CdCl₂ and Cd-MT in Cultured Rat Kidney Proximal Tubules and LLC-PK₁ Cells. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 128, 264-270.
- 40.** Liu, J, Liu Y., Michalska, A.E., Andy Choo, K.H. and Klaassen, C.D. (1996). distribution and Retention of Cadmium in Metallathionein I and II Nul Mice. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 136, 260-368.
- 41.** Mahaffey, K.R., Corneliussen, P.E., Jelinek, C.F. and Florino, J.A. (1975). Heavy Metal Exposure in Foods. *Environ.Health.Persp.*, 12, 63-69.
- 42.** Maitani, T., Cuppage, F.E. and Klaassen, C.D. (1988). Nephrotoxicity of Intravenously Injected Cadmium-Metallothionein: Critical Concentration and Tolerance. *Fundam.Appl.Toxicol.*, 10,98-108.
- 43.** Margoshes, M and Vallee, B.L (1957). A Cadmium Protein from Equine Kidney Cortex. *J.Amer.Chem.Soc.*, 79, 4813-4814.
- 44.** Mason, K.E., Brown, J.A., Young, J.O. and Nesbit, R.R.(1965). Cadmium-Induced Injury of the Rat Testis. *Anat.Rec.*, 149, 135-148.
- 45.** Mason, K.E., Young, J.O. and Brown, J.A. (1964). Effectiveness of Selenium and Zinc in Protecting Against Cadmium -InducedInjury of the Rats. *Anat.Res.*, 148, 309.

- 46.** Milhaud, G.E. and Mehennaoui, S.(1988). Indicators of Lead, Zinc and Cadmium Exposure in Cattle: I. Results in a Polluted Area. *Vet.Hum.Toxicol.*, 30 (6), 513-517.
- 47.** Min, K.S., Hatta, A., Onosaka, S., Ohta, N., Okada, Y. and Tanaka, K. (1987). Protective Role of Renal Metallothionein Against Cadmium Nephropathy in Rats. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 88, 294-301.
- 48.** Min, K.S., Kobayashi, K., Ohta, N., Okada, Y. and Tanaka, K. (1986). Tissue Distribution of Cadmium and Nephropathy After Administration of Cadmium in Several Chemical Forms. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 86-262-270.
- 49.** Min, K.S., Onosaka, S. and Tanaka, K. (1991). Role of Intestinal Metallothionein in Absorption and Distribution of Orally Administered Cadmium. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 109, 7-16.
- 50.** Min, K.S., Onosaka, S. and Tanaka, K. (1996). Renal Accumulation of Cadmium and Nephropathy Following Long-term Administration of Cadmium-Metallothionein. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 141, 102-109.
- 51.** Murakami, M. and Webb, M. (1981). A Morphological and Biological Study of the Effects of L-Cysteine on the Renal Uptake and Nephrotoxicity of Cadmium. *Br.J.Exp.Pathol.*, 62, 115-130.
- 52.** Mygbonyebi, O.P., Smothers, C.T. and Mrotek, J.J.(1994). Modulation of Adrenal Cell Functions by Cadmium Salts: 2. Sites Affected by CdCl₂ During Unstimulated Steroid Synthesis. *Cell Biology and Toxicology*, 10, 23-33.
- 53.** Nishiyama, S., Onosaka, S., Taguchi, T., Konishi, Y., Tanaka, K. and Kinebuchi, H. (1988). Stimulation of Cadmium Uptake by Estradiol in the Kidney of Male Rats Treated with Cadmium. *Biochem.Pharmacol.*, 37(1b), 3091-3096.
- 54.** Oto, N. and Duru, S. (1991). the Quantitative Determination of Cadmium in Turkish Tobacco. *Arch.Toxicol.Suppl.*, 14, 236-239.

- 55.** Paksy, K., Varga, B. and Lazar, P. (1992). Cadmium Interferens with Steroid Biosynthesis in Rat Granulosa and Luteal Cells In Vitro. *Biometals*, 5 (4), 245-250
- 56.** Parada, R., Gonzalez, S. and Bergqvist, E. (1986). Industrial Pollution with Copper and Other Heavy Metals in a Beef Cattle Ranch. *Vet.Hum.Toxicol.*, 29 (2), 122- 126.
- 57.** Parizek, J. (1964). Vascular Changes at Sites of Oestrogen Biosynthesis Produced by Parenteral Injection of Cadmium Salts: The Destruction of Placenta by Cadmium Salts. *J.Reprod.Fertil.*, 7, 263-265.
- 58.** Parizek, J. and Zahor, Z. (1956). Effect of Cadmium Salts on Testicular Tissue. *Nature*, 177, 1036-1037.
- 59.** Robarts, K. and Worsfold, P. (1991). Cadmium: Toxicology and Analysis, A Review. *Analyst*, 116, 549-568.
- 60.** Rugstad, H.E. and Norseth, T. (1975). Cadmium Rezistance and Content of Cadmium-Binding Protein Cultured Human Cells. *Nature(London)*, 257, 136-137.
- 61.** Sacco-gibson, N., Chaudhry, S., Brock, A., Sickless, A.B., Patel, B. (1992). Cadmium Effects on Bone Metabolism: Accelerated Resorption in Ovariectomized Aged Beagles. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 113, 274-283.
- 62.** Saksena, S.K. and Lau, I.F. (1979). Effects of Cadmium Chloride on Testicular Steroidogenesis and Fertility of Male Rats. *Endokronologie*, 74, 6-12
- 63.** Scheuhammer, A.M. (1987). The Choronic Toxicity of Aluminium, Cadmium, Mercury, and Lead in Birds: A Review. *Environ.Pollut.*, 46, 263-295.

