
VETERİNER PATOLOJİSİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Doç. Dr. Orhan YAVUZ

Veteriner Patolojisinin İleri Araştırmalar

Editör

Doç. Dr. Orhan YAVUZ

yaz
yayınları

2024

Veteriner Patolojisinde İleri Araştırmalar

Yazar: Doç. Dr. Orhan YAVUZ

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6171-75-6

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Hayvanlarda Kadmiyum Toksikasyonlarının Patolojik Etkileri	1
---	----------

Orhan YAVUZ

Evcil Ve Deney Hayvanlarında Arsenik Toksikasyonlarının Patolojisi.....	13
--	-----------

Orhan YAVUZ

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

HAYVANLARDA KADMİYUM TOKSİKASYONLARININ PATOLOJİK ETKİLERİ

Orhan YAVUZ¹

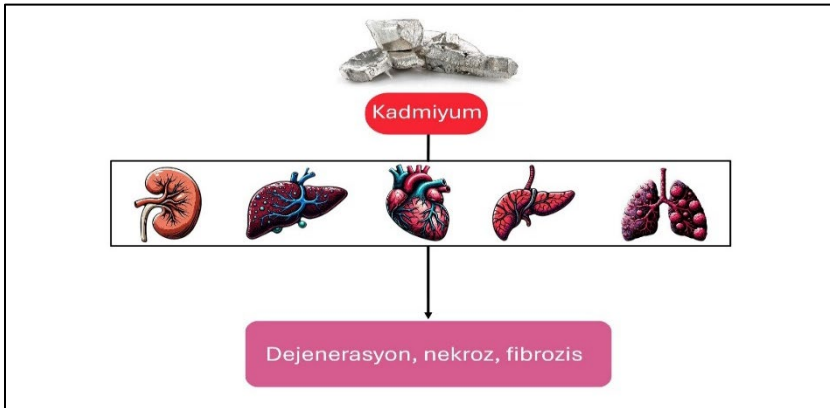
1. GİRİŞ

Kadmiyum (Cd), endüstriyel faaliyetler ve çevresel kirlilik nedeniyle ekosistemlere yayılan toksik bir ağır metaldir. İnsan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinse de evcil ve laboratuvar hayvanlardaki toksikasyon süreçleri ve patolojik etkileri yeterince araştırılmamıştır. Hayvanlar, çevresel maruziyet, yemlerdeki kontaminasyon veya yaşam alanlarındaki kirlilik gibi çeşitli kaynaklar yoluyla bu toksik maddeye maruz kalabilmektedirler. Bu maruziyet, başta karaciğer, böbrek, akciğer ve iskelet sistemi olmak üzere birçok organ ve dokuda ciddi patolojik değişikliklere yol açabilmektedir (Şekil 1) (Yamano ve ark., 2000). Hayvanların kadmiyum birikimi sonucunda oksidatif stres, hücresel hasar ve immunsupresif etkiler yaşadığı bilinmektedir (Tellez-Plaza ve ark., 2013).

¹ Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, orhan.yavuz@deu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8075-9564

Hayvanlarda Cd toksikasyonunun belirtileri, genel halsizlik, iştah ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlardan, akut böbrek hasarı ve kemik deformasyonları gibi daha ciddi durumlara kadar değişebilir. Cd maruziyeti kronik bir hal aldığı anda ise bu etkiler daha belirgin ve geri dönülemez hale gelebilir. Hayvanların Cd maruziyetinin birkaç yolda gerçekleşebildiği bildirilmiştir. Özellikle tarımsal uygulamalarda kontrolsüz gübre kullanımı, toprağın Cd kirliliğinin bulunması, sanayi atıklarındaki Cd'un gıda ve topraklara karışması gibi sebeplerle tüketilen gıdalar vasıtasıyla Cd vücuda girebilmektedir. Ayrıca sigara içerisinde bulunan yüzlerce toksinlerden birisi olan Cd inhalasyon yoluyla akciğerlerde harabiyetlere hatta akciğer kanserlerine sebep olabildiği aktarılmıştır (He ve ark., 2009). Deri yoluyla emilimin sınırlı olduğu ve toksik etkilerinin nadiren görüldüğü ifade edilmiştir (Zalups ve Ahmad, 2003).

Bütün bu nedenlerle, hayvanlarda Cd toksikasyonunun patolojik etkilerinin anlaşılması, hem veteriner patoloji alanında bilimsel bilgi birikimini artırmak hem de hayvan sağlığı yönetiminde etkin tedavi ve korunma stratejileri geliştirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Bu bölümde hayvanlardaki kadmiyum toksikasyonlarında bazı sistemlerde görülen patolojik değişiklikler ele alındı.



şekil 1. Kadmiyum maruziyetinin visceral organlarda meydana getirdiği histopatolojik değişiklikler.

