

Sıçanda Kadmiyuma Bağlı Hipoasiditenin Midenin Pariyetal Hücre Morfolojisiyle İlişkisi

RELATIONSHIP OF CADMIUM INDUCED HYPOACIDITY WITH PARIETAL CELL MORPHOLOGY OF STOMACH IN RATS

Mevlüt ASAR*, Ümit Ali KAYIŞLI**, V. Nimet İZGÜT-UYSAL***, Gülsen ÖNER****, Mehmet KAYA*****

* Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,
** Arş.Gör., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,
*** Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD,
**** Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, ANTALYA
***** Prof.Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ADANA

Özet

Bu çalışmada, toplam 56 ergin erkek Swiss albino sıçan (ortalama 190-200 g) kullanıldı. Oral yoldan 30 gün süreyle normal yem + 15 ppm kadmiyum (CdCl₂) içeren içme suyu verilen sıçanlarda oluşan hipoasiditenin, midenin pariyetal hücre morfolojisiyle ilişkili olup olmadığı ışık ve transmisyon elektron mikroskopik düzeyde araştırıldı. Bulgularımızda, kadmiyum alan hayvanlarda kan ve doku kadmiyum düzeylerinin arttığı, bazal asit ve musin içeriği değerlerinin azaldığı görüldü. Pariyetal hücre popülasyonunda düşme ve tubulovesikül membranlarında yırtılmalar vardı.

Sonuçta, oral yoldan yüksek miktar kadmiyum verilen sıçanlarda görülen hipoasiditenin; pariyetal hücre popülasyonunun eksilmesine veya bozulan mukozal bariyerden lüminal asidin geri kaçışına bağlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, Mide, Pariyetal hücre, Hipoasidite, Kadmiyum

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:249-254

Summary

In this study, totally 56 adult male Swiss albino rats (average 190-200 g) were used. It was investigated at light and transmission electron microscopic levels whether the hypoacidity observed in rats fed for 30 days orally with normal food and 15 ppm cadmium (CdCl₂) added drinking water is related with gastric parietal cell morphology. In our findings, blood and tissue cadmium levels of animals exposed to cadmium were increased, the values of their basal acid and mucin content were decreased. Parietal cell population was also decreased and their tubulovesicle membranes were torn.

As a result, we think that the hypoacidity observed in rats exposed to cadmium, may depend on diminishing parietal cell population or back diffusion of luminal acid from the broken gastric mucosal barrier.

Key Words: Rat, Stomach, Parietal cell, Hypoacidity, Cadmium

T Klin J Med Sci 2002, 22:249-254

Son yıllardaki çalışmalar, kadmiyumun hücreler için toksik etkili metallere biri olduğunu göstermektedir (1-7). Kadmiyumun lipid peroksidasyonunu arttırdığını ve mide bariyerini olumsuz yönde etkilediğini gösteren deneysel araştırmalar, kronik kadmiyuma maruz kalınması halinde mide mukozasının koruyucu bileşenlerinin zayıflayacağını ve strese dirençsiz hale geleceğini düşündürmektedir (4,8-12). Nitekim, bazı araştırmacıların kronik kadmiyum verilen sıçanlarda stres ülseri ihtimalinin arttığını gösteren çalışmalarını da bunu desteklemektedir (2-5,10,13). Bazıları, stres ülserinde ve üremide gözlenen hipoasiditeyi, mide asidinin kırılan mukozal bariyerden geri kaçışına bağlamaktadırlar (2,8,12-15). Kadmiyum verilen sıçanlarda gözlenen hipoasiditeden, lüminal asidin geri kaçışı olduğu kadar, asit salgısının azalışı da sorumlu olabilir.

Kirlilik oranı yüksek bölgelerde yetişen besinlerden ve içilen sigaradan organizmaya alınan kadmiyum dikkate alındığında (11,14,16-19), kadmiyumun hipoasidite oluşturma mekanizmasının bilinmesinin klinik önemi

küçümsenemez. Literatür taramasında, kadmiyumun oluşturduğu hipoasiditenin midenin pariyetal hücre morfolojisiyle ilişkili olup olmadığını araştıran histolojik bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu amaçla, oral yolla verilen yüksek miktar kadmiyumun ergin erkek sıçanlarda midenin pariyetal hücre sayısı ve morfolojisi ile bazal ve stimüle asit salgıları üzerindeki etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanlar Araştırma Merkezi'nden temin edilen ve ortalama vücut ağırlıkları 190-200 g olan toplam 56 ergin erkek Swiss albino sıçan kullanıldı. Kontrol grubu hayvanlarına normal ticari sıçan yemi (0.150 ± 0.033 µg Cd / g kuru ağırlık) + içme suyu (0.137 ± 0.026 µg Cd / ml), deney grubu hayvanlarına normal ticari sıçan yemi + 15 ppm kadmiyum (CdCl₂) içeren içme suyu 30 gün süreyle verildi (4,18). Deney süresince hayvanların günlük yem ve su tüketimleri ile haftalık vücut ağırlıkları kaydedildi. Deneyin 30. gününde 24 saat açlığı takiben i.p.

olarak üreten anestezisi (1 g üretan / kg) yapılan sıçanların 6 kontrol, 6 deney olmak üzere 12 tanesi yapısal, kalani fonksiyonel incelemede kullanıldı.

