

# Alkolün Endokrin Pankreas Üzerine Histolojik Etkileri<sup>+</sup>

Nigar Vardı\*, Ali Otlu\*, Muharrem Uçar\*, Feral Öztürk\*

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji- Embriyoloji AD, Malatya

**Amaç:** Bu çalışmada; uzun süreli alkol alımının, sıçanların pankreas Langerhans adacıkları üzerine olası histolojik etkilerinin araştırılması amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmada 17 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. Laboratuvar hayvanları deney ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney grubu 6 ay boyunca %7.2 alkol içeren modifiye sıvı diyet (MSD) ile beslendiler. Kontrol sıçanları da izokalorik olarak etanolsüz MSD ile beslendi. Deney süresinin sonunda sıçanlar servikal dislokasyonla öldürülüp, pankreasları alındı. Tesbit işleminden sonra, dokulara rutin histolojik prosedür uygulandı ve parafin içine gömüldü. Parafin bloklardan 6 µm kalınlığında kesitler alınıp; H-E, Crossman trikrom, toluidin blue, Grimelius gümüşleme ve aldehit fuksin boyama metodları ile boyandı ve ışık mikroskopta incelendi. Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alkol grubunda Langerhans adası içinde kanal oluşumları ve genişlemiş kapiller damarlar izlendi. Langerhans adasını oluşturan hücrelerde ve intersellüler alanda değişik büyüklükte vakuoller saptandı. Alfa hücreleri kontrol ve alkol grubunda adacığın periferinde, yüzük şeklinde bir dağılım göstermekteydi. Ancak alkol grubunda alfa hücre granülleri daha yoğun olarak gözlemlendi. Alkol grubundaki beta hücreleri adacığın merkezinde ve azalan granülleri ile dikkat çekti.

**Sonuç:** Alkolün doğrudan ya da dolaylı olarak endokrin pankreas üzerinde yapısal bozukluklara neden olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol, Langerhans Adacığı, Sıçan, Mikroskop.

## The Histologic Effects of Alcohol on Endocrine Pancreas

**Purpose:** The purpose of this study was to investigate the possible effects of chronic ethanol intake on the endocrine pancreas of rats.

**Material and Methods:** The study was performed on 17 male Wistar albino rats. The laboratory animals divided into two groups as experiment and control. The experimental group was fed with a modified liquid diet (MLD) containing 7.2 % of ethanol during six months. Control rats were fed by isocaloric MLD without ethanol. At the end of the experiment rats were sacrificed by cervical dislocation and their pancreas tissue were excised. After routine tissue process, pancreas were embedded in paraffin. 6 µ section were stained with H-E, Crossman's tricrome, toluidin blue, Grimelius and aldehyde fuchsin methods and examined by light microscope.

**Results:** When compared with control group ethanol group showed ducts and widened capillaries in islets of Langerhans. Vacuolization were detected in islets of Langerhans in both intracellular and extracellular zones. Alpha cells presented ring like distribution at the periphery of islets of Langerhans in both examined groups of rats, but ethanol groups showed increased density of granules. In contrast in ethanol group, Beta cells were localized in the center of the islets and showed decreased density of granules.

**Conclusion:** We concluded that ethanol has structural damaging effects both directly and indirectly on endocrine pancreas directly or indirectly.

**Key Words:** Alcohol, Langerhans Islets, Rat, Microscope.

<sup>+</sup>Bu çalışma XVI. Ulusal biyoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Alkolün doz ve maruz kalma süresine bağlı olarak, bütün dokularda hasara yol açan sistemik bir toksin olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup> Araştırmacılar kronik alkol alımının insanda ve deney hayvanlarında pankreas üzerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğunu göstermiştir.<sup>2</sup> Ekzokrin pankreasta meydana gelen bozukluklar, endokrin pankreas morfolojisini ve fonksiyonlarını, endokrin hasar da ekzokrin fonksiyonları etkilemektedir. Alkol bağımlılarında ve kullanıcılarında endokrin fonksiyonlarda bozukluklar klinik bulgular vermektedir. Bu bozukluklar,

