

Hamilelik döneminde kadmiyum klorid verilen ratların yavrularının karaciğerinde meydana gelen histopatolojik değişiklikler

Histopathological changes in liver of young rats treated with cadmium chloride during pregnancy

Dr.Engin DEVECİ¹, Dr.Vedat GÖRAL², Dr.Orhan TACAR³, Mehmet YALDIZ⁴, Fikri CANORUÇ²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji¹, İç hastalıkları ², Anatomi³ ve Patoloji Anabilim Dalları⁴, Diyarbakır

ÖZET: Bu çalışmada hamileliğin 17. gününden itibaren 21.güne kadar 2 mg/kg kadmiyum klorid Wistar albino ratlara I.V. olarak enjekte edildi. Kısa süreli kadmiyum verilmesinin neonatal dönemde ratların vücut ağırlıkları ve karaciğer histolojik yapısının etkisi incelendi. Vücut ağırlığında kadmiyum'un etkisine bağlı olarak bir azalma gözlenirken karaciğer yapısında hücresel dejenerasyon ve damarlarda belirgin bir konjesyon gözlemlendi. Sonuç olarak hamileliğin son döneminde verilen kadmiyum'un neonatal dönemde gelişimi etkilediği gözlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Karaciğer, kadmiyum klorid, neonatal, sıçan

Kadmiyumun fötusa geçişinde plasenta kısmı bariyer oluşturmaktadır (1). Bu metalin biyolojik dokulardaki yarılanma ömrü uzun olduğundan anne karnındaki kadmiyum konsantrasyonu düşük olsa bile plasentada intrasellüler kadmiyum konsantrasyonu giderek artar, buna bağlı olarak plasental bariyer tahrip olur ve kadmiyum fötüse geçer. Kadmiyum sistemik dolaşıma geçtikten sonra başta karaciğer ve böbrekler olmak üzere testisler, kalp, dalak, pankreas gibi birçok vücut kompartımanına dağılır. Ayrıca kemik iliği, hipofiz ve beyinde eser miktarda tespit edilmiştir. (2) Gebelik süresince kadmiyuma maruz kalındığında annenin aldığı kadmiyumun % 0.09'u fötüse geçmektedir. Kronik kadmiyumun fetal büyüme ve gelişme üzerinde zararlı etkileri vardır. Plasentaya az geçmesine rağmen çinko gibi iz elementlerin normal materno-fötal metabolizmasını değiştirmek suretiyle organogenesi indirekt olarak bozmaktadır (1, 2). Yüksek dozda kadmiyum hepatik fonksiyonları baskılar. Bu durumda detoksifikasyon sağlanamaz. Hücresel

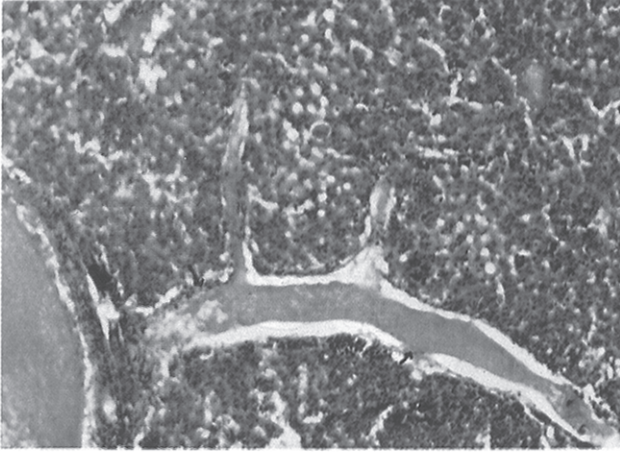
SUMMARY: In this study, cadmium chloride injection (I.V.) was administered to 17-21 day pregnant Wistar Albino rats. The weight and liver histology of rats were then investigated. This short time administration of cadmium caused decrease in body weight and degeneration of liver structure in pregnant rats.