Fonksiyonel İnceleme

A. femoralis'e kan almak, V.femoralis'e sıvı vermek amacıyla katater yerleştirildikten sonra orta hat kesisi ile karın boşluğu açılan hayvanlarda mideye giden vagus dalı izole edildi. Duodenum yolu ile mideye yerleştirilen kanül, pilorda damarlar korunarak tesbit edildi. Özofagusun alt ucu da damar ve sinirleri korunarak bağlandı. Duodenumdan yerleştirilen kanül aracılığı ile mide içeriği boşaltıldı ve serum fizyolojik ile birkaç kez yıkandı. Isısı 37 °C olan 2 ml distile su mideye verilerek 30 dakika bekletildi. Bu süre sonunda mide sıvısı geri alınarak bunun 1 ml' si 0.01 N NaOH ile titre edildi ve bir saatte salgılanan hidrojen iyonu miktarı hesaplandı. Mide sıvısının kalan kısmından cyanmethemoglobin yöntemi ile hemoglobinin miktarına bakıldı. Kontrol ve deney grubunu oluşturan hayvanlarda izole edilen vagusun distal ucu 2 msn süren kare uyarı ile 5 Hz frekansta, 5 mV şiddette 10 dakika süresince 8048 model CFP marka stimülatör ile uyarıldı ve yukarıda tanımlanan yöntemle toplanan mide sıvısı titre edilerek stimüle asit salgısı hesaplandı. Kalan hayvanlara, bazal asit ölçümünü takiben venöz kateterden bolus şeklinde 10 mg / kg histamin verilerek elde edilen asit cevabı saptandı. Deney sonunda A. femoralis'den kan alınarak hayvanlar öldürüldükten sonra, mideler hızla çıkarıldı. Küçük kurvatur boyunca açılan mideler ters çevrilip, soğuk serum fizyolojik solusyonuyla çalkalandıktan sonra iki parçaya ayrıldı. Midelerin bir yarısı Corne ve ark.'nın (12) metoduna göre alsiyan mavisi ile musin içeriği (asidik mukopolisakkarid) tayini için kullanılırken, diğer yarısından alınan mukozal kazıntı örneklerinde ve kanda atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Hitachi 2800) ile kadmiyum analizi yapıldı (4).

Işık ve elektron mikroskopik İnceleme

Işık mikroskopu çalışması için toplanan mide korpusu örnekleri %10' luk formalin solusyonunda (pH 7.2) tesbit edildi, bunu etanolde dehidratasyon, ksilolde şeffaflandırma ve parafine gömme işlemleri takip etti. Parafin bloklardan enine 6 µm kalınlığında alınan seri kesitlerden, her üç seri kesitten sadece biri olacak şekilde her hayvana ait 12 kesit toplandı ve bunlara normal histolojik yapının belirlenmesi için hematoksin-eosin boyaması uygulandı (20). Kesitlerin histolojik değerlendirilmesi ve morfometrik ölçümler, PZO marka ışık mikroskopunda ve bu mikroskopun okulerine bağlanan Zeiss marka mikrometre yardımı ile yapıldı. Bu şekilde her kesitten 6 zimogenik ünit çalışıldı. Transmisyon elektron mikroskopu (TEM) çalışması için toplanan mide korpusu örnekleri, fosfat tamponu solusyonundaki sıra ile %2.2'lik glutaraldehid'de +4 °C de, %2'lik osmiyum tetroksit'te oda

ısısında 2'şer saat tesbit edildi ve rutin TEM tekniği işlemlerinden geçirildi. Araldit bloklarından alınan ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitratla boyandı (21), Zeiss 900 MS2 elektron mikroskopunda değerlendirildi ve fotoğraflandırıldı.

Sonuçların istatistiksel analizi için Student-t testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

Bulgular

30 gün kadmiyum verilen sıçanların yem ve su tüketimleri ile ortalama vücut ağırlıklarındaki değişiklikler, kontrollara göre istatistiksel önem göstermedi (Tablo 1).