hipotalamus-hipofiz- gonod aksında, hipotalamus-hipofiz- adren aksında, tiroid bezi ve diğer hormonal sekresyonlarda görülebilir. Yeni araştırmalara rağmen, alkolün verilmesinde dozaj, süre ve yöntem farklılıkları, besinsel faktörler, kullanicılardaki karaciğer hastalıkları alkolün dokulardaki etkilerini açıklarken farklı araştırmacıların aynı verileri bile farklı yorumlamasına neden olmuştur.<sup>3</sup> Çalışmamızın alkolün endokrin pankreas üzerindeki etkilerini açıklamaya yönelik diğer çalışmalara katkısı olacağı kanısındayız.

Bu çalışmada; dengeli olarak uzun süre alkollü ve alkolsüz sıvı diyetle beslenen sıçanların pankreas Langerhans adacıklarında meydana gelecek olası histolojik değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada ağırlıkları 180-250 gr olan Wistar Albino 17 (deney= alkol grubu, n=10 ve kontrol=sıvı diyet grubu, n=7) adet sıçan erkek kullanıldı. Hayvanlar deney süresince özel hazırlanmış Modifiye Sıvı Diyet (MSD) ile beslendiler.<sup>4</sup> Bu diyetin içeriği 925 ml az yağlı inek sütü, 17 gr sükröz ve 5000 IU A vitamininden oluşmaktaydı. Alkol grubundaki deneklerin diyetine; MSD'ye ek olarak %7.2 alkol (%95.6) eklendi. Sıçanlar 6 aylık alkollü ve alkolsüz MSD ile beslenme periyotlarına alındı. Sıçanlar her gün tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Günlük alkol alımları ölçülüp her sıçanın günde kg başına gr olarak tükettiği alkol miktarı hesaplandı. Deneklerden elde edilen kan serumlarının alkol oranları, NAD/NADH<sup>+</sup> enzim spektrometre ile saptandı.<sup>5</sup>

Deney sonunda hayvanlar servikal dislokasyonla öldürülüp, pankreasları alındı. Pankreasların etrafındaki yağ dokusu temizlendi. Serum fizyolojik ile yıkandı ve tartıldı. Bouin's solüsyonunda tesbit edildi. Doku takibi işlemlerinden sonra, elde edilen kesitler, Hematoksilen-Eozin (H-E), Crossman'ın trikrom boyası, toluidin blue, Grimelius'un gümüşlemesi ve aldehit fuksin boyama metodları ile boyandı. Işık mikroskobunda bir pankreas kesitinde ortalama 8-10 adacık incelenebildiği ve ortalama adacık çaplarının 30-35 µ olduğu göz önünde tutularak her dokuzuncu kesit alınmış ve bu işlem her blok için 3 defa tekrar edilmiştir. Böylece her pankreasta, birbirinden bağımsız olması muhtemel, 25-30 adacık incelenmiştir.

İstatistik: Alkol ve sıvı diyet grubundaki sıçanların vücut ve pankreas ağırlıkları Mann-Whitney U testine

göre değerlendirildi. Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verildi.

## BULGULAR

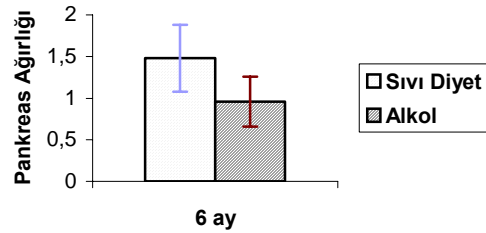
**Alkol Tüketimi ve Serum Alkol Seviyeleri:** Alkol grubundaki deneklerde günlük alkol tüketimi 15.25±3.27 gr/gün, serum alkol seviyeleri 278±24 mg/dl olarak tespit edildi.

