

Ratlarda kadmiyumun pankreasa etkileri

Osman Gökalp*, Mehmet Kaya Özer*, Ahmet Koyu**, Ekrem Çiçek*, Recep Sütçü***, Ahmet Koçak****, Sebahat Özdem, *****Onur Aktürk***

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Isparta

*** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta

**** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı, Isparta

***** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Antalya

Özet

Kadmiyum pekçok organ üzerinde zararlı etkileri olan bir metal olup, diğer bazı metaller gibi pankreatite yol açabilmektedir. Bu çalışmada, ratlarda kadmiyumun pankreas üzerindeki zararlı etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışma grupları, kontrol ve kadmiyum grupları şeklinde düzenlendi. Kadmiyum grubuna içme suyu ile 30 gün boyunca 15 ppm dozunda kadmiyum iştirildi. 30. günün sonunda, ürethan anestezisi altında ratlardan kan örnekleri alındı. Alınan serum örneklerinde, amilaz ve lipaz aktiviteleri ölçüldü. Kadmiyum uygulanan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kadmiyum uygulanan grubun kan kadmiyum seviyelerinde anlamlı bir artışın meydana geldiği ($P<0.05$), amilaz ve lipaz aktivitelerinin artmasına rağmen, bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($P>0.05$). Histopatolojik incelemede ise, kadmiyum uygulanan grubun pankreas preparatlarında kanama odaklarının ve bağ dokusu artışının olduğu tespit edildi. Sonuçta elde edilen bulgular, uzun süre içme suyu ile düşük doz kadmiyum verilen ratlarda biyokimyasal olarak aktif pankreatitin gelişmediği, ancak histopatolojik incelemede göreceli olarak hafif patolojik değişikliklerin olabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Kadmiyum, pankreatit, amilaz, lipaz.

Abstract

Effects of cadmium on pancreas in rats

Cadmium is a metal which causes toxic effects in various organs. In some cases, several metals like zinc cause acute pancreatitis. Therefore, we aimed to investigate possible adverse effects of cadmium in rat pancreas. Study groups were designed as control and cadmium groups. Cadmium groups were given 15 ppm cadmium chloride for 30 days via drinking water. In the end of the study, blood samples were taken under urethane anesthesia. In each sample, serum amylase and lipase enzyme activities were measured. When compared with control group, both serum lipase and amylase enzyme activities were increased in cadmium group but this was not significant. Furthermore, in cadmium group there were some congestion focuses and increase in connective tissue. We have concluded that cadmium seems not to lead biochemically active pancreas damage, however some mild histopathological changes can be seen when cadmium is administered to rats at this dose level.

Key words: Cadmium, pancreatitis, amylase, lipase.

Giriş

Pankreas, toksik maddelere ve çeşitli patojenlere oldukça hassas bir organdır (1-5). Organofosfatlar pankreatite, pentamidin, alloxan, streptozotosin ve vakor gibi ksenobiyotikler de diabetes mellitusa neden olabilmektedir (2,5-7). Bu konuda şimdiye kadar yeterli araştırma yapılmamakla birlikte, literatürde farklı yerlerde ölen kuşların

pankreasında çeşitli metallerin düzeyinde ki artışın pankreatite neden olduğu bildirilmiştir (8,9). Pankreasta oluşan bu patolojilerin hangi mekanizmalarla meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir. Toksik maddelere bağlı pankreas patolojilerinin bir kısmına tanı konulmasında güçlük de çekilmektedir (10-13).

Kadmiyum endüstri işçilerini ve aynı zamanda pil gibi bazı endüstriyel ürünlerde kullanıldığı için birçok insanı da ilgilendirmektedir. Kontamine atıkların toprak ve suya karışması sonucu kadmiyum, oral yolla insanlar tarafından alınmaktadır. Literatürde