Key words: Liver, cadmium chloride, neonate, rat

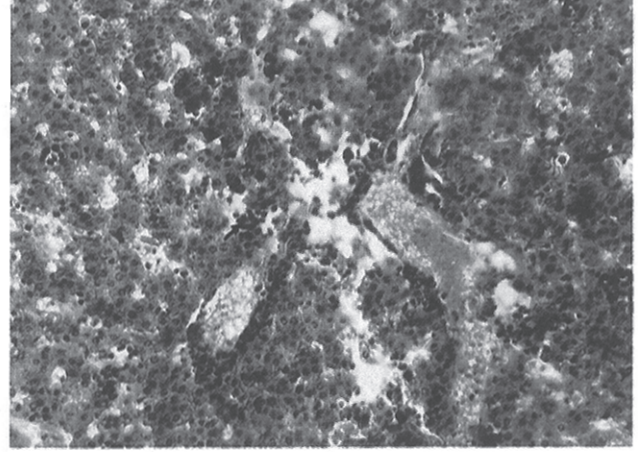
hasara bağlı olarak disfonksiyon gelişir. Akut kadmiyum toksisitesinde karaciğerin hedef organ olarak bilindiği ifade edilmektedir. Ağır hepatosellüler nekroz ve karaciğer yetmezliğine neden olmasından dolayı kadmiyum güçlü bir hepatotoksik metaldir (3, 4). Son yıllarda kadmiyum'un hepatotoksik ilaç metabolizmasını da değiştirdiği ileri sürülmektedir. Teratojenik bir ajan olarak bilinen kadmiyumun fötüs organlarının gelişimi üzerine olumsuz etkiler gösterdiği yapılan pek çok araştırmada belirtilmiştir (5).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada deney grubu (n=6) ve kontrol grubunda (n=6) Wistar türü hamile sıçanlar kullanıldı. Hamileliğin 17. gününden 21. gününe kadar kuyruk veninden (I.V) olarak 2 mg/kg kadmiyum klorid hergün aynı saatlerde enjekte edildi. Doğumun 1.gününde deney ve kontrol grubu yavruların total ağırlıkları dijital tartı aletiyle ölçüldü. İki grubun vücut ağırlık ortalamaları karşılaştırılarak Student t testi analiz edildi. Deney grubuna ait yavru sıçanların (n=40) karaciğerleri eter anestezisi altında çıkarıldı.



Resim 1. Santral vende konjesyon (ok) (H-E, orijinal büyütme X 41)



Resim 2. Periportal aralıkta iltihabi hücre infiltrasyonu (ok) (H-E, orijinal büyütme X 82)

Aynı işlem kontrol grubu yavru sıçanlarda da (n=25) yapıldı. Her iki gruba ait karaciğer parçaları % 10 luk formaline alındı. Rutin takip işlemi sonrası hazırlanan parafin bloklardan 4-6 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin boyası ile boyandı. Işık mikroskopunda kadmiyum klorid'in yavru sıçanların karaciğeri üzerinde yaptığı etkiler incelendi.

BULGULAR

Deneyden elde edilen bulgular Tablo 1. ve Şekil 1. de gösterilmiştir. Kadmiyum verilen grubun yavrularının karaciğer kesitleri incelendiğinde santral venlerde ileri derecede konjesyon görüldü (Resim 1). Karaciğer hücre nukleuslarında yer yer hipertrofi, hücreler arasında ve özellikle peripor-

tal aralıkta hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu belirgindi (Resim 2). Karaciğer kesitlerine bakıldığında radier tarzda düzenli seyreden sinüzoidlerin kadmiyum'a bağlı olarak düzensiz bir şekil aldığı ve dilate olduğu gözlemlendi (Resim 3). Kontrol grubu kesitlerinde ise karaciğer yapısının normal şekilde olmakla beraber ekstramedüller hemapoesiz'e bağlı olarak hücreler arasında kan hücrelerinin olduğu gözlemlendi (Resim 4).

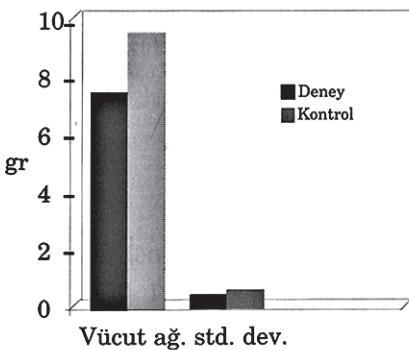
TARTIŞMA

Kadmiyumun deney hayvanlarının vücut ağırlıkları üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (5), vücut ağırlıklarında önemli kayıplara yol açtığını gösteren çalışmalar da vardır (3, 6, 7). Yaptığımız çalışmada hamilelik döneminde verilen kadmiyumun fötüslerin total vücut ağırlığının kontrol grubu ratlara göre daha az olduğu tespit edildi ($P<0.001$).