Kan ve doku kadmiyum düzeyleri

Kontrol grubunda $2.25 \pm 0.45 \mu\text{g} / \text{L}$ olarak belirlenen kan kadmiyum düzeyinin, 30 gün kadmiyum alımına bağlı olarak $5.82 \pm 1.41 \mu\text{g}/\text{L}$ 'ye yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.01$). Bunun yanısıra mukozal kadmiyum düzeyi ise kontrol grubunda $0.096 \pm 0.015 \mu\text{g} \text{ Cd} / \text{g}$ iken, kadmiyum alan hayvanlarda $0.171 \pm 0.024 \mu\text{g} \text{ Cd} / \text{g}$ olarak tesbit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 1. Kontrol ve kadmiyum verilen sıçanlarda haftalık vücut ağırlığı değişimi (%)

	Kontrol grubu	Kadmiyum verilen grup
1. hafta	39.77 ± 6.62	41.14 ± 11.55
2. hafta	18.14 ± 10.66	21.00 ± 10.25
3. hafta	19.28 ± 7.49	16.85 ± 5.61
4. hafta	20.14 ± 2.79	21.14 ± 4.59

Tablo 2. Kontrol ve kadmiyum verilen sıçan midesinde ortalama kan ve mukozal kadmiyum düzeyleri ile asit salgısı, musin ve hemoglobin içeriği değerleri

	Kontrol grubu	Kadmiyum verilen grup
Kan kadmiyum düzeyi ($\mu\text{g} / \text{L}$)	2.25 ± 0.45	5.820 ± 1.41**
Mukoza kadmiyum düzeyi ($\mu\text{g} \text{ Cd} / \text{g}$ kuru ağırlık)	0.096 ± 0.01	0.171 ± 0.024***
Bazal asit salgısı (mEq / saat / 2ml)	32.96 ± 4.90	22.01 ± 8.28**
Histamin ile (% asit artışı)	19.78 ± 18.01	33.27 ± 18.52
Vagus uyarısı ile (% asit artışı)	37.24 ± 10.72	44.97 ± 19.25
Musin içeriği ($\mu\text{g} / \text{g}$)	184.42 ± 13.71	152.08 ± 19.86**
Hemoglobin içeriği ($\mu\text{g} / \mu\text{l}$)	3.39 ± 1.42	4.47 ± 1.30

p < 0.01; *p < 0.001

Tablo 3. Kontrol ve kadmiyum verilen sıçan midesi korpusunda ortalama zimogenik ünit uzunluğu ve pariyetal hücre sayısı

	Kontrol grubu	Kadmiyum verilen grup
Zimogenik ünit uzunluğu (µm)	794.43 ± 3.84	779.98 ± 21.43*
Pariyetal hücre	23.46 ± 3.84	19.46 ± 2.12*

*p < 0.05

Bazal ve stimüle asit salgısı

Kontrol grubunda 32.96 ± 4.90 mEq / saat olan bazal asit salgısının, deney grubunda 22.01 ± 8.28 mEq / saat'e anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi (p<0.01). Kadmiyumun toksik etkisi sonucu oluşan bazal hipoasiditenin aksine, vagal uyarıya ve histamine cevaben elde edilen mide asit salgısı cevapları kontrol değerinden farklı değildi (Tablo 2).

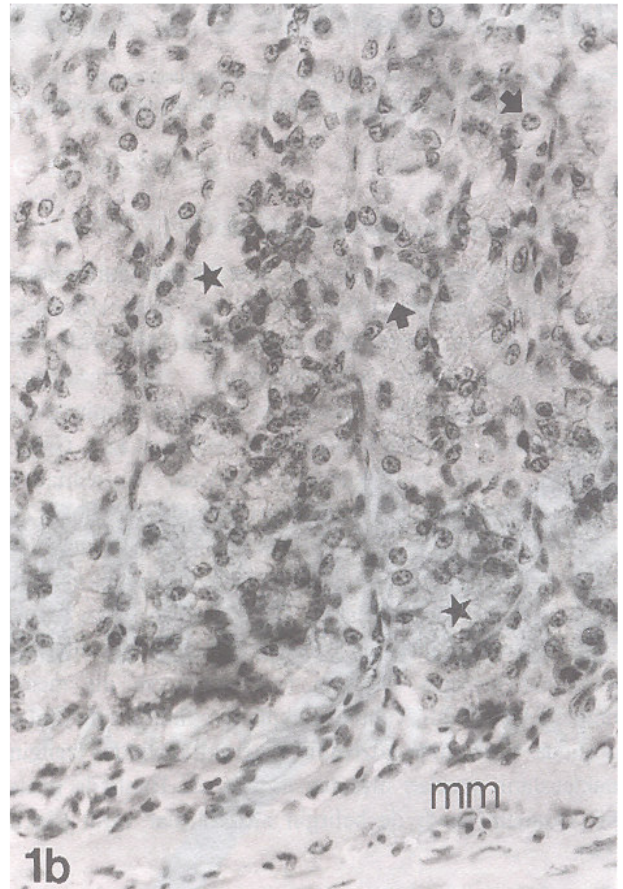
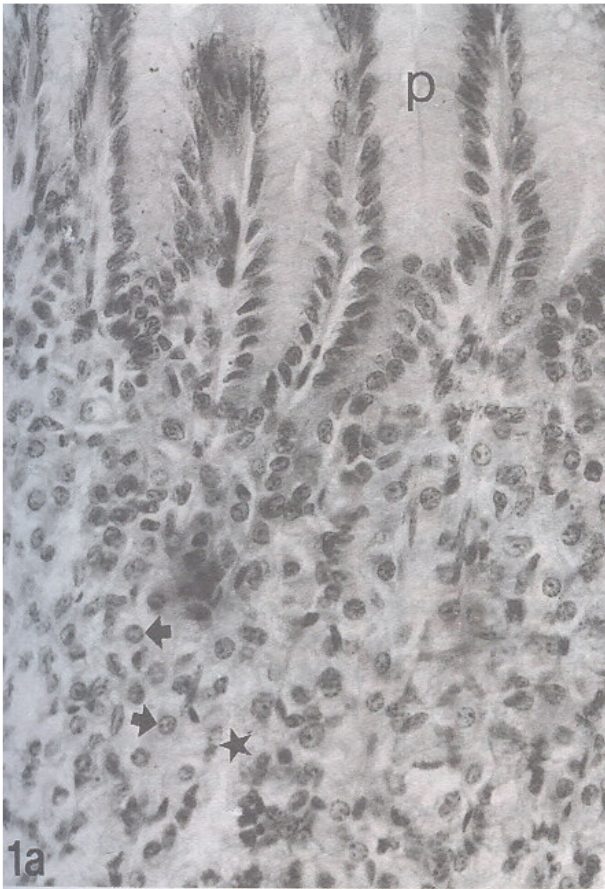
Mide musini içeriğindeki değişiklikler

