
EFEKTËT TOKSIKE TË KADMIUMIT NË PARAMETRAT MORFOLOGJIKE TË VEZOREVE NË *CAVIA PORCELLUS* TOXIC EFFECTS OF CADMIUM IN OVARIAN MORPHOLOGIC PARAMETERS IN *CAVIA PORCELLUS*

ALBANA MUNGA^{a*}, DASHAMIR XHAXHIU^b, EGLANTINA XHEMOLLARI^c

^{a*b}UBT, Fakultëti i Mjekësisë Vetërinare, Departamenti i Lëndëve Morfofunktionale, Tiranë, Shqipëri

^cUBT, Fakultëti i Mjekësisë Vetërinare, Departamenti i Lëndëve Klinike, Tiranë, Shqipëri

Email: albanamunga@yahoo.com

AKTET IV, 1: 24 - 29, 2011

PËRMBLEDHJE

Kadmiumi shpërndahet në të gjithë organizmin me porcionin më të madh të ngarkesës trupore në mëlçi dhe veshka. Ai është toksik për shumë organe e inde, kryesisht veshkat. Ekspozimi ndaj kadmiumit rrit kohëzgjatjen e ciklit estral dhe ul fertilitetin. Administrimi i Cd u bë në *Cavia porcellus* në rrugë intraperitoneale për një kohë 60 ditore. Dozat e përdorura ishin: doza e tolerueshme ditore 0,0005 mg Cd/kg/ditë, doza e ndërmjetme 0.2177 mg Cd/kg/ditë dhe doza LD50-5% 0.1148 mg Cd/kg/ditë. Në fund të eksperimentimit u mat përqëndrimi i Cd në vezore dhe u bënë prerje histologjike të tyre. Me rritjen e dozës së Cd të përdorur dëmtimet histologjike në vezore shtohen në mënyrë të theksuar. Ndër dëmtimet histologjike u evidentuan rritje të numrit të folikulave atretike, ndalim i maturimit të tyre, shkëputje e kontaktëve qelizore, dizorganizim dhe atrofi e qelizave granulose, trupi i verdhë i vogël me procese hemorragjike etj.

Fjalë kyçe: atrezi, folikula, kadmium, trup i verdhë, vezore.

SUMMARY

Cadmium is distributed throughout the body with greater portion of body burden in the liver and kidney. It is toxic to many tissues and organs of the body, mainly the kidneys. Exposure to cadmium increases the duration of the estral cycle and decreases fertility. Administration of Cd is made in *Cavia porcellus* via intraperitoneal injections for a 60 day time. Doses used are: TDI 0.0005 mg Cd/kg/day, intermediate dose 0.2177 mg Cd/kg/day and LD50-5% 0.1148 mg Cd/kg/day. At the end of experimentation ovary histological cuts were prepared. The increasing of Cd dose applied results in many pronounced histological damages in the ovary. Among the histological damage recorded were high number of atretic follicula, arresting of their maturity, disruption of cell contacts, atrophy and disorganization of granulose cells, small corpus luteum with hemorrhagic processes, etc.

Key words: atresia, cadmium, corpus luteum, follicular, ovary.

HYRJE

Një pjesë e metaleve të rënda, ndër të cilat edhe kadmiumi që kemi marrë në studim, janë toksina të tipit kumulativ. Rreziku i intoksikimit kronik është problemi më i madh. Metali i kadmiumit dhe komponimet e tij nuk absorbohen mirë; vetuem afërsisht <1% e dozës së marrë në rrugë inhalatore, orale apo dermale. Shumë faktorë

mund të ndikojnë në efikasitetin e absorbimit oral ose inhalator. Kadmiumi i absorbuar ekskretohet shumë ngadalë nëpërmjet urinës dhe fekalëve, në sasi afërsisht të barabarta. Kadmiumi shpërndahet në gjithë organizmin me porcionin më të madh të ngarkesës trupore në mëlçi dhe veshka.