2. BÖBREK TOKSİSİTESİ

Cd vücuda girdikten sonra albümin ve diğer yüksek molekül ağırlıklı proteinlere bağlanır. Karaciğer tarafından alınır, düşük molekül ağırlıklı metal taşıma proteini olan metallothionein'e (MT) bağlanır ve daha sonra kan dolaşımına salınır. MT'e (6500 Da) bağlı Cd'un plazma seviyeleri düşük kalır, çünkü bu kompleks glomerüler filtrata serbestçe geçer. Kompleks, birçok düşük molekül ağırlıklı protein gibi, proksimal tubullerde endositoz yoluyla yeniden emilir. MT fagolizozomda hidrolize uğrayarak Cd'u serbest bırakır. Cd yeni sentezlenen veya yeniden emilen MT'e hızla bağlanır. Cd'un renal toksisitesi, MT dışındaki proteinlerle de etkileşime girebilen serbest ligandın intralizozomal salınımında ortaya çıkar. Cd böbrekte MT'e bağlı olarak zamana ve doza duyarlı bir şekilde birikir. Cd'un eşik seviyeleri, açık tübüler hasarın indüklenmesinden önce birikmelidir. Deney hayvanlarında doz oranı, yol ve uygulanan kadmiyum formundaki farklılıklar nedeniyle eşik değer 10-200 µg Cd/g yaş ağırlık arasında değişmektedir (Haschek ve ark 2010).

Cd'un böbrekte ilk önce MT'e bağlanarak birikmeye başladığı ifade edilmiştir. Böbrekteki konsantrasyonu belli bir eşik değerini aştıktan sonra böbrek fonksiyonlarını hasara uğrattığı ortaya konulmuştur (Klaassen ve Liu 1997; Zalups ve Diamond, 2004).

Böbreklerdeki histopatolojik değişiklikler proksimal tubul epitellerinde dejenerasyon ve nekroz şeklinde kendini göstermektedir (Servi ve ark., 2000; Brzoska ve ark., 2003a). Bunun yanında daha ileri toksikolojik durumlarda intersitisyel fibrozis ile nefrokalsinozis geliştiği ortaya konulmuştur (Saleh ve Awadin 2017). Böbreklerde histopatolojik bulguların net bir

şekilde görülebilmesi için Cd'un uzun süre ve tekrarlayan dozlarda vücuda alınması sonucunda oluşabilecek  ifade edilmiştir (Xu ve ark., 2010). Ayrıca proksimal tubul epitellerinde protein oksidasyonu, DNA hasarı ve lipid peroksidasyonlarına sebep olarak nekroz ve apoptozu indüklediği ifade edilmiştir (Gobe ve Crane 2010; Barnett ve Cummings, 2018; Thevenod ve ark 2020; Yan ve Allen, 2021). Diğer taraftan, Cd'un böbrekteki hücrelerde Wnt/Beta-Catenin yolağını aktive ederek renal karsinomların oluşuma zemin hazırladığını ifade etmişlerdir (Th venod ve Chakraborty, 2010).

3. KARACİĞER TOKSİSİTESİ

MT'e bağlanma özelliği bulunan Cd'un, karaciğerde toksik etki meydana getirmesindeki ana sebep MT protein sentezinin karaciğerde gerçekleştirilmiş olmasıdır (Coyle ve ark., 2000). Karaciğerin Cd maruziyeti sonrası oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, kalsiyum homeostazının bozulması, apoptoz ve nekroz mekanizmalarının aktivasyonu, hücresel DNA hasarı gibi pek çok mekanizma toksik etki göstermektedir (El-Demerdash ve ark, 2004; Renugadevi ve Prabu 2010; Ivanova ve ark 2013; Renu ve ark 2021). Aynı zamanda karaciğer fibrozisine de sebep olduğu aktarılmıştır (Niture ve ark. 2021). Bununla beraber çeşitli laboratuvar ve evcil hayvanlarda karaciğer tümörleri meydana getirdiği ifade edilmiştir (Klaunig 2013). Sonuç olarak Cd'un karaciğerde birikimi hepatotoksisite ile karaciğer hasarına sebep olmaktadır (Athmouni, 2018).

Akut Cd toksikasyonlarında karaciğer fonksiyon bozukluklarının birer göstergesi olan alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfataz (ALP) gibi enzimlerin seviyesinde artış görülür (Kang 2013).

Karaciğerde Cd maruziyetinde hepatositlerde temelde hidropik ve vakuoler dejenerasyonlar ile hepatik steatozis gibi değişiklikler gözlenir. Bunun yanında hepatositlerde nekroz

görülebilir. Portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonları ile yer yer sinuzodilerde genişlemeler bulunur (Brzoska ve ark., 2003b; Koyu ve ark., 2006). Kronik Cd maruziyetlerinde ise daha çok steatozis, pseudolobulusların etrafında yoğun fibröz bağ doku infiltrasyonları ve hepatoselüler karsinomlara yol açtığı aktarılmıştır (Niture ve ark., 2023).

4. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM TOKSİSİTESİ

Yapılan çalışmalarda Cd maruziyetinin hipertansiyon dahil pek çok kardiyovasküler sistem bozukluğuna yol açtığı ortaya konulmuştur (Tokar ve ark., 2013). Damarlarda endotelial disfonksiyon ile ateroskleroz riskini artırdığı aktarılmıştır (Messner ve ark., 2009). Kadmiyum reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırabilir ve çinko homeostazını düzenleyen ve serbest radikal temizleyici olan MT'i bağlayarak anti-oksidatif stres tepkilerine müdahale edebilir (Bell ve Vallee 2009).

Kalpdeki histopatolojik değişiklikler daha çok miyofibrillerde fokal zenker nekrozları ile interflamenter alanlarda fibrozis şeklindedir (Veličkov ve ark 2013; Saleh ve Awadin 2017; Chou ve ark., 2023). Yapılan immunohisto kimyasal boyamalarda matrix metalloproteinaz (MMP) ekspresyonlarına bağlı olarak miyofibrillerde apoptozun indüklendiği belirlenmiştir. Aortadaki değişiklikler ise damarın intima tabakasında heterojen kalınlaşmayla karakterize endotel hücre hasarı şeklindedir (Chou ve ark., 2023).