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Osman Gökalp
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası
Farmakoloji AD 32260, Isparta
Tel: 0 246 211 36 23 Faks: 0 246 237 11 65
E-mail: ogokalp@med.sdu.edu.tr

kadmiyumun pankreasta yaptığı değişiklikler deneysel olarak oldukça az çalışılmıştır. Kadmiyumun içme suyu içinde hayvanlara verildiği bir çalışmaya ise rastlanılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada kadmiyumun oral yolla alınmasıyla rat pankreasında meydana gelebilecek değişiklikleri araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda, ortalama ağırlıkları 200-230 gram olan 18 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Deneysel grupları, kontrol (n=8) ve kadmiyum grubu (n=10) olarak belirlendi. Kadmiyum grubunun içme suyuna, 30 gün süreyle günlük 15 ppm dozunda kadmiyum klorür ilave edildi (14). Otuz gün sonunda, hayvanlardan üreten anestezisi altında kan örnekleri ve pankreas dokuları alındı. Kan örnekleri santrifüje edilerek, kadmiyum seviyesi ve amilaz ve lipaz aktivitelerini ölçmek için serum kısımları ayrıldı. Amilaz ve lipaz enzimlerinin aktiviteleri, Abbott Aeroset (IL, USA) marka otoanalizörle ölçüldü. Kadmiyum analizleri ise, Perkin Elmer AA800 marka atomik absorpsiyon cihazı ile grafit fırında otomatik analizör (PE AS-800) kullanılarak yapıldı. Pankreas dokuları alınarak, % 10'luk formaldehit çözeltisi içine konuldu. Rutin histolojik takipten geçirilen dokular, hematoksin-eosinle boyandı ve Olympus BX50 marka ışık mikroskopunda 20'lik büyütme altında incelendi. Adacık çapları, oküler mikrometre vasıtasıyla ölçüldü. Ölçüm esnasında, en uzun çapların ortalaması alındı ve preparatlardaki bütün adacıklar ölçüldü. Kadmiyum ve kontrol grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılığın olup olmadığı, verilerin Student t testi ile karşılaştırılmasıyla değerlendirildi. İstatistik yönden, $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kadmiyum uygulanan hayvanların hepsi de çalışmayı belirgin bir klinik değişiklik olmadan tamamladı. Serum kadmiyum düzeyinin kadmiyum grubunda kontrol grubundan yüksek olduğu bulundu (Tablo 1) ($P < 0,05$). Kadmiyum grubunda amilaz ve lipaz aktiviteleri artmakla birlikte, bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($P > 0,05$). Langerhans adacıklarının sayımında da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

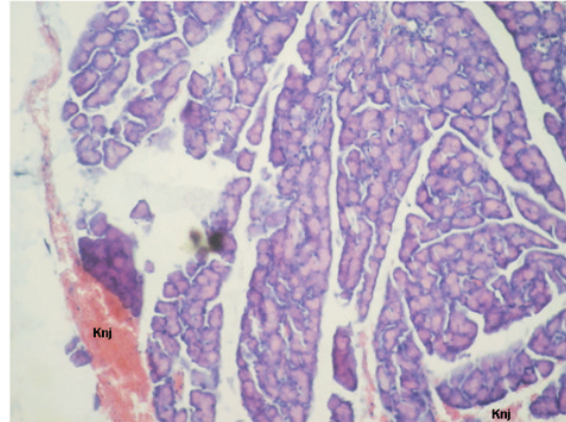
Histolojik incelemede, kontrol grubunda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil-1). Kadmiyum grubunda ise lenfositik infiltrasyon, hafif konjesyon ve interlobüler bağ dokusu artışının olduğu

gözlemlendi (Şekil-2, 3).

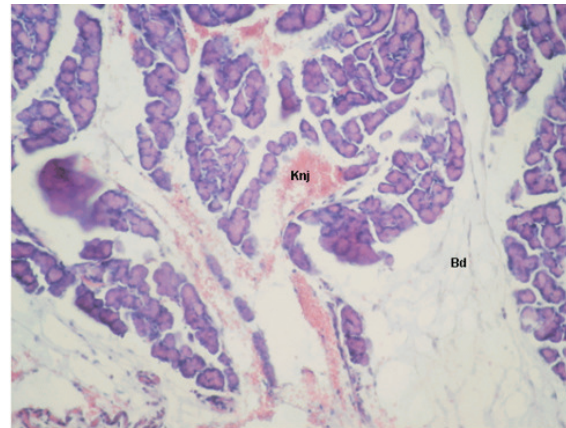
Tablo 1. Çalışma gruplarının plazma kadmiyum düzeyleri ve enzim aktiviteleri (Ortalama \pm Standart Sapma).

	Kadmiyum (g/L)	Amilaz (U/L)	Lipaz (U/L)
Kontrol (n=8)	0.373 \pm 0.34	1724.4 \pm 176.1	11.5 \pm 6.5
Kadmiyum(n=10)	0.878 \pm 0.59*	1894.5 \pm 173.3	8.3 \pm 1.2

*: Kontrol grubu ile Kadmiyum grupları karşılaştırıldığında $P < 0,05$



Şekil-1. Kadmiyum grubundan alınan pankreas dokusunun kesiti. Soldaki ve sağ alt bölgelerdeki kanama odakları (Knj) dikkati çekmektedir.