**Aldıkları diyet miktarı:** Alkol grubu sıçanlar günde 69.52 ±13.78 ml, sıvı diyet grubundaki sıçanlar ise 83.39 ± 10.59 ml diyet tükettiler.

**Vücut ağırlığı:** Alkol grubundaki hayvanlar ile sıvı-diyet grubundaki hayvanların deney sonundaki ağırlıkları arasındaki fark Mann Whitney U testine göre anlamlı bulundu. Buna göre sıvı diyet grubundaki sıçanlar deneye 269.67± 9.07 gr olarak başlayıp, deneyin sonunda 331.00 ± 5.20 gr'ına, alkol grubundaki sıçanlar ise 268.08 ± 18.93 gr olarak deneye başlayıp, deney sonunda 281.64 ± 31.40 gr'a yükseldiler. Sıvı- diyet ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı bakımından alkolik sıçanlarda izlenen ağırlık kazanımındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

**Pankreas ağırlıkları:** Alkol ve sıvı-diyet gruplarındaki sıçanların pankreas ağırlıkları da Mann Whitney U testine göre karşılaştırıldı (Grafik 1). Sıvı-diyet grubunda pankreas ağırlığı 1.48 ± 0.4 gr, alkol grubunda 0.96± 0.3 gr olarak bulundu (p<0.05).

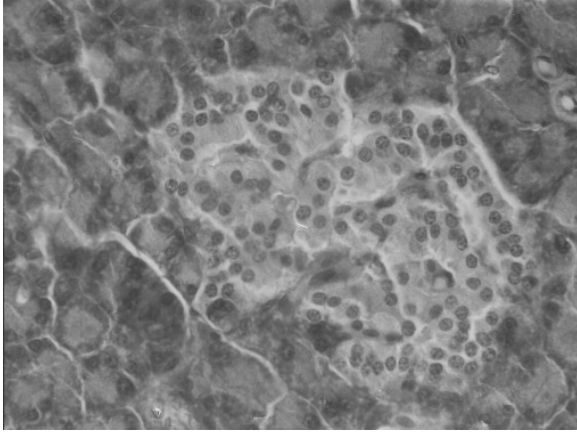
**Grafik 1:** Alkol ve sıvı-diyet gruplarının gr cinsinden pankreas ağırlıkları. P<0.05, Mann Whitney U Testi



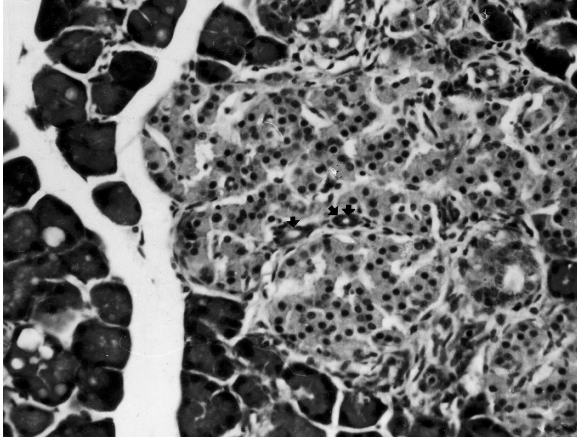
**Işık Mikroskobik Bulgular:**Sıvı diyet grubunda, H-E ve Crossman'ın trikrom metodu ile Langerhans adacıkları normal histolojik yapıda izlenirken (Resim 1), alkol grubunda Langerhans adacıkları içerisinde kanal oluşumlarına ve genişlemiş kapiller damarlara rastlandı (Resim 2,3).