5. TESTİKÜLER TOKSİSİTE

Cd'un kronik maruziyetinin, testis damarları üzerinde yıkımlayıcı etkisinin olduğu, bunun da spermatogenezisi baskılayarak infertiliteye sebep olduğu aktarılmıştır (Foster ve Earl Gray Jr, 2013). Cd toksikasyonlarında testislerdeki vasküler kaynaklı nekrozların iskemiye bağlı ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Siu ve ark., 2009). Araştırmacılar aynı zamanda testiküler ağırlığın, spermatozoon sayısının ve testosteron hormon

salgısının azaldığını belirtmişlerdir (Laskey ve ark 1984; Roychoudhury ve ark., 2010; Ren ve ark., 2012).

Başlıca histopatolojik bulgular ise, seminifer tubullerdeki germ hücrelerinde aplazi, çok çekirdekli sertoli hücreler, tüm testis dokusunda nekroz ve hipospermatogenezis şeklidir. Daha şiddetli maruziyetlerde ise tubul lümenlerinde kalsifikasyonlar ve infarktüsler tipiktir (Shojaeepour ve ark 2021).

6. KARSİNOGENETİK TOKSİSİTE

Yapılan deneysel çalışmalarda, Cd bileşiklerinin gen mutasyonları, DNA iplikçik kırılmaları, kromozomal hasar, hücre dönüşümü ve bozulmuş DNA onarımı dahil olmak üzere genetik hasara neden olduğunu göstermiştir (IARC 1993). Hayvan çalışmaları, Cd ile Cd bileşiklerinin, ratlarda prostat, pankreas ve testis tümörleri, farelerde lenfoma, akciğer, karaciğer, testis ve adrenal bez tümörlerinin indüklenmesi de dahil olmak üzere, çoklu maruz kalma yollarını takiben, pek çok deney hayvanı türünde çeşitli bölgelerde tümör oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (Klaunig, 2013).

7. SONUÇ

Bu çalışmada, Cd'un hayvanlarda neden olduğu patolojik etkiler kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Cd'un, böbrek ve karaciğer gibi detoksifikasyon organlarında birikerek oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz ve hücresel dejenerasyon gibi mekanizmalarla doku hasarına yol açtığı bilinmektedir. Böbreklerde özellikle proksimal tubul hücrelerinde dejenerasyon, nekroz ve interstisyel fibrozis gibi histopatolojik bulgular belirginleşirken, karaciğerde hidropik dejenerasyon, nekroz ve fibrozis gibi değişiklikler gözlenmektedir. Bu toksik etkiler, Cd'un uzun süreli ve tekrarlayan maruziyetlerinde daha ciddi ve geri dönülemez hale gelmektedir. Ayrıca, kardiyovasküler ve testiküler sistemlerde de ciddi yapısal ve işlevsel bozukluklar yaratabileceği vurgulanmıştır.

Veteriner Patolojisinde İleri Araştırmalar

Cd toksikasyonunun önlenmesi ve tedavisine yönelik koruyucu yaklaşımların geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu kapsamda, çevresel Cd maruziyetinin sınırlandırılması ve antioksidan tedaviler gibi biyolojik koruma stratejileri üzerinde durulmalıdır. Bu bölümde aktarılan sonuçlar, hayvan sağlığının korunmasında Cd kaynaklı risklerin anlaşılmasının ve buna yönelik önlemlerin alınmasının gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu bulguların hem veteriner hekimlik pratiğinde hem de çevre sağlığı politikalarında rehber niteliğinde olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Athmouni, K. (2018). Optimization, antioxidant properties and GC-MS analysis of *Periploca angustifolia* polysaccharides and chelation therapy on cadmium-induced toxicity in human HepG2 cell lines and rat liver. *International Journal of Biological Macromolecules*, 108, 853–862.
- Barnett, L. M. A., & Cummings, B. S. (2018). Nephrotoxicity and renal pathophysiology: A contemporary perspective. *Toxicological Sciences*, 164(2), 379–390.
- Bell, S. G., & Vallee, B. L. (2009). The metallothionein/thionein system: An oxido-reductive metabolic zinc link. *ChemBioChem*, 10(1), 55–62.
- Brzoska, M. M., Kaminski, M., Supernak-Bobko, D., Zwierz, K., & Moniuszko-Jakoniuk, J. (2003a). Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium: Biochemical and histopathological studies. *Archives of Toxicology*, 77(6), 344–352.
- Brzoska, M. M., Moniuszko-Jakoniuk, J., Piłat-Marcinkiewicz, B., & Sawicki, B. (2003b). Liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol. *Alcohol and Alcoholism*, 38(1), 2–10.
- Chou, S. H., Lin, H. C., Chen, S. W., Tai, Y. T., Jung, S. M., Ko, F. H., Pang, J. S., & Chu, P. H. (2023). Cadmium exposure induces histological damage and cytotoxicity in the cardiovascular system of mice. *Food and Chemical Toxicology*, 175, 113740.
- Coyle, P., Niezini, G., Shelton, T. L., Philcox, J. C., & Roife, A. M. (2000). Tolerance to cadmium hepatotoxicity by metallothionein and zinc: In vivo and in vitro studies with mt-null mice. *Toxicology*, 150(1–3), 53–67.
- El-Demerdash, F. M., Yousef, M. I., Kedwany, F. S., & Baghdadi, H. H. (2004). Cadmium induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters, and semen quality of male rats: Protective role of vitamin E and β -carotene. *Food and Chemical Toxicology*, 42(10), 1563–1571.