Ortalama mide musini içeriği, kontrol grubunda 184.42 ± 13.71 µg / g iken, deney grubunda 152.08 ± 19.86

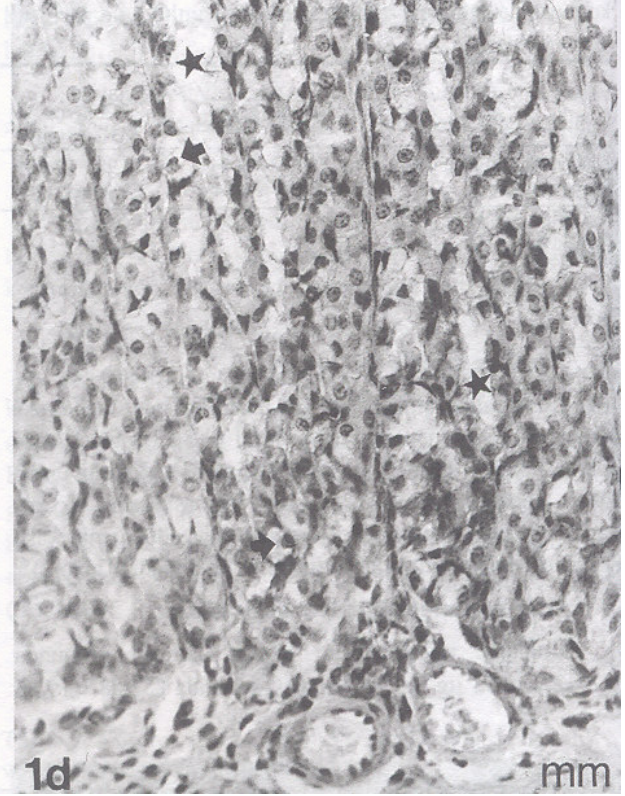
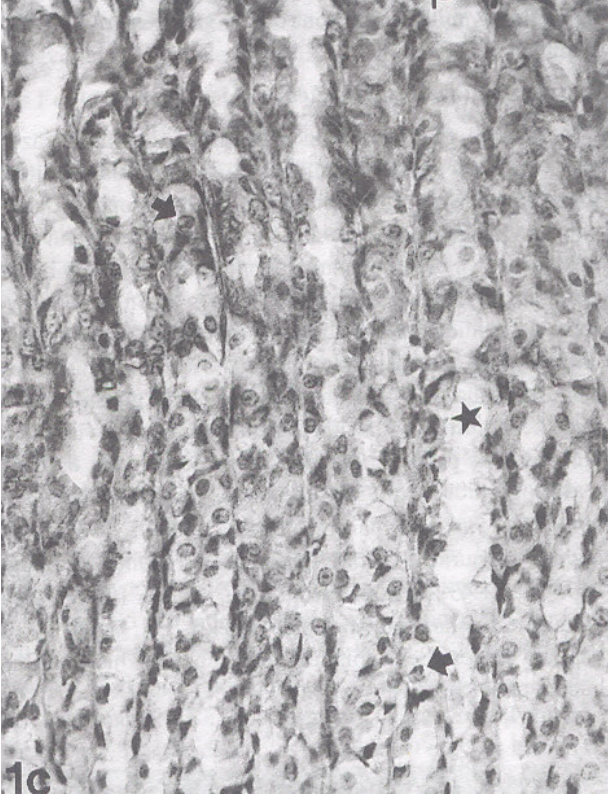
µg / g'a düşmesi anlamlıydı (p<0.01). Mide lümenine sızan hemoglobin miktarında kontrollara göre önemli bir fark görülmedi (Tablo 2).

