



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**MELATONİN ADSORBE EDİLMİŞ NANO
ZEOLİT UYGULAMASININ KADMİYUM'A
MARUZ KALAN DİŞİ RATLARDA UTERUS
DOKUSUNDAKİ BAZI ANTİOKSİDAN VE
SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TUNAHAN ÖZTÜRK

Veteriner Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.07



BALIKESİR

2026

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**MELATONİN ADSORBE EDİLMİŞ NANO ZEOLİT
UYGULAMASININ KADMİYUM'A MARUZ KALAN DIŞI
RATLARDA UTERUS DOKUSUNDAKİ BAZI ANTİOKSİDAN VE
SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TUNAHAN ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. İHSAN KISADERE

Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 10102.07

BALIKESİR

2026



T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KABUL VE ONAY



Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde **Tunahan ÖZTÜRK** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan
“Melatonin Adsorbe Edilmiş Nano Zeolit Uygulamasının Kadmiyum’a Maruz Kalan Dişi Ratlarda Uterus Dokusundaki Bazı Antioksidan ve Sitokin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması”

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/ 04 / 2026

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Barış GÜNER
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. İhsan KISADERE
Balıkesir Üniversitesi
Üye **(Danışman)**

Dr. Öğr. Üyesi Bilginer TUNA
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 24 / 04 / 2026 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

24/04/2026

İmza

Tunahan ÖZTÜRK

İTHAF

Değerli Aileme/Arkadaşıma...

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. İhsan KISADERE'ye, Lisansüstü eğitimimde bana her zaman bilimsel katkılarını sunan Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı Baőkanı Sayın Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI'ya, Prof. Dr. Recai KULAKSIZ'a, Doç. Dr. Nevzat SAAT'a ve Doç. Dr. Barış GÜNER'e, tez çalıőmamda ve lisansüstü eğitimimde desteklerinden dolayı Araő. Gör. Buse ÖZTÜRK, Doktora Öğrencisi Aslıhan AYALP ERKAN ve Doktora Öğrencisi Yusuf Bilal ÇETİNKAYA'ya sonsuz teőekkür ve őükranlarımı sunarım. Bu çalışmanın gerçekleştirilmesine sağladıkları teknik ve bilimsel altyapı desteği için Balıkesir Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, ayrıca maddi desteklerinden dolayı Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: 2023/094) teőekkür ederim.

Yaőamım boyunca varlıklarını yanımda hissettiğim, yüksek lisans çalıőmam boyunca yaőadığım tüm zorluklara rağmen bana hayallerimi unutturmayan ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme teőekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kadmiyum ve Biyolojik Etkileri.....	3
2.2. Antioksidanlar.....	4
2.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	5
2.2.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	5
2.2.3. Katalaz (CAT).....	6
2.2.4. Malondialdehid (MDA).....	6
2.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemi.....	7
2.4. Sitokinler ve İnflamasyon.....	8
2.5. Melatonin'in Antioksidan ve Antiinflatuar Etkileri.....	9
2.6. Nano Zeolitler ve Melatonin Taşınımı.....	10
2.7. Kadmiyum'un Uterus Dokusuna Özgü Etkileri.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Nano Zeolitin Kristalizasyonu ve Sentezi.....	13
3.2. Nano Zeolit Yüzeyine Melatonin Adsorpsiyonu.....	14
3.3. Nano Zeolit Örneklerinin Karakterizasyonu.....	14
3.4. Hayvan Materyali.....	15
3.5. Çalışma Dizaynı.....	16
3.5.1. Etik.....	16
3.5.2. Hayvanların Seçimi.....	16
3.6. Serum ve Doku Örneklerinin Toplanması ve Saklanması.....	17
3.7. Serum Cd Seviyelerinin Tespiti.....	18
3.8. Serum MDA, SOD, GSH-Px ve CAT Seviyelerinin Tespiti.....	18
3.9. Serum Total Antioksidan Seviyeleri (TAS), Total Oksidan Seviyeleri (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Seviyelerinin Tespiti.....	19
3.10. Uterus Örneklerinde Antioksidan Enzim ve Sitokin Seviyelerinin Tespiti.....	19

3.10.1.	Antioksidan Enzim Seviyelerinin Tespiti	19
3.10.2.	Sitokin Seviyelerinin Tespiti	20
3.11.	İstatistiksel Analizler.....	20
4.	BULGULAR.....	21
5.	TARTIŞMA	25
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
	KAYNAKLAR.....	31
	ÖZGEÇMİŞ	37
	EKLER	38
	EK-1. Etik Kurul Onay Formu.....	38

ÖZET

MELATONİN ADSORBE EDİLMİŞ NANO ZEOLİT UYGULAMASININ KADMIYUM'A MARUZ KALAN DIŞI RATLARDA UTERUS DOKUSUNDAKİ BAZI ANTİOKSİDAN VE SİTOKİN SEVİYELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Çeşitli doğa olayları (volkanik patlamalar) ve endüstriyel faaliyetler sonucunda ortaya çıkan kadmiyum, su, besin maddeleri ve havaya karışarak ekosisteme büyük zararlar vermektedir. Ayrıca bu maddelere (su, besin ve hava) maruz kalan canlılarda uzun süreli biyolojik birikimi birçok doku ve organda toksisiteye sebep olmaktadır. Bu dokulardan birini de uterus dokusu oluşturmaktadır. Kadmiyum, oksidatif stres oluşturma ve inflamatuvar yanıtları tetikleme mekanizmalarıyla uterus dokusunda fonksiyonel bozukluklara yol açabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, kadmiyum toksisitesinin önüne geçmek için birçok farklı madde (organik-inorganik) denenmiştir. Bu çalışmada ise, melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit uygulamasının, kadmiyuma maruz kalan dişi ratlarda uterus dokusundaki malondialdehit, bazı antioksidan (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve sitokin (tümör nekroz faktör-alfa, interlöykin 1-beta, interlöykin 6, interlöykin 10) seviyeleri üzerindeki koruyucu etkileri araştırılmıştır.

Bu amaçla, ratlar (n= 32) kontrol, kadmiyum, melatonin ve kadmiyum + melatonin olmak üzere rastgele dört eşit gruba ayrılmıştır. Kadmiyum ve kadmiyum+ melatonin grubundaki ratlara 2.04 mg / ml dozunda kadmiyum oral olarak 4 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanmıştır. Melatonin ise 8 g/kg vücut ağırlığı/gün dozunda melatonin ve melatonin+ kadmiyum grubuna aynı süre ve yolla uygulanmıştır. Kontrol grubundaki ratlara ise gavaj yoluyla fizyolojik tuzlu su uygulaması aynı sürede yapılmıştır. Dört haftalık deneme süreci sonunda, hayvanlardan kan ve doku örnekleri alınmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, kadmiyum uygulamasının uterus dokusunda tümör nekroz faktör-alfa (4,42±0,42), interlöykin 1-beta (114,62±12,98) ve serum kadmiyum düzeylerinde artışa yol açtığı, melatonin uygulamasının ise tümör nekroz faktör-alfa (3,26±0,23) ve oksidatif stres indeksi düzeylerinde (0,85±0,04) belirgin azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Ayrıca, serum ve uterus dokusundaki antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz)

değerlendirildiğinde ise gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Serum toplam oksidan seviye ($6,83\pm0,50$) ve oksidatif stres indeksi değerleri ($0,44\pm0,21$) melatonin grubunda en düşük, kadmiyum grubunda ise en yüksek seviyede tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç olarak, melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit uygulaması, kadmiyum kaynaklı oksidatif ve inflamatuvar hasarı kısmen azaltmakta ve çevresel toksisiteye karşı potansiyel koruyucu bir strateji olarak değerlendirilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, kadmiyum, melatonin, sitokin, uterus.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF MELATONIN-ADSORBED NANOZEOLITE APPLICATION ON CERTAIN ANTIOXIDANT AND CYTOKINE LEVELS IN THE UTERINE TISSUE OF CADMIUM-EXPOSED FEMALE RATS

Cadmium, released as a result of various natural phenomena such as volcanic eruptions and industrial activities, enters the ecosystem through water, food sources, and air, causing significant environmental damage. Moreover, long-term exposure to these contaminated sources leads to biological accumulation in living organisms, resulting in toxicity in various tissues and organs. One of the tissues affected by this accumulation is the uterus. Cadmium can induce functional impairments in uterine tissue through mechanisms involving the induction of oxidative stress and the activation of inflammatory responses. Previous studies have investigated numerous organic and inorganic compounds to mitigate cadmium-induced toxicity. In the present study, the protective effects of melatonin-adsorbed nano-zeolite on uterine tissue were investigated in female rats exposed to cadmium by evaluating levels of malondialdehyde, several antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase), and cytokines (tumor necrosis factor- α , interleukin-1 beta, interleukin-6, and interleukin-10).

For this purpose, the rats ($n=32$) were randomly divided into four equal groups: control, cadmium, melatonin, and cadmium + melatonin. Rats in the cadmium and cadmium + melatonin groups received cadmium orally at a dose of 2.04 mg/ml, three times per week for four weeks. Melatonin was administered to the melatonin and cadmium + melatonin groups at a dose of 8 g/kg body weight/day via the same route and duration. Rats in the control group received physiological saline via gavage during the same experimental period. At the end of the four-week experimental period, blood and tissue samples were collected from the animals. When the results were evaluated, cadmium administration was found to cause an increase in tumor necrosis factor- α (4.42 ± 0.42), interleukin 1-beta (114.62 ± 12.98) levels in uterine tissue, and serum cadmium levels, whereas melatonin administration resulted in a significant decrease in tumor necrosis factor- α (3.26 ± 0.23) and oxidative stress index levels

(0.85 ± 0.04) ($p < 0.05$). Furthermore, when antioxidant enzymes in serum and uterine tissue (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase) were evaluated, the differences among the groups were not found to be statistically significant ($p > 0.05$). Serum total oxidant status (6.83 ± 0.50) and oxidative stress index values (0.44 ± 0.21) were determined to be lowest in the melatonin group and highest in the cadmium group ($p < 0.05$).

In conclusion, the application of melatonin-adsorbed nano-zeolite partially reduces cadmium-induced oxidative and inflammatory damage and may be considered a potential protective strategy against environmental toxicity.