Foster, P. M. D., & Earl Gray Jr, L. (2013). Toxic responses of the reproductive system. In C. D. Klaassen (Ed.), Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (8th ed., pp. 861–906). McGraw-Hill Education, LLC.

Gobe, G., & Crane, D. (2010). Mitochondria, reactive oxygen species, and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicology Letters*, 198(1), 49–55.

Haschek, W. M., Wallig, M. A., & Rousseaux, C. G. (2010). Kidney and lower urinary tract. In Fundamentals of Toxicologic Pathology (pp. 261–318). Academic Press, Canada.

He, L., Wang, B., Hay, E., & Nebert, D.W. (2009). Discovery of ZIP transporters that participate in cadmium damage to testis and kidney. *Toxicol Appl Pharm*; 238: 250-257.

International Agency for Research on Cancer (IARC). (1993). Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 58, 444.

Ivanova, J., Gluhcheva, Y., Tsanova, D., Piskova, A., Djaleva, R., Mokresheva, S., Kamenova, D., & Mitewa, M. (2013). On the effect of chelating agents and antioxidants on cadmium-induced organ toxicity: An overview. *European Journal of Chemistry*, 4(2), 74–84.

Kang, M. Y. (2013). Effects of environmental cadmium exposure on liver function in adults. *Occupational and Environmental Medicine*, 70(4), 268–273.

Klaassen, C. D., & Liu, J. (1997). Role of metallothionein in cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 29(1–2), 79–102.

Klaunig, J. E. (2013). Chemical carcinogenesis. In C. D. Klaassen (Ed.), Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (8th ed., pp. 393–443). McGraw-Hill Education, LLC.

Koyu, A., Gokcimen, A., Ozguner, F., Bayram, D. S., & Kocak, A. (2006). Evaluation of the effects of cadmium on rat liver. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 284(1–2), 81–85.

- Laskey, J. W., Rehnberg, G. L., Laws, S. C., & Hein, J. F. (1984). Reproductive effects of low acute doses of cadmium chloride in adult male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73(2), 250–255.
- Messner, B., Knoflach, M., Seubert, A., et al. (2009). Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and in vivo relevance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(9), 1392–1398.
- Niture, S., Gadi, S., Lin, M., Qi, Q., Niture, S. S., Moore, J. T., & Kumar, D. (2023). Cadmium modulates steatosis, fibrosis, and oncogenic signaling in liver cancer cells by activating notch and AKT/mTOR pathways. *Environmental Toxicology*, 38(4), 783–797.
- Niture, S., Lin, M., Qi, Q., Moore, J. T., Levine, K. E., Fernando, R. A., & Kumar, D. (2021). Role of autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and liver diseases. *Journal of Toxicology*, 2021(1), 9564297.
- Ren, X. M., Wang, G. G., Xu, D. Q., Luo, K., Liu, Y. X., Zhong, Y. H., et al. (2012). The protection of selenium on cadmium-induced inhibition of spermatogenesis via activating testosterone synthesis in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 50(10), 3521–3529.
- Renu, K., Chakraborty, R., Myakala, H., Koti, R., Famurewa, A. C., Madhyastha, H., ... & Gopalakrishnan, A. V. (2021). Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium)-induced hepatotoxicity: A review. *Chemosphere*, 271, 129735.
- Renugadevi, J., & Prabu, S. M. (2010). Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin. *Experimental Toxicology and Pathology*, 62(2), 171–181.
- Roychoudhury, S., Massanyi, P., Bulla, J., Choudhury, M. D., Lukac, N., Filipejova, T., et al. (2010). Cadmium toxicity at low concentration on rabbit spermatozoa motility, morphology, and membrane integrity in vitro. *Journal of Environmental Science*

and Health Part A: *Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 45(11), 1374–1383.

Saleh, R. M., & Awadin, W. F. (2017). Biochemical and histopathological changes of subacute cadmium intoxication in male rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 24, 25475–25481.

Servi, K., Çevik, A., & Kara, H. (2000). Kadmiyumun neden olduğu karaciğer ve böbrek hasarına karşı şelatör maddelerin etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14, 175–179.

Shojaeepour, S., Dabiri, S., Dabiri, B., Imani, M., Fekri Soofi Abadi, M., & Hashemi, F. (2021). Histopathological findings of testicular tissue following cadmium toxicity in rats. *Iranian Journal of Pathology*, 16(4), 348–353.

Siu, E. R., Mruk, D. D., Porto, C. S., & Cheng, C. Y. (2009). Cadmium-induced testicular injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 240–249.

Tellez-Plaza, M., Jones, M. R., Dominguez-Lucas, A., Guallar, E., & Navas-Acien, A. (2013). Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: A systematic review. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(10), 356.

Thévenod, F., & Chakraborty, P. K. (2010). The role of Wnt/beta-catenin signaling in renal carcinogenesis: Lessons from cadmium toxicity studies. *Current Molecular Medicine*, 10(4), 387–404.

Thevenod, F., Lee, W. K., & Garrick, M. D. (2020). Iron and cadmium entry into renal mitochondria: Physiological and toxicological implications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 848.