Işık mikroskopik gözlemler

Kontrol grubunda, mide korpusunun lümenal yüzeyi tek katlı epitelle örtülüydü. Mukozada epitelin invaginasyonu ile oluşan pit'ler ve lamina propria'da bez yapıları izlenmekteydi. Pariyetal hücreler, yuvarlak nükleusları ve açık boyanmış sitoplazmalarıyla bez hücreleri arasında dağılmışlardı (Şekil 1a,b). Kadmiyum verilen sıçanlarda, midenin luminal yüzeyinde ve bezlerde erozyona bağlı bazı düzensizlikler gözlemlendi. Mukoza alanlarında damarlar daha genişti. Kadmiyumdan zarar görmüş hücrelerde kenara itilmiş, sınırları düzensiz nükleuslar vardı. Her iki grupta da pariyetal hücreler, genelde bezlerin üst yarımında görüldü. Kontrol grubunda, ortalama uzunluğu 794.43 ± 15.62 µm olan bir ünite 23.46 ± 3.84 pariyetal hücre bulunurken, deney grubunda ortalama uzunluğu 779.98 ± 21.43 µm olan bir ünite bu sayının 19.46 ± 2.12' ya düşmesi anlamlıydı (p < 0.05) (Şekil 1c,d; Tablo 3). Pit yapıları çevresindeki epitelde hemen hemen hiç pariyetal hücre yoktu (Şekil 1a-d).

**Şekil 1a,b.** Kontrol sıçanı midesi korpusunun ışık mikrografları. Pit bölgesi (p), mide bezi (*), pariyetal hücre (tek oklar), muskularis mukoza (mm), mukozanın üst (a) ve alt (b) yarımları. (Hematoksilin-Eosin, Orijinal Büyütme x100).

Şekil 1c,d. Kadmiyum verilen sıçan midesi korpusunun ışık mikyografaları. Pit bölgesi (p), mide bezi (*), pariyetal hücre (tek oklar), muskularis mukoza (mm), mukozanın üst (c) ve alt (d) yarımları. (Hematoksilin-Eosin, Orijinal Büyütme x100).



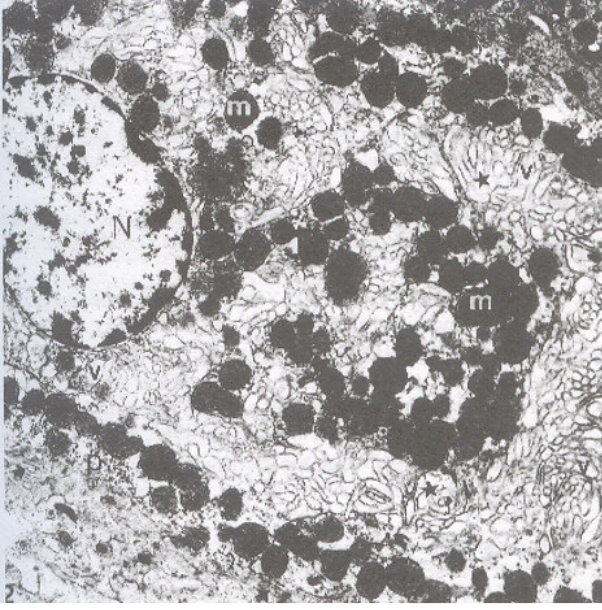
Elektron mikroskopik gözlemler

Kontrol grubunun pariyetal hücrelerinde, intrasellüler kanaliküller genelde tubulovezikül ve mikrovilluslarla kaplıydı. Santral ve periferel sitoplazmada, çok sayıda oval ve yuvarlak şekilli mitokondriyonlar bulunmaktaydı. Polizomlar, organeller arasında ve periferel sitoplazmada dağılmışlardı. Granular endoplazmik retikulum azdı. Golgi, belirgin değildi veya küçüktü. Nukleus, ökromatinden zengindi. Bazal hücre membranları katlantılıydı (Şekil 2). Kadmiyum verilen grubun pariyetal hücrelerinde morfolojik değişiklikler gözlemlendi. Kanalikül duvarında mikrovillus yoktu, ya da az sayıdaydı. Sitoplazmada, bazı tubulovezikül membranlarının yırtılmış olduğu gözlemlendi. Bazı mitokondriyonların kristalleri bozulmuştu ve dış membranları seçilemedi. Tubuloveziküller ve mitokondriyonlar arasında lizozomlar gözlemlendi. Heterokromatinden zengin nukleusların sınırları nisbeten düzensizdi. Bunlarda geniş bir kromatin bandı ile belirgin nukleoluslar vardı (Şekil 3,4).