Keywords: *Antioxidant, cadmium, cytokine, melatonin, uterus.*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

Al	: Alüminyum
Al ₂ O ₃	: Alüminyum Oksit
Al ₂ SiO ₅	: Alüminosilikat
C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	: Melatonin
C ₃ H ₄ O ₂	: Akrilik Asit
CAT	: Katalaz
Cd	: Kadmiyum
°C	: Santigrat Derece
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi)
Fe	: Demir
FTIR	: Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi
g	: Gram
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
GR	: Glutatyon Redüktaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
H ₂ O	: Su
HNO ₃	: Nitrik Asit
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
kg	: Kilogram
LPO	: Lipid Peroksidasyonu
M	: Mol
MDA	: Malondialdehid
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
Na ₂ SO ₃	: Sodyum Sülfat
Na ₂ SO ₃ ·5H ₂ O	: Sodyum Tiyosülfat

Na ₂ O	: Sodyum Oksit
NaAlO ₂	: Sodyum Alüminat
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NF-κB	: Nükleer Faktör-κB
nm	: Nanometre
OH ⁻	: Hidroksil
O ₄	: Oksijen (Tetraoksit Yapı)
OS	: Oksidatif Stres
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
Pb	: Kurşun
pH	: Power Of Hydrogen (Hidrojenin Gücü)
%	: Yüzde
rpm	: Devir/Dakika
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
Si	: Silisyum
SiO ₂	: Silisyum dioksit
SDS	:Sodyum Dodesil Sülfat
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
TiO ₂	: Titanyum Dioksit
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TOS	: Total Oksidan Seviye
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
XRD	: X Işını Kırınımı
Zn	: Çinko
μL	: Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 3. 1. Hidrotermal sentez yöntemiyle elde edilen zeolitin SEM görüntüsü.	15
Şekil 3. 2. Nano-zeolitin hidrotermal sentezi örneklerinin tane boyutu dağılımı.....	15
Şekil 3. 3. Serum örneklerinin mineralizasyonu için atmosferik basınçta ıslak kül sindirimi prosedürü.	18
Şekil 4. 1. Deney gruplarına göre serum Cd konsantrasyonları.	21

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3. 1. Kullanılan zeolitin fiziksel ve kimyasal özellikleri.	14
Tablo 4. 1. Deney gruplara ait serum MDA, SOD, GSH-Px ve CAT seviyeleri.	22
Tablo 4. 2. Deney gruplara ait serum TAS, TOS ve OSİ seviyeleri.	22
Tablo 4. 3. Çalışma gruplarına ait uterus dokusu MDA ve antioksidan seviyeleri. ..	23
Tablo 4. 4. Deney gruplara ait uterus dokusu bazı sitokin seviyeleri.	24

1. GİRİŞ

Günümüzde endüstriyel faaliyetlerin artmasıyla çevresel kirleticilerin canlı sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu kirleticiler arasında yer alan ağır metaller, biyolojik sistemlerde birikerek çeşitli doku ve organlarda toksik etkilere neden olabilmektedirler (Johri ve ark., 2010; Thompson ve Bannigan, 2008). Bu ağır metallerden biri olan kadmiyum (Cd), canlı organizmaya öncelikle kontamine yiyecek ve sular ile alınmaktadır. Ayrıca, önemli ölçüde inhalasyon ve sigara içilmesi yoluyla da canlı vücuduna alındığı bildirilmektedir. Cd, uzun bir yarılanma ömrüne (yaklaşık 25-30 yıllık) sahip olması nedeniyle bitkilerde ve hayvanlarda birikmektedir. Epidemiyolojik veriler, meslek ve çevresel Cd maruziyetinin meme, akciğer, prostat, nazofarenks, pankreas, böbrek ve uterus kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanser türleri ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir (Genchi ve ark., 2020; Järup, 2002). Bununla beraber, Cd üreme sistemi üzerinde gösterdiği zararlı etkilerle dikkat çekmektedir. Cd'nin oksidatif stres (OS) oluşturma, hücre yapısını bozma ve inflamatuvar yanıtları tetikleme gibi mekanizmalarla uterus dokusunda fonksiyonel bozulmalara neden olduğu bilinmektedir (Johri ve ark., 2010; Thompson ve Bannigan, 2008).

Kadmiyum'un dokulardaki birikimini önlemek için birçok organik ve inorganik madde, vitamin katkı maddeleri ile bitki ekstratları denenmiştir (Genchi ve ark., 2020; Järup, 2002). Yine aynı şekilde Cd 'un zararlı etkilerini azaltmaya yönelik çeşitli antioksidan ajanlar da araştırılmaya devam edilmektedir. Bu ajanlardan biri de melatonin olarak bilinmektedir. Epifiz bezi tarafından sentezlenen melatonin, yalnızca sirkadiyen ritmi düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda güçlü bir antioksidan ve anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Melatoninin reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleme kapasitesi ve sitokin düzeylerini modüle etme yeteneği, onu toksik ajanlara karşı koruyucu bir molekül haline getirmiştir (Hardeland, 2005; Reiter ve ark., 2014).

Bununla birlikte, melatoninin biyoyararlanımı ve dokulara etkin ulaşımını artırmak için çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Bu amaçla, son yıllarda ilaç taşıyıcı

sistemler üzerine yapılan çalışmalar, melatoninin farmakokinetik özelliklerinin iyileştirilmesi için nano-taşıyıcılar (özellikle nano zeolitler) gibi materyallerin kullanımını gündeme getirmiştir. Nano zeolitler; gözenekli yapıları, yüksek yüzey alanları ve biyo-uyumluluk özellikleri sayesinde ilaç taşıma sistemlerinde umut vadeden materyaller olarak öne çıkmaktadır (Cundy ve Cox, 2003; Schwieger ve ark., 2014). Melatonin adsorbe edilmiş nano zeolitlerin, melatoninin kontrollü salınımını sağlayarak hedef dokuda daha etkin bir koruyucu etki oluşturabileceği düşünülmektedir.

Bu bağlamda, bu çalışmada melatonin adsorbe edilmiş nano zeolitlerin, Cd maruziyeti altında kalan dişi ratlarda uterus dokusundaki bazı antioksidan enzimler [örneğin; Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD)] ve inflamatuvar sitokinler [örneğin; Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10)] üzerindeki etkinliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, elde edilecek verilerin hem çevresel toksisiteye karşı korunmada alternatif stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlaması hem de bu yönlü çalışmaların potansiyelinin ortaya konulması bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kadmiyum ve Biyolojik Etkileri

Kadmiyum (Cd), atom numarası 48, yoğunluğu 8,64 g/ml, erime noktası 320,9 °C, kaynama noktası 765°C olan gümüş-beyaz renkte bir metaldir (Kara ve ark., 2016). Cd, doğada genellikle çinko (Zn) ve kurşun (Pb) yataklarında bulunmaktadır. Bu metallerin eritme işlemlerinin bir yan ürünü olarak üretilmektedir. Yer kabuğundaki doğal oranı ise milyonda yaklaşık 0.1'dir (Wang ve ark., 2023).

Kadmiyum, çevrede yaygın olarak bulunan toksik ve kalıcı bir ağır metaldir. Başta endüstriyel atıklar, gübreler, tütün dumanı ve kirli su yoluyla canlı organizmalara ulaşmaktadır. Vücutta biyolojik yarılanma ömrü oldukça uzun olan bu metal özellikle karaciğer, böbrek, akciğer ve üreme organlarında birikim göstermektedir (Godt ve ark., 2006).

Kadmiyum'un önemli çevresel kaynaklarından biri de sigara dumanıdır. Sigara kullanımı, bireylerin Cd'ye maruziyetini anlamlı düzeyde artırır (Kaplan ve ark., 2009). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Cd'nin ana kaynaklarını pil üretimi, pigmentler, korozyon koruma kaplamaları, kaplamalar, güneş pilleri, plastik stabilizatörler, nötron emiciler ve kozmetikler olarak listelemiştir. Cd, su kaynaklarına karışabilir, bitkiler tarafından alınabilir ve gaz olarak atmosfere salınabilir veya toprak bileşenleri tarafından emilebilir (Kisadere ve ark., 2023). Cd, endüstriyel kirlilikle çevrede birikerek toprak kirliliğine yol açar ve bazı bitkiler Cd'yi bünyesinde tutarak meraları da kirletir. Bu nedenle bu bitkilerle otlayan hayvanlar tarafından yutulur. Cd, yukarıda belirtilen kaynaklar yoluyla sürekli olarak çevreye (örneğin, su, hava ve toprak) salınır ve yutulduğunda ve/veya solunduğunda hayvanlarda zehirlenmeye neden olur (Reis ve ark., 2010).

Yüksek derecede kanserojen bir metal olan Cd, düşük konsantrasyonlarda dahi toksik reaksiyonlara neden olabilir. Uzun süreli ve yüksek dozda Cd alınımı ciddi

sağlık problemleri doğurmaktadır (Ankit ve ark., 2021). Cd, solunum, üriner, kardiyovasküler, gastrointestinal, sinir, immün, üreme ve iskelet sistemi gibi çeşitli sistem ve dokularda toksik etki oluşturarak, çeşitli kanserlere neden olabilmektedir (Pandey, 2013). Cd toksisitesi, büyük ölçüde Cd'nin ROS üretimini artırarak OS'a neden olmasından kaynaklanır (Cuypers ve ark., 2010). Ayrıca deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı, mitokondriyal disfonksiyon, lipid peroksidasyonu (LPO) ve hücre ölümü gibi mekanizmalarla dokularda hasara yol açtığı ve buna bağlı çeşitli patolojik durumları başlatan serbest radikal üretimini uyardığı gösterilmiştir (Kaplan ve ark., 2009).

Üreme sistemi üzerinde Cd'nin hem erkek hem de dişi hayvanlarda zararlı etkileri vardır. Dişi hayvanlarda ovaryum, uterus ve plasenta gibi yapılarda fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Özellikle uterus dokusunda inflamasyon, hücresel stres ve hormonal dengenin bozulmasına neden olur (Thompson ve Bannigan, 2008).

2.2. Antioksidanlar

Organizma, serbest radikallere ve bunların neden olduğu zararlara karşı bir savunma sistemine sahiptir. Serbest radikalleri ve bunların meydana getirdiği zararları önleyen maddeler antioksidanlar olarak adlandırılırlar (Dündar & Aslan, 1999). Bu maddeler hücre için toksik olabilecek serbest radikallerin bulunduğu reaksiyonları durdurarak, hücre için toksik olmayacak formlara dönüştürür. Antioksidan etkisi kuvvetli olan bileşikler ile serbest radikallerin oluşumu ve ROS'un neden olduğu oksidatif hasar engellenebilmektedir (Katakwar ve ark., 2016).

Antioksidanlar, endojen ve eksojen kaynaklı olabilmektedirler. Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Enzimatik antioksidanlar arasında GSH-Px, CAT, SOD; enzimatik olmayan antioksidanlar arasında ise melatonin, seruloplazmin, transferrin, GSH (glutatyon), albümin, laktoferrin gibi moleküller bulunur. Eksojen antioksidanlar ise β -karoten (A vitamini), askorbik asit (C vitamini),

alfa tokoferol (E vitamini) ve folik asit gibi vitaminler ile çeşitli bileşikleri içerir (Aydemir ve Sarı, 2009a).

Antioksidanlar ayrıca etki mekanizmalarına göre altı grupta incelenir:

- Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen ekleyerek reaksiyon hızını azaltır ve aktivitelerini düşürür (Aydemir ve Sarı, 2009b).
- Zincir Kırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerinin zincir reaksiyonlarını durdurarak zincir yapılarının kırılmasını sağlar (Mates ve ark., 1999).
- Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini tutarak veya daha zayıf moleküllere dönüştürerek etki gösterirler (Aydemir ve Sarı, 2009b).
- Onarıcı Etki: Lipit, protein ve DNA'da oluşan hasarları tamir eder (Mates ve ark., 1999).
- Hücresel kinaz kayıplarını önleme: Oksidasyon reaksiyonlarını durdururlar (Aydemir ve Sarı, 2009b).
- Enzimatik etki: SOD gibi antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırarak etkilerini gösterirler (Aydemir ve Sarı, 2009b).

2.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enzimi, reaktif oksijenlere karşı ilk müdafaa hattıdır. Bu enzim, süperoksit radikallerini hidrojen peroksite ve oksijene dönüştürerek detoksifikasyon sürecini hızlandırır (Akkuş, 1996).

2.2.2. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz, ilk olarak Mills (Lei ve ark., 2007) tarafından keşfedilmiştir. Daha sonraları memeli GPx'lerinin diğer tipleri izole edilmiş ve organizmaların büyük bir bölümünde ekspre edildiği bildirilmiştir (Herbette ve ark., 2007).

Glutasyon peroksidaz; indirgenmiş glutasyon tarafından hidrojen peroksit (H_2O_2) ve lipit peroksitlerinin detoksifikasyonunu katalizler. Böylece membran lipitlerini ve hemoglobini, peroksitlerin oksidasyonundan korur. GSH-Px, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda da rol almaktadır. Memeli hücrelerinde biyolojik membranların peroksidatif hasarına karşı en hayati savunma sağlayan antioksidan enzim sistemidir. Bu enzimlerden, GSH-Px, CAT ve SOD ile hücreyi peroksidan moleküllerden korumayı amaçlayan ortaklaşa bir sistem oluşturur (Öncü ve ark., 2002).

Glutasyon peroksidaz, memeli dokularında geniş bir şekilde dağılım göstermiştir. Karaciğer dokusu en zengin kaynaklarından biridir. Normal rat ve insan karaciğerinde bu selenoenzim organın çözünebilir proteininin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (Stadtman, 1977). GSH-Px bütün hücrelerde bulunur (Chambers ve ark., 1986).