Tokar, E. J., Boyd, W. A., Freedman, J. H., & Waalkes, M. P. (2013). Toxic effects of metals. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (8th ed., pp. 981–1030). McGraw-Hill Education, LLC.

Veličkov, A., Jančić, N., Đinđić, N., Rančić, I., Bojanić, N., & Krstić, M. (2013). Histological and histochemical characteristics of rat myocardium in cadmium toxicosis. *Circulation*, 3(7).

Xu, B., Xu, Z. F., Deng, Y., & Yang, J. H. (2010). Protective effects of chlorpromazine and verapamil against cadmium-induced kidney damage in vivo. *Experimental Toxicology and Pathology*, 62(1), 27–34.

Yamano, T., DeCicco, L. A., & Rikans, L. E. (2000). Attenuation of cadmium-induced liver injury in senescent male fischer 344 rats: role of Kupffer cells and inflammatory cytokines. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 162(1), 68-75.

Yan, L.-J., & Allen, D. C. (2021). Cadmium-induced kidney injury: Oxidative damage as a unifying mechanism. *Biomolecules*, 11, 1575.

Zalups, R. K., & Ahmad, S. (2003). Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 186(3), 163-188.

Zalups, R. K., & Diamond, G. L. (2004). Nephrotoxicology of metals. In J. B. Tarloff & L. H. Lash (Eds.), *Toxicology of the Kidney* (3rd ed., pp. 767-815). CRC Pre

EVÇİL VE DENEY HAYVANLARINDA ARSENİK TOKSİKASYONLARININ PATOLOJİSİ

Orhan YAVUZ²

1. GİRİŞ

Arsenik (As) tabiatıta yaygın olarak bulunan ağır metallerden birisidir. As, doğada çoğunlukla diğer metallerin oksijen, bakır, demir, nikel ve sülfür kombinasyonları ile birlikte bulunur. As'ın pek çok antropojenik kaynağı bulunmaktadır. İçerisinde As bulunan endüstriyel işlemler arasında ahşap ve kereste koruma işlemleri, kozmetik ürünler, boya sanayisi, ilaçlar, böcek ve kemirgen ilaçları, cam üretimi ve çimento gibi oldukça fazla kaynak yer almaktadır (EPA, 2002). As'ın çevre kirliliğine yol açması genelde fosil yakıtların tüketilmesi ile havaya, tarım ve madencilik faaliyetleri ile de toprak ve sulara karışabilmektedir (Smedly ve Kinniburgh, 2002). As bileşiklerinin tıbbi amaçlarla kullanımları uzun yıllara dayanmakta olup, inorganik arsenik bileşikleri 1900'lü yılların ortalarında sedef, astım, kronik bronşit gibi hastalıkların tedavilerinde kullanıldığı ifade edilmiştir. Organik As bileşikleri ise leptospiroz ve bazı protozoer hastalıkların tedavisinde etkin

² Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, orhan.yavuz@deu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8075-9564

bir şekilde kullanılmıştır. Günümüzde, As_2O_3 ise deneysel olarak akut promiyelositik lösemilerde kullanıldığı belirtilmiştir (Rousellot ve ark., 1999; Wang ve Mulligan, 2006).

1.1.Arseniğin Fizyopatolojik Etkileri

As zehirlenmelerinde, sindirim kanalı, sinir sistemi, karaciğer, böbrek, dalak, pankreas, akciğer, kalp kası, testis, epididimis ve deri başta olmak üzere pek çok organ ve sistem olumsuz yönde etkilenmektedir (Fatoki ve Badmus, 2022). İnorganik As türlerinin vücutta meydana getirdiği toksik etkilerin organik arsenik türlerine göre çok daha fazla olduğu ifade edilmiştir (Sinicropi ve ark., 2010). İnorganik arsenik türlerinin vücutta çeşitli hücre ve dokularda epigenetik değişiklikler meydana getirdiği, DNA hasarına neden olduğu, mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı hücre siklusu ve yağ metabolizmasından değişikliklere sebep olduğu aktarılan pek çok çalışma mevcuttur (Carlson ve Van Beneden, 2014; Martinez ve ark., 2011; Rehman ve ark., 2021; Soni ve ark., 2017). Arseniğin düşük dozda ve çok az bir süre ile bile maruziyetinin karaciğerde hepatotoksik etkilerinin olabileceği ifade edilmiştir (Fatoki ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda arseniğin hücrelerde DNA hasar onarımını engellediğinden dolayı karsinogenik etkilere sahip olduğu ve böbrek, idrar kesesi, karaciğer ve deride kanserler meydana getirdiği ortaya konulmuştur (Kessel ve ark., 2002).

Arsenik toksisitesi, maruz kalan hayvanın türüne, bileşiğin derinliğine, maruz kalma şekline, partikül büyüklüğüne ve çözünübilirliğine göre değişkenlik göstermektedir (Gwaltney-Brant, 2013). Doğada yaygın biçimde bulunabilmesinden dolayı, insan ve hayvanların arseniğe maruz kalmaları olağandır. Arseniğin vücuda inhalasyonla, su ve gıdalarla oral yolla ve dermal absorpsiyonla girmesi mümkündür (Yoshida ve ark., 2004). İçme suyu ile vücuda alınan As bireylerde akut ve kronik toksikasyonlara sebep olabilmektedir (Fatoki ve Badmus, 2022).