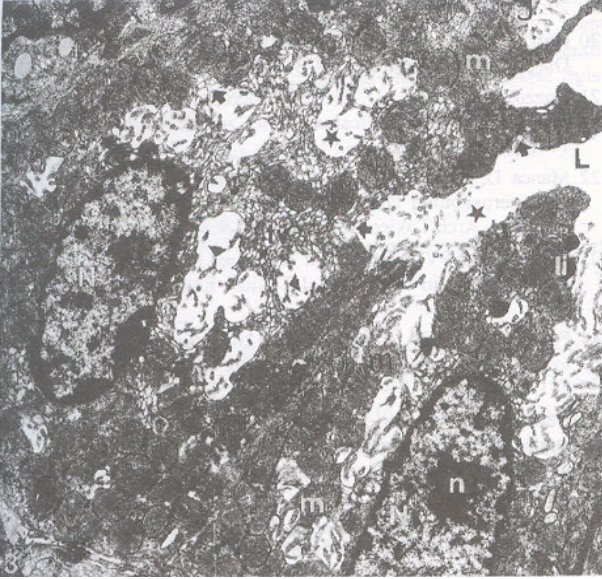
Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları, sıçan midesi mukozasının kadmiyum birikimine duyarlı olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, yüksek miktarda kadmiyum verilmesinin mide bariyerini zayıflattığını ve lezyon oluşmasını kolaylaştırdığını ileri süren bazı araştırmacıların

(1,4,13,14,17,18) bulgularını destekler şekilde, musin içeriğindeki azalmaya paralel olarak mide mukozasında yüzeysel erozyonlar ortaya çıkmış ve mukozal savunma mekanizması zayıflamıştır. Midedeki musin miktarı ile doku kadmiyumu arasındaki negatif korelasyonun varlığına işaret eden çalışmalar dikkate alındığında (12,13,18,19), kadmiyum verilen sıçanlarda gözlenen mide lezyonları, mukozanın koruyucu mekanizmalarının kadmiyumun etkilerine karşı yetersiz kaldığını gösterir. Mukozal savunma mekanizmalarındaki değişiklikler genelde peteşiyal kanama odaklarının oluşmasını ve inflamatuvar hücre göçünü hızlandırdırılmaktadır (22). Nitekim Quintero ve ark.'nın (13), midede bariyer kırıcı ajanların mucus jeli tabakasını ve epitelyal sıkı bağlantıları bozarak asit kaybını artırdığını göstermeleri, asit geri kaçışında ve mukozal harabiyetin ortaya çıkmasında mukozal savunmanın önemini vurgulamaktadır. Bulgularımızda, kadmiyum alan pariyetal hücrelerde tubulovezikül membranlarının yırtılmış olması ya da mitokondriyon membranlarının belirgin olarak seçilememesi, kadmiyumun toksik etkisine olduğu kadar bu toksisitenin neden olduğu zayıf mukozal bariyerden asit geri kaçışına da bağlanabilir.



Şekil 2. Kontrol sıçanı midesi korpusunda bir pariyetal hücrenin elektron mikrografı. Tubulovezikül (tv), mikrovillus (v), mitokondriyonlar (m), polizomlar (p), nukleus (N), plazma membran katlantıları (tek oklar). (Uranil asetat-Kurşun sitrat, Orijinal Büyütme x4400).

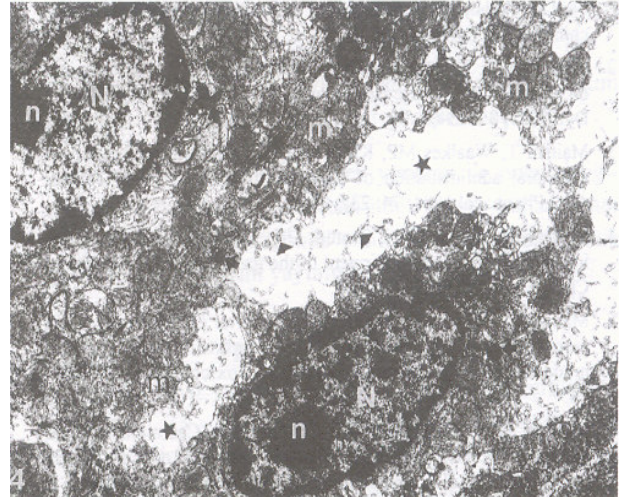


Şekil 3. Kadmiyum verilen sıçan midesi korpusunda değişiklik gösteren pariyetal hücrelerin elektron mikrografı. Apikal hücre membranında mikrovilluslar, apikal sitoplazmada tübüloveziküller yok yada çok az. Soldaki hücrede tübüloveziküller (tv) supranükleer bölgede yaygın. İntrasellüler kanaliküllerde (*) mikrovilluslar (ok başları) kısa ve az sayıda. Değişmiş tübüloveziküller (tek oklar), lizozom (li), dejenere mitokondriyonlar (m), heterokromatinden zengin nukleus (N), belirgin, yoğun nukleolus (n). Apikal membranda bağlantı kompleksi (J). Lümen (L). (Uranil asetat-Kurşun sitrat, Orijinal Büyütme x4400).