## Alkolün Endokrin Pankreas Üzerine Histolojik Etkileri

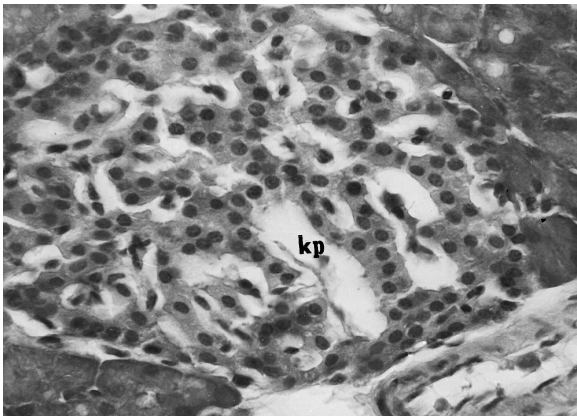
**Resim 1.** Sıvı diyet grubunda Langerhans adacığı. H-E X 40.



**Resim 2.** Alkol grubunda adacık içinde kanal oluşumları (ok). Crossman'ın trikrom boyası X 40.



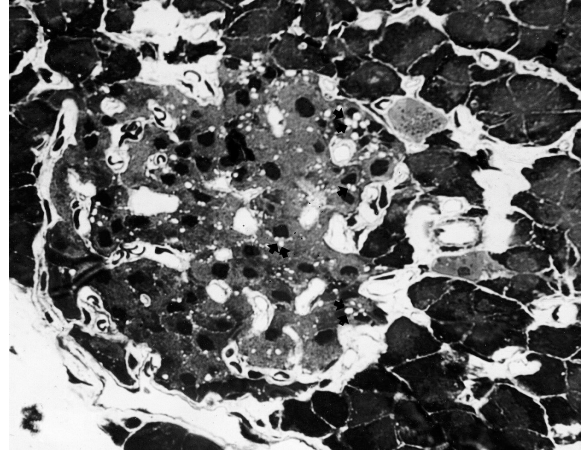
**Resim 3.** Alkol grubunda genişlemiş kapiller damarlar (kp). H-E X40.



Alkol grubunda, yarı ince kesitlere uygulanan toluidin blue boyama metodu ile Langerhans adasını oluşturan

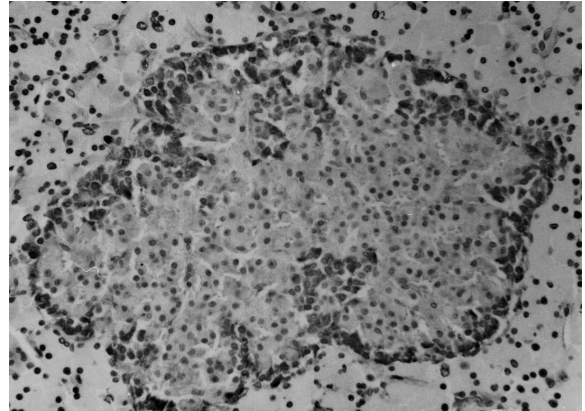
hücrelerde ve intersellüler alanda değişik büyüklükte vakuoller gözlemlendi (Resim 4).

**Resim 4.** Alkol grubunda adacık hücrelerinde izlenen vakuoller (ok). Yarı-ince kesit. Toluidin Blue X 40.



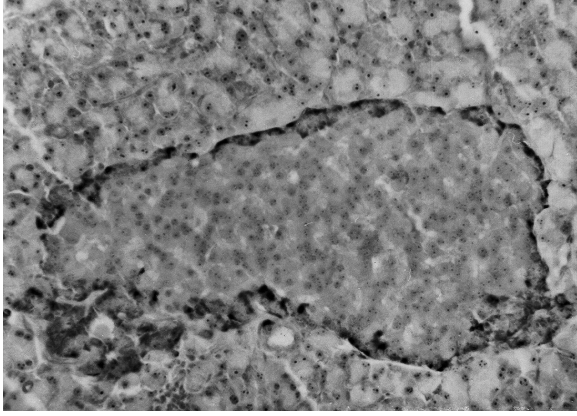
Grimelius boyama metodu ile belirlenen alfa hücreleri, birbirine benzer olarak her iki grupta da adacığın periferinde, yüzük şeklinde bir dağılım göstermekteydi (Resim 5). Ancak alkol grubunda alfa hücre granülleri, daha yoğun boyanmış olarak izlendiler (Resim 6).