Gerek evcil hayvanlarda gerekse de deney hayvanlarında As zehirlenmelerinin patofizyolojilerinin, makroskopik ve mikroskopik bulgularının bilinmesi hem teşhisi daha kolaylaştıracak hem de tedavi ile profilaktik önlemlerin alınmasına katkı sunacaktır. İlerleyen başlıklarda hayvanlardaki As toksikasyonlarının bazı sistemlerdeki makroskopik ve histopatolojik değişimlerine yer verilmiştir.

2. KARACİĞER TOKSİSİTESİ

Karaciğer As maruziyetinin hedef organlarından birisi olarak tanımlanmaktadır. Benzersiz metabolik işlevleri ve gastrointestinal sistemle ilişkisi nedeniyle karaciğer, ksenobiyotiklere karşı toksisitenin önemli bir hedefidir. Karaciğerde As toksikasyonları akut ya da kronik şekilde meydana gelebilmektedir (Gwaltney-Brant, 2013).

Keçilerde yapılan bir çalışmada, deneysel kronik arsenik toksitesi meydana getirilen hayvanların karaciğerlerinde beyaz-gri nekrotik odaklar ile birlikte hepatomegali meydana geldiği ifade edilmiştir (Biswas ve ark., 2000).

Histopatolojik olarak özellikle hepatositlerde değişen derecelerde hidropik ve vakouler dejenerasyonlar ile sitoplazmalarda yağ vakuolleri görüldüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda hepatositlerde nekrozlara da rastlanıldığı vurgulanmıştır (Santra ve ark., 2007; Nair ve Smits, 2012; Gaim ve ark., 2015; Noman ve ark., 2015; Al-Forkan ve ark., 2016). Bu nekrotik hepatositlerin daha çok sentrilobüler alanlarda gözlendiği ifade edilmiştir. Ayrıca sinuzoidlerde genişleme ile portal alanlarda yangısal hücre infiltrasyonları görüldüğü aktarılmıştır (Messarah ve ark., 2012; Amer ve ark., 2016).

3. BÖBREK TOKSİSİTESİ

As, böbrekler üzerinde ciddi toksik patolojik etkilere yol açabilen bir metalloiddir. Böbrekler, arsenik eliminasyonunun ana organlarından biridir ve bu durum onları toksik hasara daha duyarlı hale getirir (Ijaz ve ark., 2021). As genellikle arsenik trioksit (As^{3+}) ve arsenat (As^{5+}) gibi inorganik formlarında böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla süzölür. As glomeruluslarda, suyla birlikte idrara geçer. Bunun yanı sıra, As metabolitleri, özellikle monometilarsenik asit (MMA) ve dimetilarsenik asit (DMA), karaciğer tarafından biyotransformasyona uğradıktan sonra böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Bu durum, AS metabolitlerinin böbreklerde yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ve toksik etkilere yol açmasına neden olur (Gwaltney-Brant, 2013; Robles-Osorio ve ark., 2015; Rana ve ark., 2018).

Akut As toksikasyonlarında, böbrek tubuluslarında doğrudan toksik etkiye bağılı olarak genellikle tubulus epitellerinde dejenerasyon ile nekroz, tubuler lümenlerde hiyalin silindirleri ve intertubuler alanlarda yangısal hücre infiltrasyonları görölldüğü aktarılmıştır (Amer ve ark., 2016; Ijaz ve ark., 2021. Özellikle proksimal tubulus epitelleri As'den yüksek düzeyde etkilenir, çünkü bu bölge As metabolitlerini süzme ve taşımada yoğun rol oynar. Akut tubuler nekroz sonucunda, oligüri, anüri ve akut böbrek yetmezliğı gibi klinik belirtiler ortaya çıkabilir (Robles-Osorio ve ark., 2015).

Kronik ve subkronik As toksikasyonlarında ise böbreklerde daha uzun süren hasarlar gelişir. Bu durum, glomeruluslarda skleroz, böbrek tubuluslarında atrofi ve interstisyel fibroz ile kendini gösterir (Gwaltney-Brant, 2013; Al-Forkan ve ark., 2016).

4. AKCİĞER TOKSİSİTESİ

As'ın inhalasyon yoluyla vücuda alınması sonucunda akciğerde hem akut hem de kronik toksik patolojik etkilere neden olabildiğı aktarılmıştır (Lantz ve Hays, 2006). İnorganik As içeren tozların inhalasyonu, alveol epitelde birikime yol açar ve yangısal yanıtı tetikler. Akut etkiler arasında alveoler makrofajlarının aktivasyonu, oksidatif stres ve IL-6, TNF- α , TGF- β 1, HMGB-1 gibi pre-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonlarının arttığı vurgulanmıştır (Gwaltney-Brant, 2013; Wang ve ark., 2021b). Ayrıca alveolar ödem ile alveol hücrelerinde dejeneratif değişikliklerin gözleendiğı aktarılmıştır (Hemmati ve ark., 2018). Deney hayvanlarında kronik As maruziyeti sonrası alveollarda artan miR-21, akt aktivasyonu ve glikolizis sebebiyle akciğer fibrozisi gibi durumların meydana geldiğı ifade edilmiştir (Wang ve ark., 2021a).