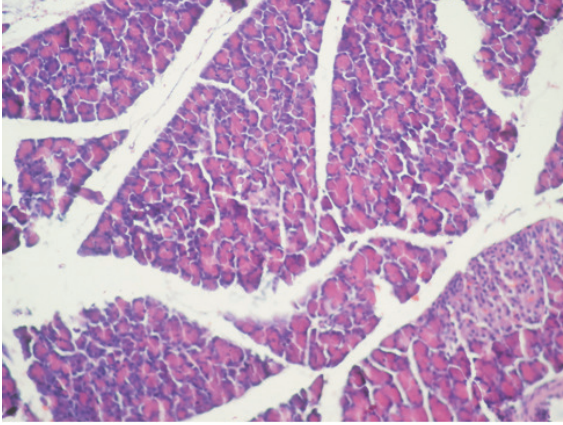


Şekil-2. Kadmiyum grubu pankreas dokusu. Yaygın kanama odakları (Knj) ve aradaki bağ dokusunda artış (Bd) gözlenmektedir.

Tartışma

Bu çalışmada kadmiyum grubunda lipaz ve amilaz aktivitelerinin anlamlı olmamakla birlikte arttığı bulundu. Histopatolojik incelemede ise kadmiyum grubunun pankreaslarında lenfositik infiltrasyon, hafif konjesyon ve perivasküler bağ dokusu artışı saptandı. Pankreas hasarını göstermede serum lipaz aktivitesinin normalin iki katından fazla yükselmesi tanı koydurucu kriter olmakla birlikte amilaz aktivitesindeki artış kesin tanı koydurucu kriter

değildir (5). Çünkü lipaz pankreasa spesifik bir enzimdir. Amilaz ise tükrük bezlerinden salgılanabilmektedir. Çalışmamızda enzim düzeylerindeki bu artış anlamlı olmamakla birlikte önemlidir. Çünkü literatürde toksik bir madde olan organofosfat insektisit Diazinonun köpeklerde histopatolojik olarak pankreatite neden olduğu halde, lipaz ve amilaz aktivitesinin normal sınırlar içinde olduğu bildirilmektedir (15).



Şekil-3. Kontrol grubundan alınan normal pankreas dokusu.

Pankreasta kadmiyumun neden olduğu değişikliklerin muhtemel bir nedeni lipid peroksidasyonunda artma olabilir (16). Çünkü, kadmiyumun farklı dokularda lipid peroksidasyonunu artırarak çeşitli patolojilere neden olduğu literatürde bildirilmektedir (17,18). Bizim henüz yayınlanmamış bir çalışmamızda kadmiyumun rat aort dokusunda malondialdehit düzeyini iki kat artırdığı ve serum nitrik oksid düzeyini ise yarı yarıya azalttığı bulunmuştur (19). Pankreasın oksidatif strese karşı hassas bir organdır. Yayınlanmamış bir başka çalışmamızda Vankomisin verilen ratların pankreasında inflamasyon ve fibrozis olduğu ve bazı antioksidanların verilmesiyle de bu değişikliklerin kısmen de olsa önlenebildiği görüldü. Pesticide Biochemistry and Physiology'de yayınlanan bir çalışmamızda organofosfat Diazinon'un neden olduğu lipaz aktivitesinin ve kanda malondialdehit artışını vitamin E ve C kombinasyonunun verilmesi ile önlediği görüldü (5).

Pankreas üzerine toksisitenin sadece kadmiyumun aracılığı ile olamayacağı, diğer toksik maddelerin de etkileri araştırılmalıdır. Çünkü diabet ve pankreatitin etiopatogenezinde mikroorganizmalar ve otoimmün patolojiler suçlanmakla birlikte pankreas üzerine ksenobiyotiklerin etkileri üzerinde fazla durulmamıştır. Literatürde bu konuda az sayıda çalışma mevcuttur.