Serbest radikaller, yüksek reaktivite gösterdiklerinden hücrenin çeşitli kısımları ile kolayca etkileşime girebilseler

de esas hedeflerinin membran lipidleri olduğu bir gerçektir (1,4,5,7,13,18,23). Lipid peroksidasyonu, biyokimyasal ve yapısal bütünlüğün bozulmasıyla ortaya çıkan spesifik olmayan bir cevap olarak kabul edilmektedir (1,4,5). Kadmiyumun, hücresel membranların enzim aktivite ve lipid kompozisyonları üzerindeki etkileriyle belli hücresel fonksiyonları etkilediği bilinmektedir.

Mevcut çalışmada, kadmiyum verilen sıçanlarda gözlenen pariyetal hücrelerdeki değişikliklerin, kadmiyumun oluşturduğu oksidan hasar sonucu olması en kuvvetli olasılıklardandır. Pariyetal hücrelerde görülen bu değişiklikler, bazı araştırmacılar tarafından hücrelerin ölüme gidişi şeklinde yorumlanmaktadır (24,25). Bu konuda çalışılan, kadmiyumlu ortamlarda, RNA sentezi inhibisyonunun (26), kromatin yoğunlaşmasının (27) ve nükleer membran bozukluklarının (28) görüldüğünü bildirmişlerdir. Kadmiyum verilen sıçanlarda, pariyetal hücre sayısındaki azalmaya paralel olarak, bazal asiditede anlamlı bir düşme vardır. Bazal asiditedeki bu düşme, yapısal bozukluk görülen pariyetal hücrelerden az asit salgılanması sonucu olabileceği gibi, bariyer kırılması nedeniyle asidin geri kaçışının artmasına da bağlı olabilir (4,7,12-15,18). Quintero ve ark. (13), bariyer kırıcı ajan ortamında mide lümenindeki azalmış asiditeyi, nötralizasyon veya geri kaçış artışına bağlamışlardır. Çalışmamızda, kadmiyum verilen sıçan midesinde mukozal erozyonların varlığı ve pariyetal hücrelerdeki yapısal değişiklikler ile, daha önceki çalışmalarda kadmiyuma bağlı bariyer kırıklığının gösterilmiş olması dikkate alındığında, buradaki hiposidite lümenal asidin geri kaçışından veya pariyetal hücrelerin az asit



Şekil 4. Kadmiyum verilen sıçan midesi korpusunda, değişikliğe giden iki pariyetal hücrenin elektron mikrografı. İnce sitoplazmik bantlarla ayrılmış gergin intrasellüler kanaliküller (*), yoğun özlü kısa mikrovilluslar (ok başları), dejenere mitokondriyonlar (m), lizozomlar (tek oklar), alttaki hücrede heterokromatinden zengin düzensiz membranlı nukleus (N), belirgin, yoğun nukleolus (n). Uranil asetat-Kurşun sitrat, Orijinal Büyütme x4400).

salgılanmasından kaynaklanabilir. Nitekim, ışık mikroskopik bulgularımız, kadmiyum alan pariyetal hücre popülasyonunda hücre sayısının önemli oranda düştüğünü göstermektedir. Bir paket sigaradan alınan kadmiyumun 1.9 µg olduğu düşünüldüğünde, sigara dumanının organizma için önemli kadmiyum giriş yollarından biri olduğu açıktır (16). Bazı araştırmacılar, çok sigara içen kişilerde midenin asit salgı alanlarının önemli miktarda azaldığını, bunda da tütündeki kadmiyumun etkili olduğunu bildirmişlerdir (16,17).