Shpërndarja e kadmiumit në kafshë pas ekspozimit oral është i ngjashëm me atë të gjetur në njëzë, me akumulimin më të madh në mëlçi dhe veshka dhe më të ulët në pjesën tjetër të organizmit (10; 19). Në minjtë e ekspozuar në rrugë orale ndaj kadmiumit gjatë laktacionit, 53% e të gjithë kadmiumit të trupit u gjet në veshka, krahasuar me 27% në kafshët e kontrollit jo barse (4). Gjysmëjeta e kadmiumit në gjithë organizmin human është >26 vjet (18) dhe në minj, lepuj dhe majmunë nga disa muaj në disa vjet. Ekspozimi kronik apo oral ndaj kadmiumit shkakton dëmtime të tubulave proksimal, proteinuri (kryesisht proteina me peshë molekulare të vogël, si β 2-microglobulina), glikozuri, aminoaciduri, poliuri, ulje e absorbimit të fosfatit dhe enzimiuri në njëzë dhe kafshët e laboratorit. Shenjat klinike rezultojnë nga degjenerimi dhe atrofia e tubulave proksimal ose fibroza intërsitiale e veshkave (16). Është treguar që kadmiumi ndikon në përbërjen e lipideve dhe nxit peroksidimin e tyre (9). Ai ndryshon metabolizmin e zinkut, hekurit dhe bakrit si edhe të selenit (13). Një hap fillestar i toksicitetit të induktuar nga kadmiumi në tëstikuj është ndërhyrja e kadmiumit në komplekset zink-proteinë që kontrollojnë transkriptimin e ADN e cila më pas çon në apoptozë (21). Studimet në kafshët e vogla sugjerojnë që kadmiumi inhibon aktivitetin ostëoblastik duke rezultuar në uljen e sintezës së matriksit organik të kockave dhe mineralizimin (6; 7).

Një numër studimesh kanë treguar efektë të dëmshme riprodhuese në meshkuj dhe femra si pasojë e ekspozimit ndaj kadmiumit. Në minjtë, dozat akutë rreth dozës letale mund të shkaktojnë atrofinë tëstikulare dhe nekroza (1; 5) dhe ulje të fertilitetit (10).

Në femra përgjithësisht nevojiten doza më të larta të kadmiumit se në meshkuj për të shkaktuar përgjigje toksike riprodhuese. Edhe pse në meshkuj doza 65.6 mg Cd/kg/ditë për 10 ditë është e mjaftueshme për të shkaktuar atrofinë tëstikulare dhe humbjen e elementëve spermatogjenikë në minj, në femra nuk u vëzhgua asnjë efekt deri në dozën 138 mg/kg/ditë (5). Ulja e përqindjes së femrave të

fertilizuara u raportua në dozën 61.32 mg Cd/kg/ditë për 10 ditë (12). Për ekspozime me kohë të ndërmjetme u vëzhguan zgjatje domethënëse të ciklit estral (2). Disa autorë të tjerë që përdorën doza më të vogla me kohëzgjatje më të madhe ekspozimi nuk vërejtën ndryshime në suksesin riprodhues në femra (13; 15). Një dozë prej 10 mg Cd/kg/ditë në rrugë orale për 9 javë (6 javë para gjestacionit dhe 3 javë gjatë gjestacionit) uli në mënyrë domethënëse numrin e femrave të kopuluara dhe të atyre barse si dhe numrin e implantëve dhe fetuseve të gjalla (17).

Qëllimet e këtij studimi janë:

Të evidentohet ndikimi i dozave toksike të kadmiumit në histologjinë e vezoreve si dhe në morfologjinë e tyre.

Të bëhet një diferencim i efektëve negative të kadmiumit në morfologjinë e vezoreve duke iu referuar dozave të ndryshme të aplikuara.