2.2.3. Katalaz (CAT)

Katalaz, özellikle peroksizomlarda bulunan demir (Fe) içeren bir antioksidan enzimdir. H_2O_2 , su ve oksijene dönüştürerek hücreyi oksidatif zararlardan korur. H_2O_2 seviyesinin artması durumunda CAT aktivitesinde de bir artış gözlenmektedir (Dinçer ve Kayserilioğlu, 1995).

2.2.4. Malondialdehid (MDA)

Malondialdehid, üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyona uğramasıyla meydana gelir. Serbest oksijen reaktifleri, ortaklanmamış bir elektrona sahip kimyasal olarak aktif moleküllerdir. Bu moleküller, organizmanın normal homeostaz süreci sırasında oluşabileceği gibi çeşitli dış faktörlerin etkisiyle de meydana gelebilmektedir. Küçük ve reaktif bir organik molekül olan MDA, tüm ökaryot hücrelerde bulunmaktadır. MDA, $C_3H_4O_2$ (Akrilik asit) formülüne sahip bir aldehittir (Ayala ve ark., 2014; Frijhoff ve ark., 2015; Morales ve Munné-Bosch, 2019). MDA, hücre zarının yapısının bozulmasına ve iyon geçişinin aksamasına yol

açar. Zarları kolayca geçebildiği için hücre içindeki enzim aktivitelerini, protein üretimini ve DNA'yı olumsuz etkiler. MDA, genotoksik, mutajenik ve karsinojenik özellikler göstermesi sebebiyle oksidatif hasarın tespitinde sıkça kullanılan bir bileşiktir (Pisoschi ve Pop, 2015).

2.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma Sistemi

Oksidatif stres, ROS üretimi ile vücudun bu toksik ürünleri nötralize etme kapasitesi arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Bu dengesizlik hücre hasara yol açar (Sikka ve ark., 1995). Hücreler yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmek için oksijen kullandığında, kaçınılmaz olarak bir miktar ROS üretilir. Belirli düzeyde ROS, normal hücre işlevlerinin ilerleyebilmesi açısından faydalıdır ve bu durum üreme hücreleri ve dokuları için de geçerlidir (Aitken ve Fisher, 1994). Ancak aşırı miktarda ROS patofizyolojik hale gelir, DNA hasarına ve hatta apoptoza (programlanmış hücre ölümü) neden olabilir (Smits ve ark., 2018). Oksidatif stresin önlenmesi amacıyla vücut, bir antioksidan savunma mekanizması geliştirmiştir. Antioksidanlar, ROS'u doğrudan etkisiz hâle getirebilir, onları inaktive edebilir ya da hücre hasarını onarabilir (Mironczuk-Chodakowska ve ark., 2018a).

Oksidatif stresin oosit, embriyo ve implantasyon üzerine doğrudan etkileri vardır; bu etkiler hücre zarı lipid peroksidasyonu, hücre protein oksidasyonu ve DNA hasarı yoluyla gerçekleşir (Smits ve ark., 2018). Oksidatif stres ayrıca endometriozis, hidrosalpenks, polikistik ovaryum sendromu ve açıklanamayan infertilite gibi durumlarla da ilişkili bulunmuştur (Agarwal ve ark., 2012). Endometriozisli hastalarda OS belirteçlerinin tespitine yönelik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmalar, endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında veya dolaşımında artmış OS seviyeleri gözlemlememişken, bazı çalışmalarda ise OS belirteçlerinin yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α ve IL-1 β) de arttığı bildirilmiştir (Agarwal ve ark., 2012).

Serbest radikallerin güçlü bir süpürücüsü olan melatoninin intraperitoneal uygulamasının, OS'u azaltarak endometriotik lezyonların gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir (Güney ve ark., 2008; Özçelik ve ark., 2003). Daha önce yapılan birçok

çalışmada, ROS'un dokularda lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücrel makromoleküllerin oksidatif hasarında doğrudan rol oynadığı ortaya konmuştur. MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açan zincir reaksiyonlarının bir yıkım ürünüdür. Bu nedenle, OS aracılı LPO'nun güvenilir bir belirteci olarak kabul edilir (Kisadere ve ark., 2023).

Melatoninin, diğer birçok etkisinin yanı sıra, anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Melatonin, inflammatuar reaksiyonlar sırasında doku yıkımını çeşitli yollarla azaltmaktadır. Ayrıca, melatoninin hem in vivo hem de in vitro OS modellerinde çok sayıda radikal türüne karşı güçlü bir antioksidan ve serbest radikal süpürücüsü olarak davrandığı da gösterilmiştir (Reiter ve ark., 2000).

2.4. Sitokinler ve İnflamasyon

Sitokinler, bağışıklık sisteminin temel düzenleyici moleküllerinden olup hücreler arası iletişimi sağlar ve özellikle inflammatuar süreçlerde kritik roller üstlenir. Küçük yapıllı glikoproteinler olan bu moleküller, genellikle monositler, makrofajlar, lenfositler ve diğer immün sistem hücreleri tarafından sentezlenir. Cd gibi toksik ajanlara maruziyet, sitokin profili üzerinde önemli değişikliklere yol açarak dokularda inflammatuar yanıtın artmasına neden olabilir (Das ve Al-Naemi, 2019).

Kadmiyum maruziyeti sadece OS'u değil aynı zamanda inflammatuar yanıtları da tetikler. Hücrel hasar sonucu aktive olan bağışıklık hücreleri proinflammatuar sitokinlerin üretimini artırır (Liu ve ark., 2009). Cd'nin hücrel düzeyde Nükleer Faktör- κ B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi, proinflammatuar sitokinlerin gen ekspresyonunu artırır. Bu süreçte en sık gözlenen sitokinler arasında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 yer almaktadır. TNF- α , hücre ölümünü (apoptoz), doku hasarını ve diğer inflammatuar olayları tetikleyen çok yönlü bir sitokindir. IL-1 β ve IL-6, akut inflamasyon sürecinde önemli rol oynayarak vasküler geçirgenliği artırır, bağ dokusu yıkımını kolaylaştırır ve lokal inflamasyonun ilerlemesine zemin hazırlar (Das ve Al-Naemi, 2019).

Yukarıda bahsedilen sitokinlerin seviyelerinin doku ve organlardaki artışı uterus gibi hedef dokularda vasküler hasar, hücre ölümü, bağ dokusu fibrozisi ve hormonal reseptör duyarlılığında değişiklik gibi patolojik sonuçlar doğurduğu bilinmektedir. Cd'nin dokulara olan direkt etkisinden ziyade, oluşturduğu inflamatuvar mikro çevre sayesinde dolaylı etkilerinin daha belirgin olduğu görülmektedir. Bu durum, reproduktif sistemin hassas yapısını bozarak fertilité üzerinde olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (Maretta ve Maretová, 2022).

2.5. Melatonin'in Antioksidan ve Antiinflamatuvar Etkileri

Melatonin, esas olarak pineal bez tarafından salgılanan bir hormondur (Eybl ve ark., 2006; Romero ve ark., 2011). Melatonin aynı zamanda retina, lens, kemik iliği hücreleri, bağırsak ve deri gibi diğer hücre, doku ve organlarda da sentezlenmekte olup, burada parakrin ve otokrin etkiler göstermektedir (Acuña-Castroviejo ve ark., 2014). Ayrıca, lokal olarak üretilen melatonin, hücreleri serbest radikallere karşı doğrudan korumaktadır (Manchester ve ark., 2015).

Melatoninin organizmada farklı işlevleri de bulunmaktadır. Bunlar arasında, biyolojik saatin düzenlenmesi, memelilerde cinsel olgunlaşma ve üreme süreçlerine katılımı da yer almaktadır (Quera Salva ve ark., 2011). Hem endojen antioksidan sistemleri destekleyerek hem de serbest radikalleri doğrudan temizleyerek hücreleri korur (Reiter ve ark., 2014). Ayrıca melatonin, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak dokulardaki inflamatuvar yanıtı da sınırlar (Hardeland, 2005).

Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine ulaşarak geniş bir dağılım gösteren melatonin, hidroksil (OH⁻) ve süperoksit radikallerini tutarak enzimatik olmayan bir antioksidan etki gösterir (Aslan ve ark., 1995; Eybl ve ark., 2006). Melatonin, çeşitli toksinlerin neden olduğu oksidatif hasara karşı korumada son derece etkili olduğu bilinen güçlü bir serbest radikal temizleyici ve antioksidandır (Reiter ve ark., 2000; Srinivasan ve ark., 2005). Ayrıca, SOD, GSH-Px ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimlerin sentezini uyararak ve GSH düzeylerini artırarak hücrenin antioksidan potansiyelini güçlendirir (Gómez ve ark., 2005; Srinivasan ve ark., 2005).

2.6. Nano Zeolitler ve Melatonin Taşınımı

Zeolitler, gözenekli, hidratlanmış kristal yapıya sahip alüminosilikat (Al_2SiO_5) bileşiklerdir. Bu malzemeler, silisyum (Si), alüminyum (Al) ve tetraoksijen (O_4) tetrahedronlarından oluşan üç boyutlu bir iskelet yapısına sahiptir. Bu yapıda her tetrahedron, oksijen atomlarını komşu tetrahedronlarla paylaşır. Zeolitin iskelet yapısı, Si^{4+} iyonlarının yerine Al^{3+} iyonlarının bulunması nedeniyle sabit negatif yüke sahiptir. Zeolitler, yüksek ısı ve radyasyon kararlılıkları, seçicilikleri ve kation değişim kapasiteleri sayesinde çeşitli ağır metallerin kationik formlarının sulu çözeltilerden uzaklaştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Faghihian ve Riazi, 2013). Tıp, tarım, deterjan sanayi ile nükleer ve biyogaz endüstrilerinde de kullanım alanı bulmuştur (Ansari ve ark., 2014). Biyouyumlu özellik gösterdiklerinden dolayı güvenli oral manyetik rezonans görüntüleme kontrast ajanları, ilaç taşıyıcıları, cilt beyazlatıcı ajanlar ve antikanser ajanlar olarak da kullanılmaktadırlar. Bununla beraber fibroblast hücre hatlarında titanyum dioksit (TiO_2) kaynaklı reaktif oksijen türlerini azaltmada ve hipoksi koşullarında hücrelere oksijen taşınımını artırmada etkili oldukları gösterilmiştir (Ninan ve ark., 2013).

Nano zeolitlerin ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmasının başlıca avantajları yüksek taşıma kapasitesi, yüzey modifikasyonuna uygunluk, biouyumlu ve gözenekli yapıları sayesinde kontrollü salınım sağlayabilmeleridir. Bu taşıyıcı sistemler terapötik moleküllerin biyoyararlanımı artırmakta ve hedef dokularda daha uzun süre kalmasını sağlayarak etkinliğini artırmaktadır. Özellikle kararsız veya hızlı metabolize olan moleküller için bu sistemler farmasötik açıdan önemli avantajlar sunmaktadır (Pandya ve ark., 2024).

Melatonin fizyolojik ortamda hızlı metabolize edildiğinden dolayı biyoyararlanım süresi sınırlıdır. Bu nedenle taşıyıcı sistemleri ile stabilizasyonu gerekmektedir. Nano zeolite adsorbe edilen melatonin hem gastrointestinal yıkıma karşı korunurken hem de hedef dokuya (örneğin uterus) daha etkin biçimde ulaştırılabilir. Ayrıca nano zeolitler sayesinde melatoninin kontrollü salınımı sağlanarak plazma konsantrasyonunun daha uzun süre sabit kalması mümkün olur. Bu

durum tedavi etkinliğini artırırken aynı zamanda toksisite riskini de azaltabilir (Mirza-Aghazadeh-Attari ve ark., 2022).

Ayrıca zeolitlerin Cd gibi ağır metallerle bağ kurma kapasiteleri de mevcuttur. Bu özellik hem melatonin taşınımını hem de Cd'nin biyolojik sistemlerden uzaklaştırılmasını aynı anda gerçekleştirme potansiyeli sunar. Bu nedenle melatonin yüklü nano zeolit sistemleri hem antioksidan koruma hem de metal detoksifikasyon amacıyla çift yönlü terapötik uygulamalar için umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Margeta ve ark., 2013).