Kadmiyum verilen sıçanlarda vagal uyarı ve histamine cevaben elde edilen asit salgısının kontrol değerinden farklı olmaması, bazal hipoasidite oluşmasında sadece asit salgılanmasındaki azalmanın değil, bariyer kırılmasına bağlı olarak lüminal asidin geri kaçışının da rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışmada, kadmiyum verilen sıçanlarda azalan bazal asit salgısının aksine pariyetal hücrelerin vagal sinir sitimülasyonuna ve histamin enjeksiyonuna olan artan cevabı, kalan pariyetal hücrelerin aşırı sitimülasyonuna bağlı olarak salgı kapasitelerini arttırmalarıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak; oral yoldan verilen yüksek miktar kadmiyumun sıçan midesinde oluşturduğu hipoasiditenin pariyetal hücrelerde görülen yapısal ve fonksiyonel bozukluklara, pariyetal hücre popülasyonundaki kayba ve mukozal bariyerin zayıflamasına bağlı olabileceği düşüncesindeyiz. Yine de, kadmiyumlu ortamlarda oluşabilen hipoasiditenin mekanizmasının anlaşılabilmesi için, bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Szymanska E, Laskowska-Klita T. Effect of cadmium (CdCl₂) on lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes. *Acta Biochim Pol* 1993; 40: 144-6.
- Kobayashi S, Kimura M. Effect of orally administered cadmium on alkaline phosphatase isoenzymes in rat tissues. *J Pharmacobiodyn* 1985; 8: 853-63.
- Maitani T, Waalkes MP, Klaassen CD. Distribution of cadmium after oral administration of cadmium-thionein to mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 74: 237-43.
- Öner G, İzgüt-Uysal VN, Şentürk ÜK. Role of lipid peroxidation in cadmium-induced impairment of the gastric mucosal barrier. *Fd Chem Toxic* 1994; 32: 799-804.
- Manca D, Ricard AC, Trottier B, Chevalier C. Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. *Toxicol* 1991; 67: 303-23.
- Dhvale DM, Masurekar VB, Gridhar BA. Cadmium induced inhibition of Na⁺/K⁺ ATPase activity in tissues of crab scylla serrata (Forsk.). *Bull Environ Contam Toxicol* 1988; 40: 759-63.
- Asar M, Kayışlı ÜA, İzgüt VN et al. The cadmium induced changes in parietal cell structure and functions of rats. *Biol Trace Elem Res* 2000; 74: 1-18 (in press).
- Andersen O, Nielsen JB, Svendsen P. Oral cadmium chloride intoxication in mice: effects of chelation. *Toxicol* 1988; 52: 65-79.
- Hiraishi H, Terano A, Ota S, Mutoh H et al. Antioxidant defenses of cultured gastric cells against oxygen metabolites: role of GSH redox cycle and endogenous catalase. *Am J Physiol* 1991; 261: G921-8.
- İzgüt VN, Öner G, Şentürk ÜK. Oral cadmium induced changes in gastric mucin and PGE₂ levels. *Tr J Med Sci* 1994; 21: 75-9.
- Engström B, Nordberg G. Effects of milk diet on gastrointestinal absorption of cadmium in adult mice. *Toxicol* 1978; 9: 195-203.
- Corne S, Morrissey SM, Woods RJ. A method for quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J Physiol (Lond)* 1974; 242: 1169-79.
- Quintero E, Kaunitz J, Nishizaki Y et al. Uraemia increases gastric mucosal permeability and acid back-diffusion injury in the rat. *Gastroenterol* 1992; 103: 1762-68.
- Davenport HW. Is the apparent hyposecretion of acid by patients with gastric ulcer a consequence of a broken barrier to diffusion of hydrogen ions into the gastric mucosa. *Gut* 1965; 6: 509-13.
- Nishizaki Y, Guth PH, Kaunitz JD. Isoproterenol enhances rat gastric mucosal barrier function in vivo. *Gastroenterol* 1993; 105: 340-6.
- Tatsuta M, Iishi H, Okuda Sh. Effect of cigarette smoking on extent of acid-secreting area and intestinal metaplasia in the stomach. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 23-9.
- Roxburg JC, Whitfield PF, Hobsley M. Effect of acute cigarette smoking on gastric secretion. *Gut* 1992; 33: 1170-73.
- Öner G, İzgüt VN, Şentürk ÜK. The susceptibility to stress-induced gastric injury of rats exposed to cadmium. *Biol Trace Elem Res* 1995; 47: 219-23.
- Konturek SJ. Gastric cytoprotection. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 543-53.
- Gurr E. Biological staining methods. Buckinghamshire: Searle Diagnostic Gurr Products, 1973: 36.
- Bozzola JJ, Russel LD. Electron microscopy principles and techniques for biologists. Boston.; Jones and Bartlett Publishers Inc. 1992: 15-38.
- Manca D, Ricard AC, Tra HV, Chevalier G. Relation between lipid peroxidation and inflammation in the pulmonary toxicity of cadmium. *Arch Toxicol* 1994; 68: 364-9.
- Prasada-Rao PVV. Effects of cadmium inhalation on mitochondrial enzymes in rat tissues. *J Toxicol Environ Health* 1986; 17: 191-9.
- Forte JG, Black JA, Forte TM et al. Ultrastructural changes related to functional activity in gastric oxyntic cells. *Am J Physiol* 1981; 241: G349-58.
- Karam ShM. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach: IV. Bidirectional migration of parietal cells ending in their gradual degeneration and loss. *Anat Rec* 1993; 236: 314-32.
- Helander HF, Leth R, Olbe L. Stereological investigations on human gastric mucosa; I. Normal oxyntic mucosa. *Anat Rec* 1986; 216: 373-80.
- Karam ShM, Forte JG. Inhibiting gastric H⁺-K⁺-ATPase activity by omeprazole promotes degeneration and production of parietal cells. *Am J Physiol* 1994; 266: G745-58.
- Cooper GM. The cell, protein sorting and transport, the endoplasmic reticulum, New York: ASM press, 1997: 347.

Geliş Tarihi: 12.04.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mevlüt ASAR
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD
07070, Kampüs, ANTALYA
asar@hipokrat.med.akdeniz.edu.tr