5. KARDİOVASKÜLER SİSTEM TOKSİSİTESİ

As'ın kalp ve damar sistemi üzerinde oldukça olumsuz etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (Souza ve ark., 2020). Oral veya inhalasyon yoluyla alındığında, As hızla dolaşım sistemine girer ve plazmada taşınır. İnorganik As, özellikle arsenit (As³⁺) ve arsenat (As⁵⁺), kan damarlarının endotel hücreleriyle etkileşime girerek bu hücrelerde oksidatif stres ve yangısal yanıtı tetikler. Endotel disfonksiyonu, vasküler permeabilite artışına neden olur. As, mitokondriyal disfonksiyon ve serbest radikal üretimini artırarak kardiyomiyositlerde hücre içi ATP üretimini bozar. Bu durum, apoptoz ve nekroz süreçlerini tetikleyerek miyokard dokusunda histopatolojik olarak hiyalin dejenerasyon ve Zenker nekrozlarına sebep olur (Hays ve ark., 2008; Al-Forkan ve ark., 2016). Bunun yanı sıra interflamenter kollagen artışı ve fibrozisin de dikkat çektiğı ifade edilmiştir (Souza ve ark., 2020).

6. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TOKSİSİTESİ

As'in, kan-beyin bariyerini geçerek nöronlar ve glia hücreleri üzerinde doğrudan toksik etki gösterebildiği aktarılmıştır. Özellikle arsenitin (As^{3+}) nöronlarda enerji metabolizmasını bozarak mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı, bunun da hücresel ATP üretimini azalttığı ifade edilmiştir. Bununla birlikte, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretiminin, nöronların membran lipidlerinde peroksidasyona, protein ve DNA hasarına yol açtığı ifade edilmiştir (Bashir ve ark., 2006; Thakur ve ark., 2021). Akut As maruziyetinde beyinde dem, hipoksi ve nöronal nekrozlar görülebilmektedir. Kronik arsenik maruziyetinde ise, beyinde oksidatif stresin tetiklenmesi ve antioksidan savunma sistemlerinin baskılanması, beyinde demiyelinasyon ve nöronlarda apoptoza yol açar. Bu durumun, serebral korteks, hipokampus ve bazal gangliyonlar gibi beyin bölgelerinde belirgin hasar oluşmasına neden olduğu vurgulanmıştır (Niño ve ar., 2020; Chu ve ar., 2023).

7. SONUÇ

Arsenik toksisitesinin patofizyolojisi ile histopatolojik bulgularının anlaşılması, toksikasyonların erken tanısında ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu bölümde sunulan patolojik değişiklikler, As zehirlenmesinin hayvan modellerinde detaylı olarak incelenmesini sağlamış ve bu toksik etkinin çevresel sağlık açısından ne denli önemli olduğunu ortaya koymuştur. Gelecekte, As toksisitesine karşı koruyucu tedbirler, antioksidan tedaviler ve düzenleyici politikaların hayata geçirilmesi, hem hayvan hem de insan sağlığını koruma açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Al-Forkan, M., Islam, S., Akter, R., Shameen Alam, S., Khaleda, L., Rahman, Z., & Du, S.C. (2016). A sub-chronic exposure study of arsenic on hematological parameters, liver enzyme activities, histological studies and accumulation pattern of arsenic in organs of Wistar albino rats. *Journal of Cytology & Histology*, S5, 06.
- Amer, S. A., Al-Harbi, M. S., & Al-Zahrani, Y. A. (2016). Protective role of some antioxidants on arsenic toxicity in male mice: physiological and histopathological perspectives. *Biology and Medicine (Aligarh)*, 8(1), 266.
- Bashir, S., Sharma, Y., Irshad, M., Gupta, S. D., & Dogra, T. D. (2006). Arsenic-induced cell death in liver and brain of experimental rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 98(1), 38-43.
- Biswas, U., Sarkar, S., Bhowmik, M. K., Samanta, A. K., & Biswas, S. (2000). Chronic toxicity of arsenic in goats: clinicobiochemical changes, pathomorphology and tissue residues. *Small Ruminant Research*, 38(3), 229-235.
- Carlson, P., & Van Beneden, R. J. (2014). Arsenic exposure alters expression of cell cycle and lipid metabolism genes in the liver of adult zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 153, 66–72.
- Chu, F., Yang, W., Li, Y., Lu, C., Jiao, Z., Bu, K., Liu, Z., Sun, H., & Sun, D. (2023). Subchronic arsenic exposure induces behavioral impairments and hippocampal damage in rats. *Toxics*, 11(12), 970.
- EPA. (2002). Arsenic treatment technologies for soil, waste, and water. U.S. EPA/National Service Center for Environmental Publications, Cincinnati.
- Fatoki, J. O., Adeleke, G. E., Badmus, J. A., Afolabi, O. K., Adedosu, O. T., Kehinde, S. A., & Adekunle, A. S. (2019). Time–course of sodium arsenate induced hepatotoxicity and

nephrotoxicity in male Wistar rats. *Journal of Natural Science Research*, 9(4), 78–91.

Fatoki, J. O., & Badmus, J. A. (2022). Arsenic as an environmental and human health antagonist: A review of its toxicity and disease initiation. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 5, 100052.

Gaim, K., Gebru, G., & Abba, S. (2015). The effect of arsenic on liver tissue of experimental animals (fishes and mice): A review article. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 5(5), 1–9.

Gwaltney-Brant, S. M. (2013). Heavy Metals. In Haschek And Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology (pp. 1315 – 1347). Elsevier Academic Press, MA, USA.

Hays, A. M., Lantz, R. C., Rodgers, L. S., Sollome, J. J., Vaillancourt, R. R., Andrew, A. S., Hamilton, J. W., & Camenisch, T. D. (2008). Arsenic-induced decreases in the vascular matrix. *Toxicologic Pathology*, 36(6), 805–817.