2.7. Kadmiyum'un Uterus Dokusuna Özgü Etkileri

Üreme sistemi, endokrin ve immün sistemle sıkı bir etkileşim içinde olduğu için çevresel toksik ajanlara karşı oldukça duyarlıdır. Cd'nin dişi üreme sistemi üzerindeki etkileri birçok deneysel çalışmada gösterilmiş ve uterusun bu toksik etkilere karşı önemli bir hedef organ olduğu belirlenmiştir. Cd'nin uterus dokusunda neden olduğu başlıca patolojik değişiklikler arasında doku dejenerasyonu, inflamasyon, vasküler hasar, hormonal reseptör ekspresyonunda bozulma ve hücre proliferasyonunun engellenmesi yer almaktadır (Chedrese ve ark., 2006).

Kadmiyum, uterus dokusunda biriktikçe endometriyal hücreler de oksidatif hasar meydana gelmektedir. Bu durum mitokondriyal membran stabilitesinin bozulmasına, hücre iskelet yapısının zarar görmesine ve hücre ölümünün tetiklenmesine neden olur. Ayrıca, Cd'un antioksidan savunma sistemlerini inhibe etmesiyle oluşan OS, LPO'yu artırarak doku yapısını daha da bozmaktadır (Hu ve ark., 2023).

Hormonal düzeyde ise Cd, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirerek hormonal sinyalizasyonu etkiler. Bu durum hem endometriyal proliferasyonu hem de uterusun siklik değişimlerini olumsuz yönde etkiler. Uterusta implantasyon süreci, östrojen-progesteron dengesi ve endometriyal bütünlük açısından kritik öneme sahiptir. Cd'nin bu sistemi bozması gebelik oranlarının azalmasına ve embriyonik gelişim bozukluklarına yol açabilir (Chedrese

ve ark., 2006). Ayrıca Cd'nin yol açtığı lokal inflamatuvar yanıt, uterus dokusunda lökosit infiltrasyonu, damar geçirgenliğinde artış ve bağ doku fibrozisi gibi sekonder hasarları da beraberinde getirir. Bu süreç yalnızca akut toksisiteye değil aynı zamanda uzun süreli infertiliteye neden olabilecek kalıcı yapısal bozukluklar oluşturabilir (Hu ve ark., 2023).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Nano Zeolitin Kristalizasyonu ve Sentezi

Zeolit örnekleri, Türkiye'nin en önemli zeolit kaynağı olan Kuzeybatı Anadolu'daki Bigadiç bölgesinden temin edildi. Yem katkısı olarak kullanılmak üzere 0–1,5 mm boyutundaki zeolit örnekleri Bigadiç'teki üreticiden sağlandı. Kimyasal bileşim analizi ise X-ışını floresans (XRF) tekniği kullanılarak (Thermo Fisher Scientific, ABD) gerçekleştirilmiş olup zeolite ait sonuçlar Tablo 3.1.'de belirtildi. Nano zeolit sentezi için çalışmada kullanılacak tüm kimyasallar analitik saflıkta olacak şekilde ayarlandı. Nano zeolit sentezinde alüminat kaynağı olarak sodyum alüminat (NaAlO_2), silika kaynağı olarak, sodyum metasilikat ($\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum dodesil sülfat (SDS) ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OSO}_3\text{Na}$) kullanıldı. Nano zeolitin sentezinde hidrotermal sentez yöntemi kullanıldı.

Deiyonize saf su içerisine $5.5\text{Na}_2\text{O}:1.0\text{Al}_2\text{O}_3:4.0\text{SiO}_2:190\text{H}_2\text{O}:0.2\text{SDS}$ mol oranında olacak şekilde alüminat, silikat ve SDS örnekleri homojen bir şekilde hazırlandı. Homojen alüminasilikat çözeltisi hazırlamak için başlangıçta 50 ml deiyonize saf su falkon tüpüne alındı. Daha sonra silis kaynağı olarak 3.43 g $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, alümina kaynağı olarak 2.42 g NaAlO_2 tartıldı, sonrasında ise 0,05 M, 25 ml SDS çözeltisi hazırlandı. Başlangıçta 5.34 g NaOH katısı, bir buz banyosu kullanılarak 50 ml deiyonize su içerisinde çözüldürüldü. Daha sonra 250 rpm karıştırma hızında karıştırılan NaOH çözeltisine yavaş yavaş NaAlO_2 ilave edildi. Bu karışıma daha sonra sodyum tiyosülfat ($\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) eklendi. Daha sonra tüm karışım, uygun büyütme için 50°C 'de 48 saat tutuldu. Sentezlenen çözelti 50 ml teflon sızdırmaz paslanmaz çelik otoklava aktarılarak 4 gün süreyle 60°C 'de etüvde tutuldu. Oluşan ürünler santrifüjleme (7500 rpm) ile geri kazandırıldı. pH değeri 8'in altına düşene kadar deiyonize su ile yıkandı. Karakterizasyon için 40°C 'de 24 saat daha kurutuldu (Ansari ve ark., 2014).

Tablo 3. 1. Kullanılan zeolitin fiziksel ve kimyasal özellikleri.

Fiziksel özellikler		Kimyasal Bileşim (% Ağırlık)	
Toz yoğunluğu	1.42 g cm ⁻³	SiO ₂	69.20
Katı yoğunluğu	2.14 g cm ⁻³	Al ₂ O ₃	10.81
Sertlik	3.5 – 4.0 Mohs	TiO ₂	0.08
Özgül yüzey alanı	14.5 m ² g ⁻¹	Fe ₂ O ₃	1.18
Renk	Fildişi	Na ₂ O	0.37
Akışkanlaşma sıcaklığı	1506 °C	K ₂ O	2.78
Kasyon değişim kapasitesi	1.57 meq g ⁻¹	CaO	2.98
Gözeneklilik	%40	MgO	1.48
pH	7.0	P ₂ O ₅	0.02
		SO ₃	0.04
		Kızdırma kaybı (LOI) (1050 °C)	11.06

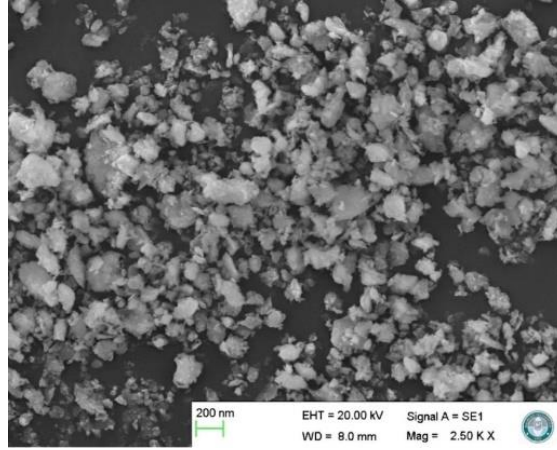
3.2. Nano Zeolit Yüzeyine Melatonin Adsorpsiyonu

Sentezlenen nano zeolit yüzeylerine, melatonin adsorpsiyonu, katı/sıvı arayüzeylerde gerçekleştirildi. Çeşitli derişimlerde hazırlanan melatonin çözeltilerine belirli k/s oranlarında nano zeolit eklenerek, maksimum adsorpsiyon kapasiteleri, Langmuir ve Freundlich gibi izoterm denklemler ve grafikler kullanılarak belirlendi. Melatonin, (C₁₃H₁₆N₂O₂) %98 saflıkta katı olarak temin edildi (Kod: 1002042514).

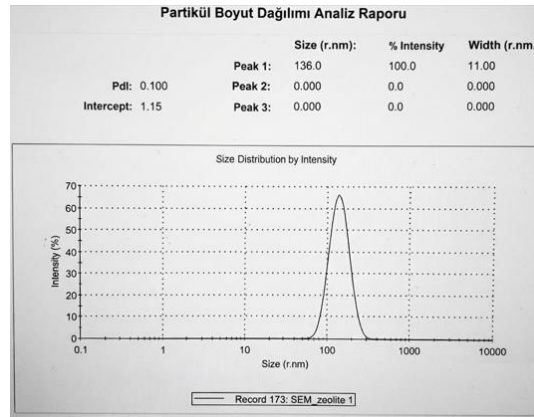
3.3. Nano Zeolit Örneklerinin Karakterizasyonu

Sentezlenen ürünler, X ışını kırınımı (XRD), Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) teknikleri ile karakterize edildi. Sentezlenen zeolit fazlarının kristalliği ve saflığı, bir Cu-K radyasyonu ($\lambda=1.54$ Å) ile çalışan bir X ışını difraktometresi kullanılarak XRD ile değerlendirildi. FTIR

ölçümleri, FTIR spektrometre ile yapıldı. Sentezlenen zeolitın morfolojik özellikleri ve kristal boyutları için SEM ile görüntüleme yapıldı (Şekil 3.1.) (Şekil 3.2.).



Şekil 3. 1. Hidrotermal sentez yöntemiyle elde edilen zeolitın SEM görüntüsü. Mag: büyütme oranı; WD: genişlik dağılımı.



Şekil 3. 2. Nano-zeolitın hidrotermal sentezi örneklerinin tane boyutu dağılımı. PDI: Polidispersite indeksi; nm: nanometre.

3.4. Hayvan Materyali

Bu araştırmada, 32 sağlıklı yetişkin (6-7 haftalık) dişi Wistar Albino rat (100-120 gram) kullanıldı. Araştırmada kullanılan hayvanlar, Balıkesir Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Araştırma süresince hayvanların yaşam koşulları, uluslararası deney hayvanları bakım

ve kullanım standartlarına uygun şekilde düzenlendi. Tüm sıçanlar, sabit sıcaklık (22 ± 2 °C), nem oranı (50 ± 10) ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsüne sahip kontrollü bir ortamda tutuldu. Araştırma süresince (28 gün) hayvanlar standart rat yemi ve su ile ad libitum olarak beslendi. Çalışma boyunca, sıçanların stres faktörlerinden uzak bir ortamda tutulmasına ve refahlarının korunmasına özen gösterildi.

3.5. Çalışma Dizaynı

3.5.1. Etik

Balıkesir Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu tarafından 05/03/2026 tarihinde 2026/3-10 nolu kararı ile onaylanmıştır. (Ek:1).

3.5.2. Hayvanların Seçimi

Her bir rat için ayrı Pasteur pipetleri kullanılarak vajinaya az miktarda fizyolojik serum (0,2 ml) verildi. Yayma lamı üzerine alınan hücre süspansiyonundan iki damla incelenerek östrus siklusunun evreleri belirlendi. Kornifiye hücreler ile yuvarlak/çekirdekli epitel hücrelerinin varlığına göre proöstrus ve/veya östrus evresinde olduğu saptanan toplam 32 rat çalışmaya dâhil edildi.

DeneySEL çalışma 28 günlük bir uygulama periyodunu kapsamakta olup, ratlar rastgele dört farklı deney grubuna ayrıldı.

- **Kontrol Grubu (K; n=8):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Ayrıca, gastrik gavaj yoluyla fizyolojik tuzlu su çözeltisi haftada 3 gün boyunca uygulandı.
- **Kadmiyum Grubu (Cd; n=8):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Taze içme suyunda çözdürülmüş 2.04 mg/ml

dozundaki Cd gastrik gavaj yardımı ile haftada 3 gün olmak üzere 28 gün boyunca uygulandı.

- **Melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit Grubu (Manz; n=8):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak uygulandı. 8 g/kg vücut ağırlığı/gün dozundaki melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit süspansiyonu gastrik gavaj yardımı ile haftada 3 gün olmak üzere 28 gün boyunca uyguladı. Adsorbe edilecek melatonin dozu 10 mg/kg olarak belirlenmiştir.
- **Kadmiyum + Melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit Grubu (Cd + Manz; n=8):** Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi. Taze içme suyunda çözdürülmüş 2.04 mg/ml dozundaki Cd ile 8 g/kg vücut ağırlığı/gün dozundaki melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit süspansiyonu gastrik gavaj yardımı ile haftada 3 gün olmak üzere 28 gün boyunca uygulandı. Adsorbe edilecek melatonin dozu 10 mg/kg olarak belirlenmiştir.