MATERIALI DHE METODA

Për realizimin e qëllimeve të këtij studimi u përdorën 40 kafshë, kavje (*Cavia porcellus*) femra të maturuara seksualisht (pesha trupore 400-600 g). Kafshët u ndanë në 3 grupe me nga 10 kafshë secili dhe një grup kontrolli prej 10 individësh.

Administrimi i metalit u bë në tre doza të ndryshme, duke filluar nga doza ditore e lejuar (TDI) deri afër dozës letale (LD₅₀). Futja e Cd në organizmin e kafshëve u bë me administrim e sasive përkatëse me injektim intraperitoneal të solucionit ujor të CdCl₂ në tre doza (TDI) 0,0005 mg Cd/kg/ditë, LD₅₀-5% 0.2177 mg Cd/kg/ditë, doza e ndërmjetme 0.1148 mg Cd/kg/ditë (14) për 60 ditë. Injektimet u bënë në kuadrantin e poshtëm abdominal, anash vijës mediane (3).

Marrja e kampioneve të gjakut u bë çdo javë me anë të punkturës kardiace (3). Pas 60 ditësh eksperimentimi u bë sakrifikimi i kafshëve. Kafshët e sakrifikuara iu nënshtruan diseksionit gjatë të cilit u bë ekstraktimi i vezoreve.

Procedura e ndjekur për përgatitjen e preparatëve histologjike është ajo standarde e parafinimit dhe ngjyrimi hematoksilinë-eozinë (20).

Preparatët histologjike u përgatitën në laboratorin e Histopatologjisë në Institutin e Sigurisë Ushqimore dhe Vetërinarisë (ISUV) Tiranë dhe në laboratorin e Anatomisë Patologjike në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza”.

REZULTATET DHE DISKUTIMI

Preparatët histologjike të përgatitura nga gonadet e kafshëve të kontrollit dhe të kafshëve të manipuluar tregojnë qartë ndryshime thelbësore në grupet e ndryshme qelizore sidomos në epitelin gjerminativ. Ekzaminimi në mikroskopin optik i preparatëve histologjike të vezoreve tregon ndryshime të mëdha degjenerative.

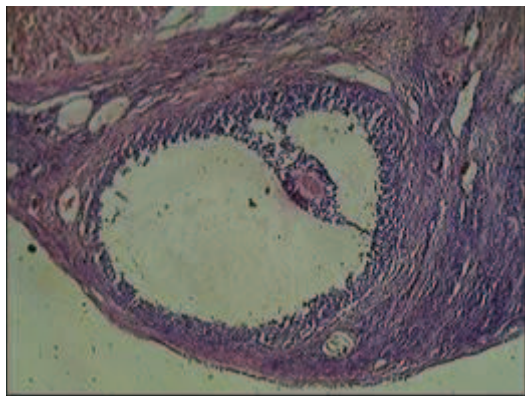


Figura 1. Folikul, grupi i kontrollit (10x)

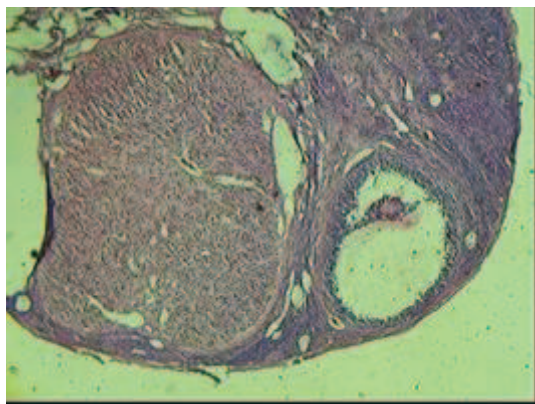


Figura 2. Folikul dhe trupi i verdhë, grupi i kontrollit (5x)

Në figurën 1 dhe 2 paraqitën prerje të vezoreve të grupit të kontrollit. Në figurën 1 mund të dallohen të gjithë komponentët e një folikule antrale, shtresat e *theca externa* dhe *theca interna*, shtresat e plota të qelizave granuloze dhe gjithashtu qelizat e zhvilluara të *cumulus ooforus* dhe *corona radiata*. Në mes të qelizave të *corona radiata* vendoset oociti i madh në procesin e maturimit i rrethuar nga zona pellucide. Gjithashtu në prerjet e vezoreve të grupeve të kontrollit dallohet trupi i verdhë i zhvilluar dhe folikula në faza të ndryshme të zhvillimit duke filluar nga folikulat primordiale deri në folikulat e Graafian (Figura 2).