- 64.** Schuhmacher, M., Bosque, M.A., Domingo, J.L. and Corbella, J. (1991). Dietary Intake of Lead and Cadmium from Foods in Tarragona Province Spain. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.*, 46, 320-328.
- 65.** Sendelbach, L.E. and Klaassen, C.D. (1988). Kidney Synthesizes Less Metallothionein than Liver in Response to Cadmium Chloride and Cadmium-Metallothionein. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 92, 95-102.
- 66.** Servi, K. ve Kara, H. (1996a). Elazığ Bölgesinde Kesilen Hayvanların dokularındaki Kadmiyum ve Kurşun Düzeylerinin Belirlenmesi. *Vet. Bil.Derg.*, 12 (1), 87-90.
- 67.** Servi, K. ve Kara, H. (1996b). Tavşanlarda Kadmiyumun Doku Dağılımı Üzerine Bazı Şelat Yapıcı Maddelerin Etkisi. *F.Ü. Sağlık Bil. Derg.* 10 (2), 325-333.
- 68.** Sharma, R.P. and Street, J.C. (1980). Public Health Aspects of Toxic Heavy Metals in Animal Feeds. *J.A.V.M.A.*, 177(2), 149-153.
- 69.** Shimada, H., Bare, R.M., Hochadel, J.F. and Waalkes, M.P. (1997a). Progesteron Pretreatment Enhances Cellular Sensivity to Cadmium Despite A Marked Activation of the Metallothionein Gene. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 142, 178-185.
- 70.** Shimada, H., Bare, R.M., Hochadel, J.F. and Waalkes, M.P. (1997b). Testosterone Pretreatment Mitigates Cadmium Toxicity in Male C57 Mice but C3H Mice. *Toxicology*, 116 (1-3), 183-191.
- 71.** Shiraishi, N. Barter, R.A., Uno, H. and Waalkes, M.P.(1993). Effect of Progesterone Pretreatment on Cadmium Toxicity in the Male Fisher (F344/NCR) Rat. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 118, 113-118.
- 72.** Singhal, R.K. Anderson, M.E. and Meister, A. (1987). Glutathione A First Line of Defence Against Cadmium Toxicity. *J. FASEB.*, 1, 220-223.
- 73.** Stacey, N.H. and Klaassen, C.D. (1980). Cadmium Uptake by Isolated Rat Hepatocytes. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 55, 448-455.

74. Suzuki, C.A.M. and Cherian, M.G. (1989). Renal Gluthation Depletion and Nephrotoxicity of Cadmium-MT in Rats. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 98, 544-552.
75. Suzuki, K.T. (1984). Studies of Cadmium Uptake and Metabolism by the Kidney. *Environ.Health Perspect.*, 54, 21-30.
76. Suzuki, K.T., Takahashi, K., Tamagawa, H. and Shimojo, K. (1989). Pregnancy Associated Changes in Renal Metallothionein Concentration on Plasma Distrubutions of Metals. *Biochem. Pharmacol.*, 38, 4053-4060.
77. Verboost, P.M., Flik, G., Pang, P.K.T., Lock, R.A.C. Bonga, E.W. (1989). Cadmium Inhibition of the Erytrosite Ca^{++} Pump. *J.Biol.Chem.* 264(10), 5613-5615.
78. Verboost, P.M., Senden, M.H.M.N. and van Os, C.H. (1987). Nanomolar Concentrations of Cd^{2+} Inhibit Ca^{2+} Transport Systems in Plasma Membranes and Intracellular Ca^{2+} Stores in Intestinal Epithelium. *Biochim.Biophys.Acta.*, 902, 247-252.
79. Vestergraad, P. and Shaikh, Z.A. (1994) The Nephrotoxicity of Intravenously Administered Cadmium-MT: Affect Dose Mode of Administration and Preexisting Renal Cadmium Burden. *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 126, 240-247.
80. Vural, N. (1995). Metalik Zehirler, Toksikoloji, Ank.Ünv. Basımevi, Ankara.
81. Waalkes, M.P. and Perantoni, A. (1986). Isolation of a Novel Metal-Binding Protein From Rat Testes. (Charecterization and Distinction from Metallothionein). *J.Biol.Chem.*, 261(28), 13097-13103.
82. Waalkes, M.P., Perantoni, A., Bhawe, M.R. and Rehm, S. (1988). Strain Dependence in Mice of Resistance and Susceptibility to the Testicular Effects of Cadmium: Assessment of the Rol of Testicular Cadmium-Binding Proteins. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 93, 47-61.

- COLLUMANTASYON MERKEZİ

9. ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Sivas-Gürün'de doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Sivas'ta tamamladım. 1984 yılında Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesine kayıt oldum ve 1989 yılında mezun oldum. Şubat 1993'te F.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladım. Halen aynı anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım. Askerlik hizmetimi tamamlamış olup, evli ve bir çocuk babasıyım.



10. TEŞEKKÜR

Doktora çalışmam süresince her türlü desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. İbrahim PİRİNÇCİ'ye, her türlü bilgi ve birikimlerinden istifade ettiğim danışman hocam sayın Doç.Dr. Kadir SERVİ'ye, anabilim dalımızın diğer elamanlarına ve doktora projesini mali yönden destekleyen Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu (FÜNAF) İşletme Müdürlüğü'ne en içten teşekkürlerimi sunarım.