3.6. Serum ve Doku Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Deneyisel çalışma sonucunda (4 hafta), hayvanlar genel anestezi amacıyla Ksilazin (10 mg/kg) ve Ketamin (5 mg/kg) kombinasyonu ile anestezi altına alındıktan sonra kardiyak punksiyon yöntemi kullanılarak kalpten yeterli miktarda kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri serum elde etmek amacıyla antikoagülsüz BD Vacutainer SST™ II Advance-367953 tüplere aktarıldı. Toplanan kan örnekleri, +4°C'de 3000 devir/saniye 25 dakika boyunca (Heinrich, Almanya) santrifüj cihazında işlendi. Santrifüj işlemi sonrasında elde edilen serum örnekleri, analiz için uygun koşullarda saklanmak üzere steril endorff tüplerine aktarıldı. Analiz zamanına dek -20 °C'de saklandı.

Kan örneklerinin alınmasının ardından anestezi altında etik kurallar çerçevesinde servikal dislokasyon yöntemiyle hayvanlara ötenazi uygulandı. Ötenazi sonrası, hayvanların uterus dokuları dikkatle çıkarılarak endorff tüplerine konuldu ve analiz zamanına dek -20 °C'de saklandı.

3.7. Serum Cd Seviyelerinin Tespiti

Serum örneklerinin mineralizasyonu için atmosferik basınçta ıslak kül sindirimi prosedürü kullanıldı (Şekil 3.3.). Cd'nin serbest kalması için tüm organik maddenin tamamen çözündürülmesi ve parçalanması gerekmektedir. Bu yüzden organik maddeyi parçalamak için oksitleyici asitler kullanıldı. Kan serum örneği (1 ml) bir behere aktarıldı ve üzerine 5 ml nitrik asit (HNO_3) ile 2 ml H_2O_2 eklendi. Kullanılan beherler etrafa sıçramayacak şekilde ayarlanıp çeker ocak altında $95\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye ısıtılmış tablaya yerleştirildi. Berrak çözeltiler elde edilene kadar (1-2 saat) mineralizasyon sürdürüldü (Şekil 1.). Berrak çözeltiler flakonlara alındı ve 10 ml'ye kadar distile su ile seyreltildi. Elde edilen örnekler analiz zamanına kadar $+4\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı. Analiz ICP-OES Perkin Elmer Optima 7300, USA'da gerçekleştirildi (Bagheri ve ark., 2012; Mendil ve ark., 2009; Tokay ve Bağdat, 2016; Twyman, 2005).



Şekil 3. 3. Serum örneklerinin mineralizasyonu için atmosferik basınçta ıslak kül sindirimi prosedürü.

3.8. Serum MDA, SOD, GSH-Px ve CAT Seviyelerinin Tespiti

Yukarıda belirtilen serum örneklerinden MDA (Kod: SH0020), GSH-Px (Kod: E3921Hu), CAT (Kod: E0869Ra) ve SOD (Kod: E1444Ra) enzim aktiviteleri, üretici firma talimatları ve kullanım kılavuzu dikkate alınarak, ticari ELISA kitleri (BT-LAB,

Şanghai, Çin) yardımıyla Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) cihazı (Biotek ELX800, ABD) kullanılarak ölçülmüştür.

3.9. Serum Total Antioksidan Seviyeleri (TAS), Total Oksidan Seviyeleri (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Seviyelerinin Tespiti

Serum örneklerinden TAS (BT Lab, E1710Ra, Çin) ve TOS (BT Lab, E1512Ra, Çin) düzeyleri, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak ticari ELISA kitleri kullanılarak ve bir ELISA okuyucu (SPECTROstar Nano, Almanya) ile kantitatif olarak ölçülmüştür. Serum örneklerindeki OSİ düzeyleri, TAS ve TOS değerleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır: OSİ (%) = (TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) / TAS (mmol Trolox eşdeğeri/L)) \times 10 (Aycicek ve ark., 2005).

3.10. Uterus Örneklerinde Antioksidan Enzim ve Sitokin Seviyelerinin Tespiti

3.10.1. Antioksidan Enzim Seviyelerinin Tespiti

Elde edilen doku örnekleri (900 μL fosfat tamponlu salin içerisinde 100 mg uterus dokusu), ultrasonik homojenizatör (Isolab, Merck, Almanya) kullanılarak 7000 rpm'de homojenize edildi. Daha sonra örnekler, süpernatant elde etmek amacıyla oda sıcaklığında $4025 \times g$ 'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi (Sigma 18-K, Newtown, Shropshire, Birleşik Krallık). Ayrıca doku ve belirli standartlar ekstrakte edilerek türevlendirildi ve MDA, GSH-Px, CAT ve SOD için ön kaplanmış mikrotitre şeritlerinde ELISA analizine tabi tutuldu. Kuyucuklardaki çözeltinin absorbansı, mikropilaka okuyucu (Biotek ELX800, ABD) kullanılarak 450 nm dalga boyunda 15 dakika olarak ayarlandı. Optik yoğunluk değerleri, standart eğri yardımıyla enzim düzeylerinin hesaplanmasında kullanıldı. MDA (Kod: SH0020), GSH-Px (Kod: E3921Hu), CAT (Kod: E0869Ra) ve SOD (Kod: E1444Ra) enzim aktiviteleri, doku (uterus) örneklerinde ticari ELISA kitleri (BT-LAB, Şanghai, Çin) kullanılarak ELISA cihazı (Biotek ELX800, ABD) ile belirlendi.

3.10.2. Sitokin Seviyelerinin Tespiti

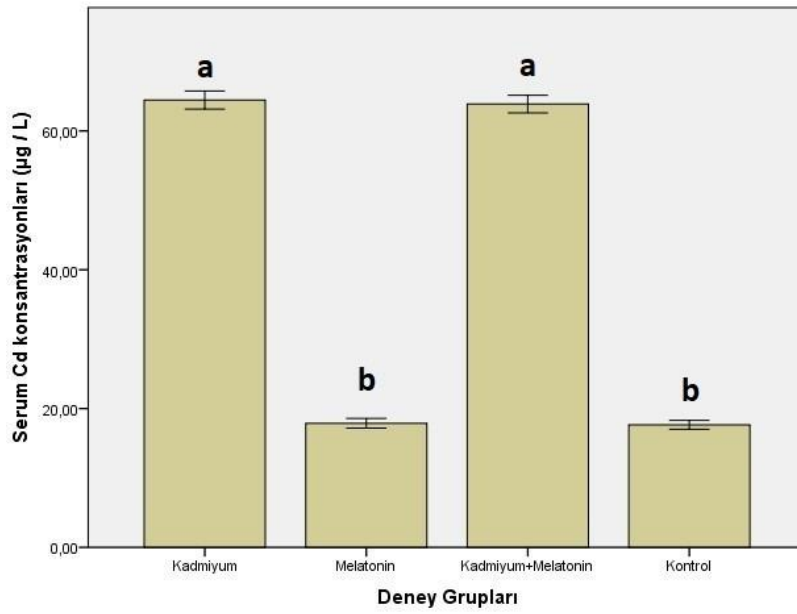
Homojenize edilen uterus doku örneklerinden IL-1 β (Kod: E0119Ra), TNF- α (Kod: E0764Ra), IL-6 (Kod: E0135Ra) ve IL-10 (Kod: E0108Ra) sitokin düzeyleri, üretici firma kullanım talimatları dikkate alınarak ticari ELISA kitleri (BT-LAB, Şanghay, Çin) yardımıyla ELISA cihazı (Biotek ELX800, ABD) ile ölçüldü.

3.11. İstatistiksel Analizler

Bu araştırmada istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen tüm veriler ortalama \pm standart hata (SEM) şeklinde ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu ve varyans homojenliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Parametreler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmış, gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında ise Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Serum Cd konsantrasyonları K grubuna kıyasla Cd ve Cd+Manz gruplarında daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Çalışmada, serum Cd konsantrasyonları Cd grubu ile Cd+Manz grubunda benzer tespit edilmiştir ($p>0.05$). Öte yandan, K grubu ile Manz grubu arasında istatistiksel bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. Deney gruplarına göre serum Cd konsantrasyonları.

Serum MDA ve antioksidan (SOD, GSH-Px ve CAT) seviyeleri değerlendirildiğinde, çalışma grupları (Cd, Manz, Cd+Manz ve K) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Deney gruplarına ait serum MDA, SOD, GSH-Px ve CAT seviyeleri.

Gruplar	n	MDA (nmol/ml)	SOD (ng/ml)	GSH-Px (mmol/L)	CAT (CU/L)
Cd	8	2,20±0,19	3,85±0,14	1063,92±40,44	43,49±3,00
Manz	8	2,14±0,06	5,45±0,46	1392,28±120,22	46,17±2,52
Cd+Manz	8	2,19±0,09	4,18±0,06	1085,96±25,92	45,79±5,82
K	8	1,90±0,03	5,42±0,12	1500,13±80,75	49,26±3,36

Veriler ortalama ± standart hata (SEM) olarak verilmiştir.

Gruplara ait serum TAS düzeyleri incelendiğinde; Cd uygulaması, Cd grubuna (1,27±0,02) ait hayvanlarda K grubu (1,52±0,05) ile kıyaslandığında TAS düzeylerinde düşüşe sebep olmuştur ($p<0.05$). Manz uygulaması ise Cd+Manz grubuna (1,35±0,01) ait hayvanlardaki TAS düzeylerini Cd grubu (1,27±0,02) ile kıyaslandığında değiştirememiştir ($p>0.05$). Çalışmada, serum TOS değerleri açısından en düşük TOS seviyesi Manz grubunda (6,83±0,50) tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna karşın, en yüksek TOS seviyesi ise K grubuna (11,03±0,32) kıyasla Cd grubunda (14,21±1,16) belirlenmiştir ($p<0.05$). Çalışmamızda, OSİ değerleri ise en yüksek seviyede Cd grubunda (1,10±0,07) belirlenirken, en düşük seviyede Manz grubunda (0,44±0,21) tespit edilmiştir ($p<0.05$). Cd+Manz uygulaması da serum OSİ değerlerinde düzelmeye sebep olmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Deney gruplarına ait serum TAS, TOS ve OSİ seviyeleri.

Gruplar	n	TAS	TOS	OSİ
Cd	8	1,27±0,02 ^b	14,21±1,16 ^a	1,10±0,07 ^a
Manz	8	1,51±0,04 ^a	6,83±0,50 ^c	0,44±0,21 ^c
Cd+Manz	8	1,35±0,01 ^b	12,92±0,40 ^{ab}	0,85±0,04 ^b
K	8	1,52±0,05 ^a	11,03±0,32 ^b	0,81±0,02 ^b

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Veriler ortalama ± standart hata (SEM) olarak verilmiştir.

Çalışmada, deney gruplarına ait uterus dokusunda MDA, SOD, GSH-Px ve CAT düzeyleri incelenmiştir. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, gruplar (Cd, Manz, Cd+Manz ve K) arasında yukarıda belirtilen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Çalışma gruplarına ait uterus dokusu MDA ve antioksidan seviyeleri.

Gruplar	n	MDA (nmol/ml)	SOD (ng/ml)	GSH-Px (mmol/L)	CAT (CU/L)
Cd	8	4,07±0,33	30,90±2,84	1584,37±84,36	6,80±0,96
Manz	8	3,82±0,54	36,35±4,28	2036,87±250,49	7,56±1,14
Cd+Manz	8	4,04±0,35	34,72±6,00	1629,37±79,22	7,04±0,88
K	8	3,74±0,77	39,86±2,26	1980,00±183,75	8,72±0,85

Veriler ortalama ± standart hata (SEM) olarak verilmiştir.