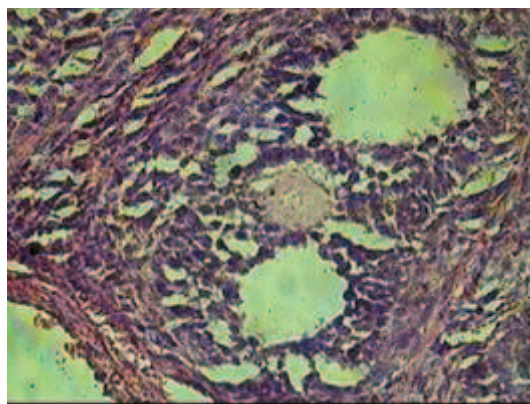


Figura 3. Folikul, grupi Cd TDI (40x)

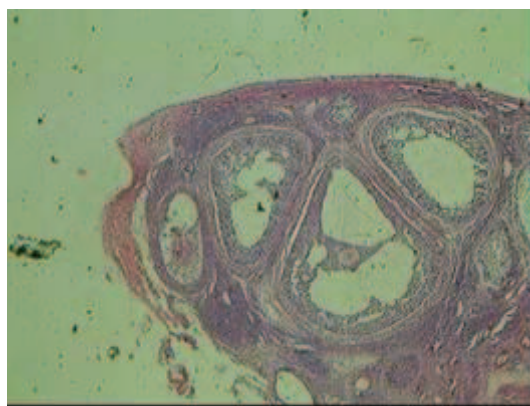


Figura 4. Folikula, grupi Cd dozë e ndërmjetme (5x)

Figurat 3-7 tregojnë foto mikroskopike të vezoreve nga kafshët e trajtuara me doza të ndryshme të kadmiumit.

Në grupin e trajtuar me dozën TDI të kadmiumit nuk vërehen ndryshime në histologjinë e grupeve të ndryshme qelizore në vezoret (Figura 3). Folikulat përmbajnë strukturat e tyre tipike në varësi të stadi të zhvillimit dhe ndeshen folikula në stadi të ndryshme zhvillimi si dhe trupi i verdhë.

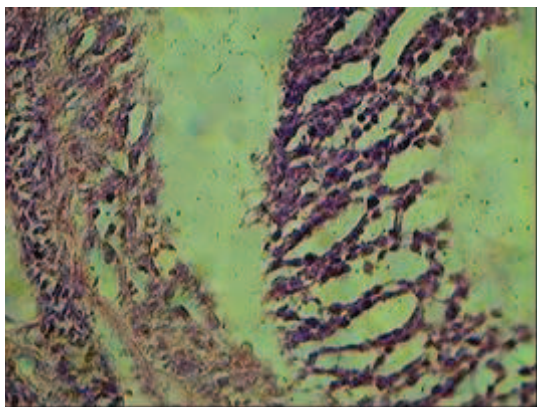


Figura 5. Folikul, grupi Cd dozë e ndërmjetme (40x)

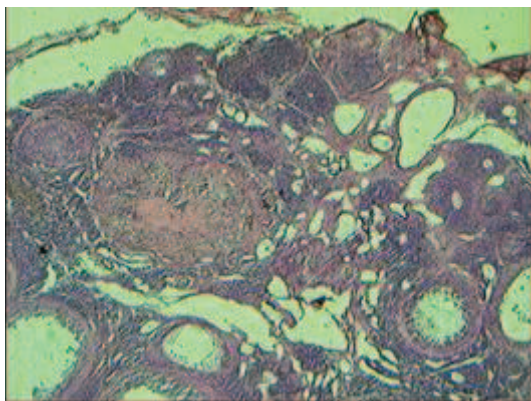


Figura 6. Folikula dhe trupi i verdhë, grupi Cd LD₅₀-5% (5x)