**Resim 5.** Sıvı diyet grubunda adacığın periferinde izlenen Alfa hücreleri. Grimelius X 40.

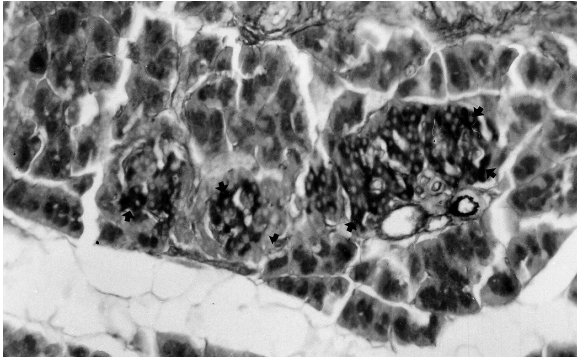


Aldehit fuksin boyama metodu, beta hücrelerini tanımlamak için uygulandı. Sıvı diyet grubunda adacığın merkezinde ve mor boyanan granülleri ile ayırt edildiler. Alkol grubunda da Beta hücreleri adacığın merkezinde yerleşmiş (Resim 7), ancak sıvı diyet grubuna göre granüllerinin azalmış yoğunlukta ve miktarda olduğu gözlemlendi (Resim 8)

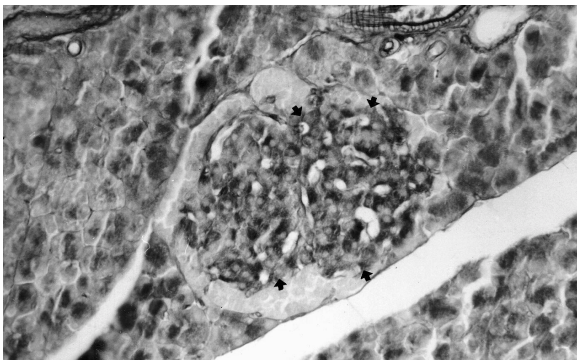
**Resim 6.** Alkol grubunda adacık periferinde daha yoğun boyanan Alfa hücreleri. Grimelius X 20.



**Resim 7.** Sıvı diyet grubunda adacığın merkezinde, yoğun granülleri ile izlenen Beta hücreleri (ok). Aldehit fuksin X 40.



**Resim 8.** Alkol grubunda granül yoğunluğu azalan Beta hücreleri (ok). Aldehit fuksin X 40.



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada alkolün sıçanlarda, vücut ve pankreas ağırlığında neden olduğu azalma dışında, pankreasın endokrin kısmında alkolün yaptığı önemli etkiler,

kapiller damarlarda genişleme, kanal oluşumu, alfa ve beta hücre granüllerinde değişiklikler olarak belirlendi. Sıvı diyet yöntemlerle, içme suyu içinde veya intragastrik intubasyonla alkol verilen tüm deneklerde rapor edilen ağırlık kazanımındaki azalma bizim çalıştığımız sıçanlarda da gözlemlendi.<sup>6-8</sup> Aynı enerji içeriğine sahip diyetler almalarına rağmen alkolle beslenenlerin kontrollere göre daha az ağırlık kazanması araştırmacılar tarafından farklı şekillerde açıklanmıştır. Bazı yazarlar; kronik alkol kullanımının mide ve barsakları etkileyerek, hastalarda diare, kilo kaybı ve malnutrisyon geliştirdiğini bildirmiştir. Kronik alkol kullanımının; akut kullanımdan farklı olarak, hiperaktif durumdaki mide bezlerinin kaybolması ve kas tabakasının artması ile karakterize atrofik gastrit geliştirebileceği, barsaklarda su, elektrolitlerin ve vitaminlerin (B<sub>12</sub>, tiamin, folik asit) emilimlerinin bozulmasına neden olacağı, bütün bunlarla birlikte oluşan iştah azalması, diyet eksiklikleri ve karaciğer bozukluklarının da kilo alımının azalmasına yol açabileceği açıklanmıştır.<sup>9,10</sup>