Çalışmada, uterus dokusu TNF- α düzeyleri Cd uygulamasına bağlı olarak Cd grubundaki (4,42± 0,42) hayvanlarda K grubuna (2,13±0,46) kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Cd+Manz uygulaması ise Cd uygulamasına bağlı olarak yükselen doku TNF- α düzeylerinde gerilemeye sebep olmuştur ($p<0.05$). IL-6 seviyeleri değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$). IL-10 ve IL-1 β düzeyleri açısından ise Cd grubu ile K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0.05$), ancak diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Deney gruplarına ait uterus dokusu bazı sitokin seviyeleri.

Gruplar	n	TNF-α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)
Cd	8	4,42 \pm 0,42 ^a	13,55 \pm 8,74	148,98 \pm 13,20 ^b	114,62 \pm 12,98 ^b
Manz	8	2,46 \pm 0,10 ^{bc}	4,70 \pm 2,88	191,31 \pm 12,36 ^{ab}	148,74 \pm 23,87 ^{ab}
Cd+Manz	8	3,26 \pm 0,23 ^b	7,57 \pm 6,23	155,78 \pm 15,15 ^{ab}	128,02 \pm 10,60 ^{ab}
K	8	2,13 \pm 0,46 ^c	3,73 \pm 0,54	203,44 \pm 20,94 ^a	181,60 \pm 22,02 ^a

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,05).

Veriler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Kadmiyum ihtiva eden yiyecek ve içeceklerin alınımı, mesleki maruziyet, ileri yaş, sigara kullanımı ve Fe eksikliği gibi faktörler, kandaki Cd düzeylerinin yükselmesinde önemli rol oynamaktadır (Charkiewicz ve ark., 2023). Daha önce yapılan birçok bilimsel çalışmada serum Cd konsantrasyonlarının artması ile LPO ve reaktif oksijen türlerinin artmasına bağlı olarak OS'un artması, ayrıca antioksidan sistemin baskılanması gibi birçok biyokimyasal olayla ilişkilendirilmiştir (Samarghandian ve ark., 2015; Sarkar ve ark., 1998).

Çalışmada, dişi sıçanlara 28 gün boyunca oral yolla 2.04 mg/ml Cd uygulanması serum Cd düzeylerinde önemli artışa neden olmuştur. Benzer şekilde, Nasiadek ve ark. (2019)'ı da 30 gün boyunca 0.09–4.5 mg/kg canlı ağırlık dozlarında oral Cd uygulamasının dişi sıçanların kan Cd konsantrasyonlarında doza bağımlı olarak anlamlı bir artışa yol açtığını bildirmişlerdir (Nasiadek ve ark., 2019). Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar (Kisadere ve ark., 2023; Liu ve ark., 2020)'nın sonuçları ile benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar, çalışmada uyguladığımız Cd dozunun ve süresinin uygun olduğunu, buna bağlı olarak Cd seviyelerinin dişi ratlarda yükseldiğini ortaya koymuştur. Öte yandan, çalışmadaki Manz uygulaması Cd+Manz grubuna ait serum Cd konsantrasyonlarında Cd grubuna kıyasla herhangi bir değişime sebep olmamıştır. Yapılan literatür çalışmasında, Manz uygulamasının dişi ratların serum Cd konsantrasyonlarındaki etkisini konu alan herhangi bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Ancak sazan balığı ile yapılan bir çalışmada Cd+melatonin uygulanan grupta kan Cd düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır, ancak bu düzey, K grubuna göre anlamlı derecede yüksek kalmıştır (Drâg-Kozak ve ark., 2021). Çalışmada, serum Cd konsantrasyonlarının Cd ve Cd+Manz uygulanan gruplarda yüksek kalması ve bu iki grup arasında fark olmaması, melatoninin toksin birikimini doğrudan azaltmak yerine Cd'nin yarattığı hücrel stres sinyallerini ve inflamasyonu modüle ederek koruyucu etki sağlayabileceğini destekler niteliktedir. Literatürde melatoninin Cd toksisitesini azaltıcı mekanizmalarının hem doğrudan ROS süpürme hem de hücrel savunma yollarının düzenlenmesi yoluyla olduğu bildirilmiştir (López ve ark., 2006).

Melatoninin bu etkilerinin çalışmada görülmemesinin sebebi olarak, nanozeolitin iyon değişim kapasitesinin kısmen düşük olması söylenebilir.

Kadmiyum'un kanda ve farklı doku tiplerinde neden olduğu hasarın, ROS oluşumu ve antioksidanların tükenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kırsadere ve ark., 2021; Kırsadere ve ark., 2021). Çalışmada, serum MDA konsantrasyonları Cd grubundaki hayvanlarda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak olmasa da en yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Bu bulgular, daha önce konu ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (Chater ve ark., 2009; Kara ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2019). Diğer taraftan, çalışmada uygulanan Manz, Cd+Manz grubu da dahil olmak üzere gruplar arasında herhangi bir anlamlı değişime sebep olmamıştır. (Konar ve ark., 2007)'nin erkek ratlarda yaptığı bir çalışmada ise melatonin (1 mg/kg) uygulamasının Cd uygulamasına bağlı olarak artan serum MDA seviyelerini düşürdüğü ortaya konmuştur. Farklı sonuçların sebebi; uygulanan melatonin dozu ve süresi ya da çalışmalarda kullanılan hayvanların cinsiyetinin farklılığı olabilir.

Bu çalışmada, Cd'nin (2,04 mg/ml, 28 gün süreyle oral yolla) uygulanması, dişi ratlarda serum GSH-Px düzeyleri ile SOD ve CAT enzim aktivitelerini etkilememiştir. Ayrıca, deney grupları (Cd, Manz ve Cd + Manz) arasında serum örneklerindeki enzim aktiviteleri bakımından anlamlı bir değişiklik de belirlenememiştir. (Abdel-Wahab ve ark., 2017)'i, Cd uygulamasının (50 mg cc/kg, 1 ay süreyle, oral) dişi ratlarda serum TAS düzeyini anlamlı şekilde azalttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, (Xue ve ark., 2019)'nin Sprague-Dawley dişi ratlarda yaptıkları başka bir çalışmada ise, Cd grubunda (CdCl₂, 6 mg/kg, canlı ağırlık) serum CAT aktivitesi ve GSH-Px düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığı, ancak serum SOD aktivitesinin K grubuna kıyasla değişmediği tespit edilmiştir. Farklılıkların sebebinin, uygulanan Cd dozu ve süresi olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, bu çalışmada Manz uygulaması Cd+Manz grubunda serum GSH-Px, SOD ve CAT seviyelerini Cd grubu ile kıyaslandığında değiştirmemiştir. Ratlarda yapılan diğer bir bilimsel çalışmada ise, Cd + melatonin uygulanan grupta serum SOD ve GSH-Px değerlerinin K grubuna yakın olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber, Cd+ melatonin uygulanan grupta Cd grubuna kıyasla serum SOD ve GSH-Px değerlerinde artış olduğu da bildirilmiştir (Konar ve ark., 2007). Yine, El-Sokkary ve ark., 2010 yaptığı çalışmada ise oral Cd uygulaması yapılan sıçanlara melatonin takviyesi yapıldığında, karaciğer dokusu

MDA düzeylerindeki artışın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Cd verilen sıçanlara melatonin uygulanması, karaciğer SOD aktivitesini ve GSH-Px konsantrasyonunda da anlamlı düzeyde artışa sebep olmuştur. Cd'a maruz bırakılan sıçanlarda melatonin uygulamasına bağlı olarak serum GSH-Px, SOD ve CAT konsantrasyonlarında meydana gelen değişimin ana sebebini, melatonin uygulama dozu ya da farklı doku yapısı oluşturmuş olabilir. Ayrıca, melatoninin nano zeolit içerisinde difüzyonunda da aksaklıklar meydana gelmiş olabilir.

Çalışmada, dişi ratlara 4 hafta boyunca yapılan Cd uygulaması, Cd grubunda serum TAS düzeylerini düşürürken, TOS enzim aktivitelerini artırmıştır. (Tavşanlı & Kısadere, 2020)'nin yaptığı bir çalışmada Cd uygulamasının (4 hafta, 2 mg/kg doz, oral yol) dişi ratlarda TOS düzeylerinin, Cd grubunda diğer deney gruplarına (K, Melatonin, Cd + Melatonin) kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Melatonin uygulamasının TAS düzeylerini K, Cd + Melatonin ve Cd gruplarına kıyasla olumlu yönde etkilediğini de bildirmişlerdir. Öte yandan, çalışmamızda Manz uygulamasının Cd+Manz grubunda TAS ve TOS seviyelerini Cd grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir şekilde düzeltmediği görülmüştür. Bu sonuçlar melatonin-zeolit'in sistemik antioksidan kapasiteyi tamamen normalize etmekte sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, serum TOS ve OSİ değerlerindeki kısmi düzelleme, melatonin sistemik oksidatif yükü azaltıcı etkisinin uygulanan dozda kısmi olduğunu göstermektedir (Chuffa ve ark., 2021; Mirza-Aghazadeh-Attari ve ark., 2022).

Canlı organizmadaki çeşitli dokulara benzer şekilde uterus dokusunda da biriken Cd, bu doku üzerinde de çeşitli olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Cd'nin uterus dokusunda oksidatif stres mekanizmalarını tetikleyerek lipid peroksidasyonunu artırdığı, antioksidan savunma sistemini baskıladığı ve hücrel hasara yol açtığı ifade edilmektedir. Bu süreç, endometrial yapıda dejeneratif değişikliklere, inflamatuvar yanıtın artmasına ve sitokin dengesinin bozulmasına neden olarak, uterus fizyolojik fonksiyonların zayıflamasına ve üreme performansının olumsuz etkilenmesine yol açabilmektedir (Nasiadek ve ark., 2014).

Bu çalışmada, Cd uygulaması (2,04 mg/ml, 28 gün süreyle, oral yolla) ratlarda uterus MDA değerlerini, SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerini anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Daha önce konu ile ilgili yapılan bir çalışmada ise; Cd'nin rat

uterus ve over dokusundaki birikiminin SOD, CAT, GSH-Px ve GSH düzeylerini azalttığı, buna karşın MDA ve H₂O₂ değerlerini artırdığı bildirilmiştir (Nna ve ark., 2017). Yine daha önce yapılan bilimsel bir çalışmada, uterus dokusundaki MDA değerlerinin ancak 6 aylık Cd uygulaması sonrası anlamlı bir şekilde arttığı rapor edilmiştir. Bununla beraber, aynı uygulama dozunun (4,5 mg/kg, canlı ağırlık) dışı Wistar ratlarda uterus CAT aktivitesini azalttığı, ancak uterus dokusundaki GSH düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Nasiadek ve ark., 2019). Daha önce yapılan farklı çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, uterus dokusundaki antioksidan enzim aktivitelerinin daha çok yüksek Cd dozu ve uygulama süresi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Öte yandan, bu çalışmada Manz uygulaması deney grupları arasında MDA değerlerinde, GSH-Px, CAT ve SOD enzim aktivitelerinde anlamlı olmasa da kısmi bir değişikliğe neden olmuştur. Candan ve ark. (2016)'nın yaptığı bir çalışmada ise Cd uygulaması (2 mg/kg/gün, 30 gün, gavaş) ile yükselen uterus MDA seviyeleri melatonin uygulamasına bağlı olarak Cd+Melatonin grubunda azalmıştır. Yine uterus CAT enzim aktivitesinin Melatonin ve Cd+Melatonin gruplarında K grubuna kıyasla düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Melatonin ve Cd+Melatonin gruplarında Cd grubuna kıyasla CAT enzim aktivitesinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada GSH-Px düzeylerinde Melatonin ve Cd+Melatonin gruplarında K grubuna kıyasla artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Candan ve ark., 2017). Yine yapılan bir çalışmada melatonin uygulamasına bağlı olarak, Cd+Melatonin grubunda SOD ve CAT seviyelerinde azalış gözlenmezken, melatonin uygulamasının K ve Cd grubuna kıyasla SOD ve CAT aktivitesinde anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Kechiche ve ark., 2021). Uygulanan melatonin dozu ve süresinin farklı olması, farklı cinsiyet ya da nanozeolitin difüzyon etkisinin yeterli olmaması bu sonuçları doğurmuş olabilir.