Në grupin e trajtuar me dozën e ndërmjetme të kadmiumit shfaqen një numër i konsiderueshëm folikulash pak a shumë në të njëjtin stad zhvillimi (Figura 4). Qelizat granuloze kanë filluar të

dizorganizohen dhe të shkëputin kontaktet me qelizat e thekës, ndërkohë që këto të fundit shtojnë shtresat e tyre dhe bëhen më të ngjeshura (Figura 5). Ndërmjet qelizave granuloze dallohen çarje të mëdha.

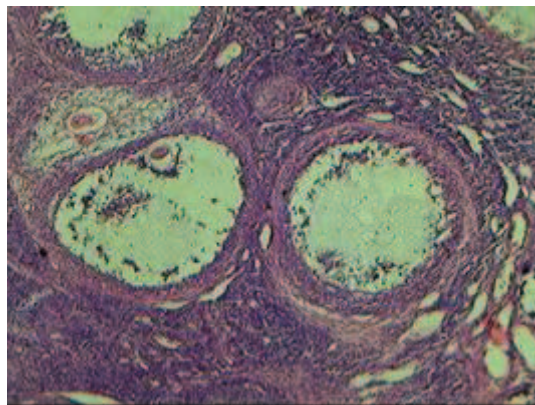


Figura 7. Folikula, grupi Cd LD₅₀-5% (10x)

Edhe në grupin e trajtuar me dozën LD₅₀-5%, ndryshimet degjenerative janë të dukshme. Në preparatë dallohen folikula cistike dhe atretike si dhe folikula ku qelizat granuloze janë të rralluara dhe të shkëputura si pasojë e proceseve nekrotike të nxitura nga sasi të toksike të kadmiumit, gjithashtu mungon trupi i verdhë ose është i ndaluar në stadin e një trupi hemorragjik (Figura 7).

Pra, në grupet ku është administruar kadmium në dozën e ndërmjetme dhe dozën LD₅₀-5% ndryshimet janë të dukshme. Rritet shumë numri i folikulave atretike dhe ulet numri i folikulave në stadi të ndryshme maturimi, ka disorganizim të qelizave granuloze, krijim të çarjeve ndërmjet shtresave të qelizave granuloze si dhe ndërmjet tyre dhe thekës. Trupi verdhë është i vogël me procese hemorragjike (Figura 6), në pjesën medulare të të cilit ka enë gjaku të mëdha që tëntojnë në hemorragji. Dëmtime të ngjashme janë vërejtur edhe nga autorë të tjerë të punimeve të kësaj natyre (11; 8).

Nga këto foto mikroskopike mund të kuptohen efektët toksike që ka toksikimi kronik nga përqendrime të larta të kadmiumit në vezoret e kafshëve.

Përfundime

Dëmtimet që shkakton aplikimi i kadmiumit në doza toksike në vezore janë të konsiderueshme. Ndryshimet histologjike në vezore si pasojë e toksikimit kronik nga kadmiumi shfaqen si efektë degjenerative të tipit të nekrozave hemoragjike, atrofive, dizorganizim të qelizave granuloze, shkëputje kontaktësh mes tyre dhe me qelizat e thekës, shtim i indit fibroz dhe ndalim i maturimit të folikulave.

Në dozën e përcaktuar si doza e tolerueshme ditore nuk shfaqen ndryshime domethënëse të strukturave të epitelit gjerminativ.