Lieber ise, alkolün süresi ve miktarı arttığında devreye giren mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS) yoluyla alkolün oksidasyonunda kalori kaybı ortaya çıktığını göstermiştir.<sup>12</sup> Alkol esas olarak, ADH enzimi ile asetaldehite okside olur ve bu reaksiyonda NADH bileşiği açığa çıkar. Bu bileşik yüksek enerjiye sahiptir. Ancak MEOS yoluyla alkol oksidasyonunda NADH yerine NADP<sup>+</sup> oluşur. NADP<sup>+</sup> yüksek enerjili bir bileşik değildir. Yalnızca ısı ortaya çıkarır. Kalorilerin termoregülasyona harcanmasının bir enerji israfı olduğunu ve kronik alkoliklerin bu şekilde kilo kaybı gösterdiklerini rapor etmiştir.

Çalışmamızda elde edilen diğer bir bulgu; alkolle birlikte pankreas ağırlığında görülen azalmaydı. Alkolik model oluşturan diğer araştırmacılar da pankreas ağırlığındaki azalmaya dikkat çekmişlerdir.<sup>8,12,13</sup> Jimenez alkolik sıçanlarda yalnız pankreasta değil karaciğer, kalp, ve böbrek gibi organlarda da kontrollere göre atrofi olduğunu bildirmiştir.<sup>13</sup> Tsukamoto alkolün dolaşımdaki besleyici maddelerin inhibisyonunu sağlayarak çoğu dokularda atrofiye neden olduğunu belirterek, özellikle trofik hormonların sirkülasyonundaki değişikliklerden etkilenebilecek endokrin organlarda bu ağırlık azalışının görüldüğünü rapor etmiştir.<sup>8</sup> Pankreas için de kolesistokinin (CCK) trofik bir hormondur. Alkoliklerde pankreatik asinuslarda CCK reseptör bağlanma alanlarının azaldığı ve buna bağlı bir atrofi meydana gelebileceği öne sürülmüştür.<sup>8</sup> Ayrıca histolojik olarak pankreas kanallarının ve asinus lümenlerinin dilatasyonu, asinus yapılarının

## Alkolün Endokrin Pankreas Üzerine Histolojik Etkileri

birbirinden uzaklaşması, bazı yerlerde parankima yerini kanal proliferasyonlarının alması, protein ve özellikle zimogen granüllerin azalması da pankreastaki ağırlık azalışını açıklamaktadır. Buna karşılık bazı yazarlar alkol ve kontrol gruplarında pankreas ağırlıkları açısından bir fark olmadığını gözlemişlerdir.<sup>6,14</sup>

Alkolün küçük arterioller üzerindeki direkt etkisinin bir sonucu olarak oluşan ve çalışmamızda gözlemediğimiz kan damarlarındaki genişlemeler diğer araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir.<sup>15,16</sup> Vesna Koko, yaptığı stereolojik çalışmada alkol alan sıçanların Langerhans adacıklarındaki damar çapları ve total genişliklerinde artış gözlemiştir.<sup>15</sup> Kontrol gruplarındaki adacık içindeki damar çaplarını  $9.7 \pm 1.23 \mu\text{m}$ , total genişliklerini  $0.003 \pm 0.001 \mu\text{m}$  bulurken, alkoliklerde çapları  $12.62 \pm 1.05 \mu\text{m}$ , genişliklerini de  $0.008 \pm 0.001 \mu\text{m}$  olarak tespit etmiştir ve bu fark istatistik anlamda önemli bulunmuştur. Oates ve Hakkinen, etanolün küçük gastrik arteriollerde dilatasyona sebep olduğunu rapor etmiştir.<sup>16</sup>