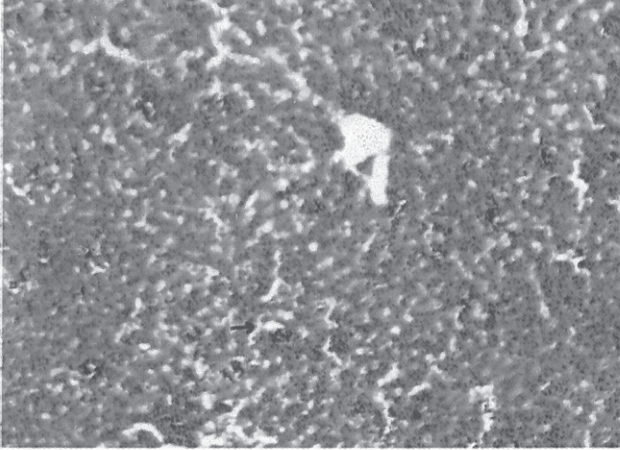
Dudley ve arkadaşları kadmiyumun etkisine bağlı olarak karaciğer hücrelerinde hafif bir şişkinlik birçok karaciğer hücre nukleuslarında genişleme, ayrıca hücreler arasında nekroz gözlemlenmiştir. Bu çalışmada karaciğer hücrelerinde, nukleuslarında Dudley ve arkadaşlarının gözlediği iltihabi hücre infiltrasyonu, hücre nukleuslarında hipertrofi gibi hafif derecedeki bulgular çalışmamızda belirgin olarak gözlenmiştir. Özellikle hücrelerarası iltihabi hücre infiltrasyonu ve periportal aralıkta infiltrasyon çok belirgindi (Resim 2).

Hamilelik döneminde kadmiyum verilen ratların

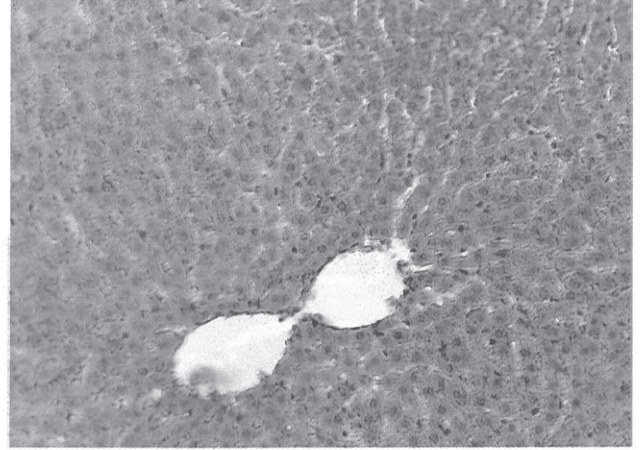
	X	S
Deney (n=40)	7.39	1.09
Kontrol (n=25)	8.94	1.21



Şekil 1. Deney ve kontrol grubu ratların vücut ağırlığı ve standart deviasyonu



Resim 3. Sinozoidlerde dilatasyon (ok) (H-E, orijinal büyütme X 41)



Resim 4. Karaciğerin panoromik görünümü (H-E, orijinal büyütme X 41)

yavrularının karaciğerinde metallothionein düzeyinin etkilendiği belirtilmiştir. Kadmiyum toksisitesinin yavru ratların karaciğer hücrelerinde yapmış olduğu dejeneratif değişikliklerin yanında karaciğer hücreleri arasında, portal alanda yer alan ve santral venlerde çok belirgin bir konjesyon yarattığı gözlenmiştir (Resim 1). Yeni doğmuş ratların karaciğerinin histolojik yapısında dikkati

çeken bir olgu da karaciğerde kan yapımının hızlı bir şekilde devam etmesidir. Özellikle hücreler arasındaki hemopoetik kan hücrelerinin görülmesi bunun işareti sayılmaktadır. Kadmiyuma bağlı toksik etkinin yavru ratların karaciğerinde önemli ölçüde zarar verdiğini ve bu etkinin yavru ratların gelişimine etki edebileceğini vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Kudo N, Yamashina S. Protection against cadmium toxicity by zinc; Decreases in the Cd-Hg molecular weight protein fraction in rat liver and kidney on Zn pre-treatment. *Toxicology* 1986; 40: 267-77.
2. Tokreblanka A, et al. Cadmium effect on zinc metabolism in human trophoblast cells; involvement of cadmium induced metallothionein. *Toxicology* 1992; 72: 167-74.
3. Ducey RE, et al. Cadmium induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: likely role of hepatic-cadmium-metallothionein in nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77: 414-26.
4. Kershaw W, et al. Ethanol decreases cadmium hepatotoxicity in rats; possible role of hepatic metallothionein induction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 106: 4448-55.
5. Kotsowis F, et al. The relationship of metallothionein the toxicity of cadmium after prolonged oral administration to rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 46: 39-54.
6. Faeder EJ, et al. Biochemical and ultrastructural changes in livers of cadmium-treated rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39: 473-8.
7. Boguslaw S, et al. Effect of oral cadmium administration to female rats before and/ or during pregnancy on the metallothionein level in the fetal liver. *Toxicology Letters* 1982; 11: 233-6.
8. Sudley RE, et al. Time course of cadmium-induced ultrastructural changes in rat liver. *Toxicology Appl Pharmacol* 1984; 76: 150-60.