Pankreasta toksik maddelerin neden olabileceği çeşitli değişiklikler belki de diabet etiolojisinin çeşitli basamaklarında rolü olan faktörler olabilir. Bu çalışmada sonuç olarak; ratlara içme suyu içinde 1 ay 15 ppm kadmiyumun verilmesinin morfolojik değişikliklere neden olabileceği, ancak bu durumun biyokimyasal olarak tesbit edilemeyeceğini söyleyebiliriz. Bunun için daha ileri düzeydeki çalışmaların gerektiği, ayrıca lipid peroksidasyonu başta olmak üzere olası mekanizma veya mekanizmaların tam olarak açığa çıkarılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Mollaoğlu H, Yılmaz HR, Gökalp O, Altuntaş İ. Methidation'un pankreas üzerine etkileri: Vitamin E ve C'nin rolü. Van Tıp Dergisi. 2003;10(4):98-100, E
2. Sahin I, Onbasi K, Sahin H, Karakaya C, Ustun Y, Noyan T. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. Human and Experimental Toxicology. 2002;21:175-177.
3. Gökalp O, Mollaoğlu H, Yılmaz HR, Altuntaş İ. Organofosfat insektisit Fenthion'un rat amilaz ve lipaz enzimleri üzerine etkisi: Vitamin E ve C'nin rolü. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;10-(2) / 2 1-23.
4. Karam JH, Lewitt PA, Young CW, Nowlain RE, Frankel BJ, Fujiya H, Freedman ZR, Grodsky GM. Insulinopenic diabetes after rodenticide (Vacor) ingestion: a unique model of acquired diabetes in man. Anesthesia 1999;54:1073-1088. Diabetes. 1980;29:971-978.
5. Gokalp O, Buyukvanlı B, Cicek E, Ozer MK, Koyu A, Altuntas I, Koylu H. The effects of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. Pesticide Biochemistry and Physiology. 2005;81:123-128.
6. Kaputlu I, Ozdem S, Sadan G, Gokalp O. Effects of diabetes on non-adrenergic, non-cholinergic relaxation induced by GABA and electrical stimulation in the rat isolated duodenum. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 1999;26(9):724-728.
7. Sai P, Boillot D, Boitard C, Debray-Sachs M, Reach G, Assan R. Pentamidine, a new diabetogenic drug in laboratory rodents. Diabetologia. 1983;25(5):418-423.
8. Sileo L, Nelson Beyer W, Mateo R. Pancreatitis in wild zinc-poisoned waterfowl. Avian Pathol. 2003;32(6):655-656
9. Vodala JK, Renden JA, Lenz SD, McElhenney WH, Kempainen BW. Drinking water contaminants (arsenic, cadmium, lead, benzene, and trichloroethylene). 1. Interaction of contaminants with nutritional status on general performance and immune function in broiler chickens. Poultry Sci. 1997 Nov;76(11):1474-1492.

10. Harputluoglu MM, Kantarceken B, Karıncaoglu M, Aladag M, Yildiz R, Ates M, Yildirim B, Hilmioglu F. Acute pancreatitis: an obscure complication of organophosphate intoxication. *Human and Experimental Toxicology* 2003; 22(6):341-343.
11. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *American Journal of Gastroenterology* 2004;99(11):2256-2270.
12. Barlas A, Cevik H, Arbak S, Bangir D, Sener G, Yegen C, Yegen BC. Melatonin protects against pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats: role of neutrophils. *Journal of Pineal Research* 2004;37(4):267-275.
13. Shimada H, Funakoshi T, Waalkes MP. Acute, nontoxic cadmium exposure inhibits pancreatic protease activities in the mouse. *Toxicological Science* 2000; 53(2):474-480.
14. Bilgen I, Oner G, Edremitlioglu M, Alkan Z, Cirrik S. Involvement of cholinceptors in cadmium-induced endothelial dysfunction. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2003;14(1):55-76. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2003;14(1):55-76.
15. T.D. Dressel, R.L.Jr. Goodale, B. Zweber and J.W. Borner, The effect of atropine and duct decompression on the evolution of Diazinon-induced acute canine pancreatitis, *Annals of Surgery* 1982;195: 424-434.
16. Manca D, Ricard AC, Trottier B, Chevalier G Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. *Toxicology* 1991; 67:303-323.
17. Mittal CK, Harrell WB, Mehta CS Interaction of heavy metal toxicants with brain constitutive nitric oxide synthase. *Molecular Cell Biochemistry* 1995; 149-150: 263-265.
18. Muller T, Schuckelt R, Jaenicke L Cadmium/zinc-metallothionein induces DNA strand breaks in vitro. *Archives Toxicology* 1991; 65:20-26.