BIBLIOGRAFIA

- Andersen O., Nielsen J.B., Svendsen P. (1988). Oral cadmium chloride intoxication in mice: Effects of dose on tissue damage, intestinal absorption and relative organ distribution. *Toxicology* 48:225-236.
- Baranski B., Sitarek K. (1987). Effect of oral and inhalation exposure to cadmium on the oestrous cycle in rats. *Toxicology Letters* 36:267-273.
- Beynon. P.H., Cooper. J.E. (1991): Manual of exotic pets, new edition. British Small Animal *Veterinary Association*: pp. 51-62.
- Bhattacharya M.H., Whelton D.B., Peterson D.P. (1982). Gastrointestinal absorption of cadmium in mice during gestation and lactation. II. Continuous exposure studies. *Toxicology and Applied Pharmacology* 66:368-375.
- Borzelleca J.F., Clarke E.C., Condcie L.W. (1989). Short-term toxicity (1 and 10 days) of cadmium chloride in male and female rats: Gavage and drinking water. *Journal of the American College of Toxicology* 8:377-404.
- Brzóška M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. (2005c). Effect of low-level lifetime exposure to cadmium on calciotropic hormones in aged female rats. *Archives of Toxicology* 79(11):636-646.
- Brzóška M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. (2005d). Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. *Toxicology and Applied Pharmacology* 202(1):68-83.
- Fostër W.G., Singh A., McMahon A., et al. (1998). Chronic lead exposure effects in the Cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) tËstis. *Ultrastructural Pathology* 22(1):63-71.
- Gill K.D., Pal R., Sandhir R., et al. (1989b). Effect of chronic cadmium exposure on lipid composition and peroxidation in liver and kidneys in rats. *Medical Scientific Research* 17:921-924.
- Kotsonis F.N., Klaassen C.D. (1978). The relationship of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged administration to rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 46:39-54.
- Lubo-Palma A, Nava-Leal C., Villasmil V., (2006): Effects of cadmium on the ovarian parenchyma in Swiss albino mice. *Investigacion clinica*. SeptËmber 47(3):219-31.
- Machemer L., Lorke D. (1981). Embryotoxic effect of cadmium on rats upon oral administration. *Toxicology and Applied Pharmacology* 58:438-443.
- PetËring H.G., Choudhury H., StËmmer K.L. (1979). Some effects of oral ingestion of cadmium on zinc, copper and iron metabolism. *Environmental Health Perspectives* 28:97-106.
- Standard Operating Procedures recommended by European Union, Analytical examination of biological samples, RIVM report 711701 025, (2001).
- Sorell T.L., Graziano J.H. (1990). Effect of oral cadmium exposure during pregnancy on maternal and fetal zinc metabolism in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 102:537-545.
- Stowe H.D., Wilson M., Goyer R.A. (1972). Clinical and morphological effects of oral cadmium toxicity in rabbits. *Archives of Pathology* 94:389-405.
- Sutou S., Yamamoto K., Sendota H., Sugiyama M. (1980). Toxicity, fertility, teratogenicity, and dominant lethal tests in rats administered cadmium subchronically. III. Fertility, teratogenicity, and dominant lethal tests. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 4:51-56.
- Shaikh Z.A., Smith J.C. (1980). Metabolism of orally ingested cadmium in humans. *Developments in Toxicology and Environmental Sciences* 8:569-74.

19. Weigel H.J., Jager H.J., Elmadfa I. (1984). Cadmium accumulation in rat organs after extended oral administration with low concentrations of cadmium oxide. *Archives of Environmental Contamination Toxicology* 13:279-287.

20. William J. Krause (2004). *The Art of Examining and Interpreting Histologic Preparations: A laboratory manual and study guide for histology.*

Universal Publishers/uPUBLISH.com, Boca Raton, Florida, USA. pp. 4-7; 70-80.

21. Xu C., Holscher M.A., Jones M.M., Singh P.K. (1995). Effect of monoisoamyl meso-2,3-dimercaptosuccinate on the pathology of acute cadmium intoxication. *Journal of Toxicology Environmental Health* 45:261-277.