Çalışmamızda, 4 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanan oral Cd uterus dokusu TNF- α düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur. Yapılan literatür çalışmasında Cd uygulamasının uterus dokusu TNF- α değerleri üzerindeki etkilerini konu alan sadece bir çalışmaya rastlanılmıştır. Bu çalışmada (Kisadere ve ark., 2023)'ı, uterus dokusu TNF- α düzeylerinin Cd uygulamasına bağlı olarak K grubuna kıyasla en yüksek düzeyde Cd grubunda olduğunu belirlemişlerdir. Mevcut çalışmada ise, Manz uygulaması Cd uygulamasına bağlı olarak yükselen doku TNF- α düzeylerinde anlamlı

bir gerilemeye sebep olmuştur. Çalışmamızda ayrıca, Cd grubundaki hayvanlarda K grubuna göre uterus IL-1 ve IL-10 düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, gruplar arasında uterus doku IL-6 düzeyleri açısından herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Kisadere ve ark., 2023 daha önce yaptığı bir çalışmada ise Cd ve K grupları arasında doku IL-6, IL-10 ve IL-1 β düzeyleri açısından anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Yapılan literatür çalışmasında melatonin uygulamasının Cd'a maruz kalmış dişi sıçanların uterus dokusu sitokin seviyelerini nasıl etkilediğine dair özgün bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu sonuçların farklı olması, melatonin uygulama dozu ve süresi, bireysel farklılıklar ya da nano zeolit iyon değişim kapasitesinden kaynaklanmış olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, kadmiyuma maruz kalan dişi ratlarda melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit uygulamasının serum ve doku (uterus) antioksidan ve inflamatuvar parametreler üzerindeki koruyucu etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, nano zeolite adsorbe edilmiş melatonin uygulamasının kadmiyum kaynaklı bazı oksidatif ve inflamatuvar değişiklikleri kısmen önleyebildiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, çalışmanın başlangıçta belirlenen hipotezine büyük ölçüde ulaşıldığını ortaya koymaktadır. Araştırma bulguları doğrultusunda, çevresel toksisiteye maruz kalan canlılarda melatonin destekli nano malzemelerin potansiyel koruyucu bir strateji olarak değerlendirilebileceği önerilmektedir. Ayrıca, kadmiyum gibi ağır metallerin yol açtığı reproduktif sistem hasarlarının önlenmesinde melatonin ve benzeri antioksidan yaklaşımların daha detaylı incelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Wahab, A., Hashem Abdel-Razik, A. R., & Abdel Aziz, R. L. (2017). Rescue effects of aqueous seed extracts of *Foeniculum vulgare* and *Carum carvi* against cadmium-induced hepatic, renal and gonadal damage in female albino rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(12), 1123–1133. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.019>
- Acuña-Castroviejo, D., Escames, G., Venegas, C., Díaz-Casado, M. E., Lima-Cabello, E., López, L. C., Rosales-Corral, S., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2014). Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 71, Number 16, pp. 2997–3025). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A., & Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10, 49. <http://www.rbej.com/content/10/1/49>
- Aitken, J., & Fisher, H. (1994). Reactive Oxygen Species Generation and Human Spermatozoa: The Balance of Benefit and Risk. *BioEssays*, 16(4), 259–267.
- Akkuş İ (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya.
- Ankit, Saha, L., Kumar, V., Tiwari, J., Sweta, Rawat, S., Singh, J., & Baudh, K. (2021). Electronic waste and their leachates impact on human health and environment: Global ecological threat and management. *Environmental Technology and Innovation*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.102049>
- Ansari, M., Aroujalian, A., Raisi, A., Dabir, B., & Fathizadeh, M. (2014). Preparation and characterization of nano-NaX zeolite by microwave assisted hydrothermal method. *Advanced Powder Technology*, 25(2), 722–727. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2013.10.021>
- Aslan, R., Şekeroğlu, R., & Bayıroğlu, F. (1995). Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücresel Antioksidan Savunma. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2, 137–142.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1–31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Aycicek, A., Erel, O., & Kocyigit, A. (2005). Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatrics International*, 47(6), 635–639. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2005.02137.x>
- Aydemir, B., & Sarı, E. K. (2009a). Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2(2), 56–60.
- Aydemir, B., & Sarı, E. K. (2009b). Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2(2), 56–60.
- Bagheri, H., Afkhami, A., Saber-Tehrani, M., & Khoshsafar, H. (2012). Preparation and characterization of magnetic nanocomposite of Schiff base/silica/magnetite as a preconcentration phase for the trace determination of heavy metal ions in water, food and biological samples using atomic absorption spectrometry. *Talanta*, 97, 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.03.066>
- Candan, İ. A., Bayram, D., Şahin Calapoğlu, N., Gürbüz, N., Cankara, F. N., Özgöçmen, M., & Armağan, İ. (2017). Kadmiyum verilen dişi sıçanlarda üreme sistemi üzerine melatonin ve selenyumun etkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(3), 84–95. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.270310>
- Chambers, I., Frampton, J., Goldfarb, P., Affara, N., McBain, W., & Harrison, P. R. (1986). The structure of the mouse glutathione peroxidase gene: the selenocysteine in the active site is encoded by the “termination” codon, TGA. *The EMBO Journal*, 5(6), 1221–1227. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1986.tb04350.x>

- Charkiewicz, A. E., Omeljaniuk, W. J., Nowak, K., Garley, M., & Nikliński, J. (2023). Cadmium Toxicity and Health Effects—A Brief Summary. *Molecules*, 28(18), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules28186620>
- Chater, S., Douki, T., Favier, A., Sakly, M., & Abdelmelek, H. (2009). Changes in antioxidant status and biochemical parameters after orally cadmium administration in females rats. *Acta Biologica Hungarica*, 60(1), 79–88. <https://doi.org/10.1556/ABiol.60.2009.1.8>
- Chedrese, P. J., Piasek, M., & Henson, M. C. (2006). Cadmium as an Endocrine Disruptor in the Reproductive System. *Immun., Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem.*, 6, 27–35.
- Chuffa, L. G. de A., Seiva, F. R. F., Novais, A. A., Simão, V. A., Martín Giménez, V. M., Manucha, W., Zuccari, D. A. P. de C., & Reiter, R. J. (2021). Melatonin-loaded nanocarriers: New horizons for therapeutic applications. *Molecules*, 26(12), 1–26. <https://doi.org/10.3390/molecules26123562>
- Cundy, C. S., & Cox, P. A. (2003). The hydrothermal synthesis of zeolites: History and development from the earliest days to the present time. *Chemical Reviews*, 103(3), 663–701. <https://doi.org/10.1021/cr020060i>
- Cuypers, A., Plusquin, M., Remans, T., Jozefczak, M., Keunen, E., Gielen, H., Opdenakker, K., Nair, A. R., Munters, E., Artois, T. J., Nawrot, T., Vangronsveld, J., & Smeets, K. (2010). Cadmium stress: An oxidative challenge. *BioMetals*, 23(5), 927–940. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9329-x>
- Das, S. C., & Al-Naemi, H. A. (2019). Cadmium Toxicity: Oxidative Stress, Inflammation and Tissue Injury. *Occupational Diseases and Environmental Medicine*, 07(04), 144–163. <https://doi.org/10.4236/odem.2019.74012>
- Drag-Kozak, E., Łuszczek-Trojnar, E., Socha, M., & Bojarski, B. (2021). Effects of Melatonin on Cadmium Accumulation and Haematological Parameters in Cadmium Intoxicated Prussian Carp (*Carassius Gibelio B.*). *Annals of Animal Science*, 21(3), 899–923. <https://doi.org/10.2478/aoas-2020-0105>
- Dincer, C. ve A. Kayserilioglu. (1995). Egzersizde olusan lipid peroksidasyonu ve E vitamininin koruyucu etkisi. *Spor ve Tip*. 7: 20-23.
- Dündar, Y., & Aslan, R. (1999). Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller-Antioksidanlar. *İnsiyon Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*, 2(2), 134–142. <https://www.researchgate.net/publication/291829224>
- El-Sokkary, G. H., Nafady, A. A., & Shabash, E. H. (2010). Melatonin administration ameliorates cadmium-induced oxidative stress and morphological changes in the liver of rat. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73(3), 456–463. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2009.09.014>
- Eybl, V., Kotyzova, D., & Koutensky, J. (2006). Comparative study of natural antioxidants - curcumin, resveratrol and melatonin - in cadmium-induced oxidative damage in mice. *Toxicology*, 225(2–3), 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.05.011>
- Faghihian, H., & Riaz, L. (2013). Dearomatization of normal paraffin by adsorption process using synthesized NaX zeolite. *Pet. Sci.*, 10, 408–414.
- Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., Knight, A. R., Taylor, E. L., Oettrich, J., Ruskovska, T., Gasparovic, A. C., Cuadrado, A., Weber, D., Poulsen, H. E., Grune, T., Schmidt, H. H. H. W., & Ghezzi, P. (2015). Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, 23(14), 1144–1170. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>
- Genchi, G., Sinicropi, M. S., Lauria, G., Carocci, A., & Catalano, A. (2020). The effects of cadmium toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11), 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
- Godt, J., Scheidig, F., Grosse-Siestrup, C., Esche, V., Brandenburg, P., Reich, A., & Groneberg, D. A. (2006). The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 1(22), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-1-22>

- Gómez, M., Esparza, J. L., Nogués, M. R., Giralt, M., Cabré, M., & Domingo, J. L. (2005). Pro-oxidant activity of aluminum in the rat hippocampus: Gene expression of antioxidant enzymes after melatonin administration. *Free Radical Biology and Medicine*, 38(1), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.10.009>
- Güney, M., Oral, B., Karahan, N., & Mungan, T. (2008). Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertility and Sterility*, 89(4), 934–942. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.023>
- Hardeland, R. (2005). Antioxidative Protection by Melatonin Multiplicity of Mechanisms from Radical Detoxification to Radical Avoidance. *Endocrine*, 27(2), 119–130.
- Herbette, S., Roeckel-Drevet, P., & Drevet, J. R. (2007). Seleno-independent glutathione peroxidases: More than simple antioxidant scavengers. *FEBS Journal*, 274(9), 2163–2180. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05774.x>
- Hu, B., Liu, S., Luo, Y., Pu, J., Deng, X., Zhou, W., Dong, Y., Ma, Y., Wang, G., Yang, F., Zhu, T., & Zhan, J. (2023). Procyanidin B2 alleviates uterine toxicity induced by cadmium exposure in rats: The effect of oxidative stress, inflammation, and gut microbiota. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 263, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115290>
- Järup, L. (2002). Cadmium overload and toxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(Suppl 2), 35–39.
- Johri, N., Jacquillet, G., & Unwin, R. (2010). Heavy metal poisoning: The effects of cadmium on the kidney. *BioMetals*, 23(5), 783–792. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9328-y>
- Kaplan, M., Hüseyin Atakan, İ., Aydoğdu, N., Aktoz, T., Öz Puyan, F., Şeren, G., Tokuç, B., & İnci, O. (2009). The effect of melatonin on cadmium-induced renal injury in chronically exposed rats Melatoninin kronik olarak kadmiyum verilen sıçanlarda böbrek hasarı üzerine etkileri. *Turkish Journal of Urology*, 35(2), 139–147.
- Kara, H., Daş, Y. K., & Aksoy, A. (2016). Veteriner Hekimliği Alanında Civa, Kurşun, Kadmiyum, Arsenik ve Bakır Toksikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 3(2), 30–37.
- Kara, H., Karataş, F., & Canatan, . (2005). Effect of Single Dose Cadmium Chloride Administration on Oxidative Stress in Male and Female Rats. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 29(1), 37–42. <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol29/iss1/8>
- Katakwar, P., Metgud, R., Naik, S., & Mittal, R. (2016). Oxidative stress marker in oral cancer: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 438–446. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.151935>
- Kechiche, S., Venditti, M., Knani, L., Jabłońska, K., Dzięgiel, P., Messaoudi, I., Reiter, R. J., & Minucci, S. (2021). First evidence of the protective role of melatonin in counteracting cadmium toxicity in the rat ovary via the mTOR pathway. *Environmental Pollution*, 270, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116056>
- Kısadere, İ., Güner, B., Tavşanlı, H., Aydın, M. F., & Usta, M. (2023). Influence of Lactobacillus plantarum administration on some serum/tissue (uterus) antioxidant and cytokine levels in female rats exposed to cadmium (Cd). *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 47(3), 270–280. <https://doi.org/10.55730/1300-0128.4294>
- Kısadere, İ., Aydın, M. F., & Ündağ, İ. (2021). Partial protective effects of melatonin on cadmium-induced changes in hematological characteristics in rats. *Biotechnic and Histochemistry*, (3), 1–7. <https://doi.org/10.1080/10520295.2021.1925965>
- Kısadere, İ., Karaman, M., Aydın, M. F., Donmez, N., & Usta, M. (2021). The protective effects of chitosan oligosaccharide (COS) on cadmium-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Archives of Environmental and Occupational Health*, (9), 1–9. <https://doi.org/10.1080/19338244.2021.2008852>