Hemmati, A. A., Alboghobeish, S., & Ahangarpour, A. (2018). Chronic exposure to high fat diet exacerbates arsenic-induced lung damages in male mice: Possible role for oxidative stress. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 88(1).

Ijaz, M. U., Jabeen, F., Ashraf, A., Imran, M., Ehsan, N., Samad, A., ... & Iqbal, J. (2021). Evaluation of possible protective role of chrysin against arsenic-induced nephrotoxicity in rats. *Toxin Reviews*, 41(4), 1237–1245.

Kessel, M., Liu, S. X., Xu, A., Santella, R., & Hei, T. K. (2002). Arsenic induces oxidative DNA damage in mammalian cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 234-235(1-2), 301–308.

Lantz, R. C., & Hays, A. M. (2006). Role of oxidative stress in arsenic-induced toxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 38(4), 791–804.

- Martinez, V. D., Vucic, E. A., Adonis, M., Gil, L., & Lam, W. L. (2011). Arsenic biotransformation as a cancer promoting factor by inducing DNA damage and disruption of repair mechanisms. *Molecular Biology International*, 2011, 718974.
- Messarah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., Abdenmour, C., Bouzerna, N., Boulakoud, M. S., & El Feki, A. (2012). Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(3), 167–174.
- Nain, S., & Smits, J. E. G. (2012). Pathological, immunological and biochemical markers of subchronic arsenic toxicity in rats. *Environmental Toxicology*, 27(5), 244–254.
- Niño, S. A., Chi-Ahumada, E., Ortiz, J., Zarazua, S., Concha, L., & Jiménez-Capdeville, M. E. (2020). Demyelination associated with chronic arsenic exposure in Wistar rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 393, 114955.
- Noman, A. S., Dilruba, S., Mohanto, N. C., Rahman, L., Khatun, Z., Riad, W., ... & Haque, A. (2015). Arsenic-induced histological alterations in various organs of mice. *Journal of Cytology & Histology*, 6(3), 323.
- Rana, M. N., Tangpong, J., & Rahman, M. M. (2018). Toxicodynamics of lead, cadmium, mercury and arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicology Reports*, 5, 704–713.
- Rehman, M. Y. A., Briedé, J. J., van Herwijnen, M., Krauskopf, J., Jennen, D. G. J., Malik, R. N., & Kleinjans, J. C. S. (2021). Integrating SNPs-based genetic risk factor with blood epigenomic response of differentially arsenic-exposed rural subjects reveals disease-associated signaling pathways. *Environmental Pollution*, 292, 118279.

- Robles-Osorio, M. L., Sabath-Silva, E., & Sabath, E. (2015). Arsenic-mediated nephrotoxicity. *Renal Failure*, 37(4), 542–547.
- Rousselot, P., Laboume, S., Marolleau, J. P., Larghero, T., Noguera, M. L., Brouet, J. C., & Femand, J. P. (1999). Arsenic trioxide and melarsoprol induce apoptosis in plasma cell lines and in plasma cells from myeloma patients. *Cancer Research*, 59, 1041–1048.
- Santra, A., Chowdhury, A., Ghatak, S., Biswas, A., & Dhali, G. K. (2007). Arsenic induces apoptosis in mouse liver is mitochondria dependent and is abrogated by N-acetylcysteine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 220(2), 146–155.
- Sinicropi, M. S., Amantea, D., Caruso, A., & Satumino, C. (2010). Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. *Archives of Toxicology*, 84, 501–520.
- Smedley, P. L., & Kinniburgh, D. G. (2002). A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied Geochemistry*, 17, 517–568.
- Soni, M., Prakash, C., Sehwaq, S., & Kumar, V. (2017). Protective effect of hydroxytyrosol in arsenic-induced mitochondrial dysfunction in rat brain. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31(7).
- Souza, A. C. F., de Paiva Coimbra, J. L., Ervilha, L. O. G., Bastos, D. S. S., Cossolin, J. F. S., Santos, E. C., de Oliveira, L. L., & Machado-Neves, M. (2020). Arsenic induces dose-dependent structural and ultrastructural pathological remodeling in the heart of Wistar rats. *Life Sciences*, 257, 118132.
- Thakur, M., Rachamalla, M., Niyogi, S., Datusalia, A. K., & Flora, S. J. S. (2021). Molecular mechanism of arsenic-induced neurotoxicity including neuronal dysfunctions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 10077.

Wang, P., Xiao, T., Li, J., Wang, D., Sun, J., Cheng, C., Ma, H., Xue, J., Li, Y., Zhang, A., & Liu, Q. (2021a). miR-21 in EVs from pulmonary epithelial cells promotes myofibroblast differentiation via glycolysis in arsenic-induced pulmonary fibrosis. *Environmental Pollution*, 286, 117259.

Wang, S., & Mulligan, C. (2006). Occurrence of arsenic contamination in Canada: Sources, behavior and distribution. *Science of the Total Environment*, 366, 701–721.

Wang, W., Zheng, F., & Zhang, A. (2021b). Arsenic-induced lung inflammation and fibrosis in a rat model: Contribution of the HMGB1/RAGE, PI3K/AKT, and TGF- β 1/SMAD pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 432, 115757.

Yoshida, T., Yamauchi, H., & Sun, G. F. (2004). Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: Dose-response relationships in review. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 198, 243–252.

VETERİNER PATOLOJİSİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com