- Konar, V., Kara, H., Yilmaz, M., Dayangac, A., & Karatas, F. (2007). Effects of selenium and vitamin E, in addition to melatonin, against oxidative stress caused by cadmium in rats. *Biological Trace Element Research*, 118(2), 131–137. <https://doi.org/10.1007/s12011-007-0009-9>
- Lei, X. G., Cheng, W. H., & McClung, J. P. (2007). Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annual Review of Nutrition*, 27, 41–61. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093716>
- Liu, J., Qu, W., & Kadiiska, M. B. (2009). Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 238(3), 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.01.029>
- Liu, Y., Li, Y., Xia, Y., Liu, K., Ren, L., & Ji, Y. (2020). The dysbiosis of gut microbiota caused by low-dose cadmium aggravate the injury of mice liver through increasing intestinal permeability. *Microorganisms*, 8(211), 1–14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020211>
- López, E., Arce, C., Oset-Gasque, M. J., Cañadas, S., & González, M. P. (2006). Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(6), 940–951. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.062>
- Manchester, L. C., Coto-Montes, A., Boga, J. A., Andersen, L. P. H., Zhou, Z., Galano, A., Vriend, J., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2015). Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. In *Journal of Pineal Research* (Vol. 59, Number 4, pp. 403–419). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jpi.12267>
- Maretta, M., & Maretová, E. (2022). Toxic Effects of Cadmium on the Female Reproductive Organs a Review. *Folia Veterinaria*, 66(4), 56–66. <https://doi.org/10.2478/fv-2022-0038>
- Margeta, K., Zabukovec, N., Siljeg, M., & Farkas, A. (2013). Natural Zeolites in Water Treatment – How Effective is Their Use. In W. Elshorbagy & R. Chowdhury (Eds.), *Water Treatment* (pp. 81–112). InTech. <https://doi.org/10.5772/50738>
- Mates, J. M., Perez-Gomez, C., & de Castro, I. N. (1999). Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clinical Biochemistry*, 32(8), 595–603.
- Mendil, D., Uluözlü, Ö. D., Tüzen, M., & Soylak, M. (2009). Investigation of the levels of some element in edible oil samples produced in Turkey by atomic absorption spectrometry. *Journal of Hazardous Materials*, 165(1–3), 724–728. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.10.046>
- Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
- Mirza-Aghazadeh-Attari, M., Mihanfar, A., Yousefi, B., & Majidinia, M. (2022). Nanotechnology-based advances in the efficient delivery of melatonin. *Cancer Cell International*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02472-7>
- Morales, M., & Munné-Bosch, S. (2019). Malondialdehyde: Facts and artifacts. *Plant Physiology*, 180(3), 1246–1250. <https://doi.org/10.1104/pp.19.00405>
- Nasiadek, M., Danilewicz, M., Klimczak, M., Stragierowicz, J., & Kilanowicz, A. (2019). Subchronic Exposure to Cadmium Causes Persistent Changes in the Reproductive System in Female Wistar Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2019/6490820>
- Nasiadek, M., Skrzypińska-Gawrysiak, M., Daragó, A., Zwierzyńska, E., & Kilanowicz, A. (2014). Involvement of oxidative stress in the mechanism of cadmium-induced toxicity on rat uterus. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 38(2), 364–373. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.07.007>
- Ninan, N., Grohens, Y., Elain, A., Kalarikkal, N., & Thomas, S. (2013). Synthesis and characterisation of gelatin/zeolite porous scaffold. *European Polymer Journal*, 49(9), 2433–2445. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.02.014>

- Nna, V. U., Usman, U. Z., Ofutet, E. O., & Owu, D. U. (2017). Quercetin exerts preventive, ameliorative and prophylactic effects on cadmium chloride - induced oxidative stress in the uterus and ovaries of female Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 102, 143–155. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.02.010>
- Öncü, M., Gültekin, F., Karagöz, E., Altuntaş, İ., & Delibaş, N. (2002). Klorprifos-Etil Tarafından Oluşturulan Oksidatif Hasarın Sıçan Karaciğerine Etkileri. *T Klin J Med Sci*, 22, 50–55.
- Özçelik, B., Serin, I. S., Basburg, M., Uludag, S., Narin, F., & Tayyar, M. (2003). Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model. *Human Reproduction*, 18(8), 1703–1706. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg337>
- Pandey, G. (2013). Heavy Metals Toxicity In Domestic Animal. International E - Publication. www.isca.net.in
- Pandya, T., Patel, S., Kulkarni, M., Singh, Y. R., Khodakiya, A., Bhattacharya, S., & Prajapati, B. G. (2024). Zeolite-based nanoparticles drug delivery systems in modern pharmaceutical research and environmental remediation. *Heliyon*, 10(16), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36417>
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
- Quera Salva, M. A., Hartley, S., Barbot, F., Alvarez, J. C., Lofaso, F., & Guilleminault, C. (2011). Circadian Rhythms, Melatonin and Depression. *Current Pharmaceutical Design*, 17, 1459–1470.
- Reis, L., Oba, E., Reis, L. S. L. S., Pardo, ; P E, Camargos, ; A S, & Oba, E. (2010). Mineral element and heavy metal poisoning in animals. *Journal of Medicine and Medical Sciences*, 1(12), 560–579. <http://www.interestjournals.org/JMMS>
- Reiter, R. J., Tan, D. X., & Galano, A. (2014). Melatonin: Exceeding expectations. *Physiology*, 29(5), 325–333. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014>
- Reiter, R. J., Tan, D.-X., Osuna, C., & Gitto, E. (2000). Biomedical Science Review Actions of Melatonin in the Reduction of Oxidative Stress A Review. *J Biomed Sci*, 7, 444–458. www.karger.com/journals/jhs
- Romero, A., Caride, A., Pereiro, N., & Lafuente, A. (2011). Modulatory effects of melatonin on cadmium-induced changes in biogenic amines in rat hypothalamus. *Neurotoxicity Research*, 20(3), 240–249. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9237-4>
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Shabestari, M. M., Azad, F. J., Farkhondeh, T., & Bafandeh, F. (2015). Effect of chronic exposure to cadmium on serum lipid, lipoprotein and oxidative stress indices in male rats. *Interdisciplinary Toxicology*, 8(3), 151–154. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0023>
- Sarkar, S., Yadav, P., & Bhatnagar, D. (1998). Lipid peroxidative damage on cadmium exposure and alterations in antioxidant system in rat erythrocytes: A study with relation to time. *BioMetals*, 11, 153–157.
- Schwieger, W., Selvam, T., Klumpp, M., & Hartmann, M. (2014). Porous Inorganic Materials as Potential Supports for Ionic Liquids. In R. Fehrmann, A. Riisager, & M. Haumann (Eds.), *Supported Ionic Liquids: Fundamentals and Applications* (pp. 37–74). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Sikka, S. C., Rajasekaran, M., & Hellstrom, W. J. O. (1995). Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Male Infertility. *Journal of Andrology*, 16(6), 464–468. <https://doi.org/10.1111/j.1939-4640.1995.tb00566.x>
- Smits, R. M., Mackenzie-Proctor, R., Fleischer, K., & Showell, M. G. (2018). Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*, 110(4), 578–580. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.028>

Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R., Maestroni, G. J. M., Esquifino, A. I., Hardeland, R., & Cardinali, D. P. (2005). Role of Melatonin in Neurodegenerative Diseases. *Neurotoxicity Research*, 7(4), 293–318.

Stadtman, T. C. (1977). Biological Function of Selenium. *Nutrition Reviews*, 35(7), 161–166.

Tavşanlı, H., & Kısadere, İ. (2020). Influence of oral melatonin administration on oxidative stress and intestinal microflora in rats exposed to cadmium. *Van Veterinary Journal*, 31(2), 111–116. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.685081>

Thompson, J., & Bannigan, J. (2008). Cadmium: Toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reproductive Toxicology*, 25(3), 304–315. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.02.001>

Tokay, F., & Bağdat, S. (2016). Preconcentration of Cu(II), Co(II), and Ni(II) using an Optimized Enrichment Procedure: Useful and Alternative Methodology for Flame Atomic Absorption Spectrometry. *Applied Spectroscopy*, 70(3), 543–551. <https://doi.org/10.1177/0003702815626684>

Twyman, R. M. (2005). Wet Digestion. In P. Worsfold, A. Townshend, & C. Poole (Eds.), *Sample Dissolution for Elemental Analysis* (2nd ed., Vol. 8, pp. 146–153). Encyclopedia of Analytical Science.

Wang, R., Sang, P., Guo, Y., Jin, P., Cheng, Y., Yu, H., Xie, Y., Yao, W., & Qian, H. (2023). Cadmium in food: Source, distribution and removal. *Food Chemistry*, 405, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134666>

Xue, Y., Huang, F., Tang, R., Fan, Q., Zhang, B., Xu, Z., Sun, X., & Ruan, Z. (2019). Chlorogenic acid attenuates cadmium-induced intestinal injury in Sprague–Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110751>

Zhang, J., Wang, Y., Fu, L., Wang, B., Ji, Y. L., Wang, H., & Xu, D. X. (2019). Chronic cadmium exposure induced hepatic cellular stress and inflammation in aged female mice. *Journal of Applied Toxicology*, 39(3), 498–509. <https://doi.org/10.1002/jat.3742>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Tunahan ÖZTÜRK
Eğitim	
Lise	Uğur Temel Lisesi (2018)
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2018-2023)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi Anabilim Dalı (2024- 2026)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Yökdil: 50 (Mayıs 2024)

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Çağış Yerleşkesi, (Bigadiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Melatonin adsorbe edilmiş nano zeolit uygulamasının kadmiyuma maruz kalan dişi ratlarda immün ve antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırılması"	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. İhsan KISADERE BAÜN Veteriner Fakültesi Veterinerlik Fizyolojisi AD.	
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Prof. Dr. Özkan DEMİRBAŞ BAÜN FEF Fiziko-Kimya AD. YL Öğrencisi Tunahan ÖZTÜRK BAÜN SBE Veterinerlik Doğum ve Jinekolojisi AD.	
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Araştırma	
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	26/10/2023 - 16/05/2025	
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	SIÇAN - 32 Adet	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	
	HADYEK PROJE DEĞİŞİKLİK BAŞVURU FORMU	02/03/2026	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2026/3-10	Tarih: 05/03/2026	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin <u>etik açıdan uygun olduğuna</u> , çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Prof. Dr. Mehmet Faruk AYDIN Başkan	Histoloji ve Embriyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Recai KULAKSIZ Başkan Vekili	Dölerme ve Suni Tohumlama	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veterinerlik Mikrobiyolojisi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