Çalışmamızda, gözlediğimiz interkalat kanallardaki artış, bir çok yazar tarafından gösterilmiştir.<sup>17,18</sup> Bockman, bu oluşumlara tubuler kompleks adını vermiştir.<sup>18</sup> Embriyonel dönemde Langerhans adacıklarının kanal hücrelerinden köken aldığı ve alkolün pankreasta regresif değişikliklere neden olabileceği bilindiğinden, embriyonel dönemdeki tersi olarak adacık hücrelerinin kanal hücrelerine dönüşebileceği öne sürülmüştür.

Bir çok yazar; Noronha, Bordola, Gronnross yarı-ince kesitlerde ve EM'da bazal yerleşim gösteren vakuollerden bahsetmektedir.<sup>19-21</sup> Noronha ve Bordola alkol tüketimi attıkça sayıları çoğalan bu oluşumları myelin figür olarak değerlendirmiş ve bozulmuş hücrel membranlardan köken alan fosfolipid materyallerinden meydana geldiğini açıklamıştır.<sup>19,20</sup> Çalışmamızda biz de; alkol alan sıçanlarda bu oluşumlara rastladık. Bize göre otofajik vakuol yada myelin figür olarak değerlendirilen bu bozuklukların nedeni; alkolün lipidleri denatüre etme özelliğinden dolayı membranlara verdiği zarardan kaynaklanmaktadır. Alkol beslenmesinden sonra plazma membranlarının akıcılığını düzenleyen kolinesteril ester miktarının artması membranlarda fosfolipid zincirlerinin sırasında bozulmaya neden olmaktadır.<sup>22</sup> Hücrel membranların bozulmasıyla birlikte, pankreatik hormonların sentezi ve transportu gibi fonksiyonlarda da düzensizlikler meydana gelmektedir. Alkoliklerde karaciğer hücre

membranlarında kolesteril esterlerinin biriktiği ve ünit membran modelindeki zarların bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir. Endokrin pankreas hücrelerinde de böyle bir mekanizma söz konusu olabilir.

Alkol grubunda izlediğimiz alfa ve beta hücre granüllerindeki değişiklikler diğer araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir.<sup>15,23</sup> Vesna Koko, günde 12 ml 4 ay alkol alan sıçanların üzerinde yaptığı immünohistokimyasal ve elektronmikroskopik incelemeler sonucunda, alfa hücre sayısının ve granüllerinin arttığını, beta hücrelerinin ise azaldığını bildirmiştir.<sup>15</sup> Tiengo, alkol kullanımı sonucu insülin sekresyonunun bloke edilmesi ve glukagon sekresyonunun artmasını alkolün diyabetik etkisi olarak yorumlamıştır.<sup>24</sup>

Çalışmamızın sonucunda, alkolün doğrudan yada dolaylı olarak endokrin pankreas üzerinde yapısal bozukluklara neden olduğu kanaatine vardık. Endokrin pankreasta oluşan hasarın karbonhidrat metabolizmasında fonksiyonel bozukluklara yol açarak, alkolikleri diyabet gibi hastalıklara yatkın duruma getirebileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Kanbak G, Inal M, Baycu C. Ethanol- induced hepatotoxicity and protective effect of betaine. *Cell Biochem Funct* 2001; 19: 281-285.
2. Kono H, Nakagami M, Rusyn I. Development of an animal model of chronic alcohol- induced pancreatitis in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 1178-1186.
3. Todorovic V, Koko V, Varagic J, Lackovic V, Vuzevski V and Milin J. Effects of chronic ethanol administration on the serotonin-producing cells in rat gastric antral and duodenal mucosa. *Histol Histopath* 1993; 8: 285-296.
4. Uzbay T, Kayaalp O. A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacological Research* 1995; 31 (1): 37-42.
5. Pincus MR, Abraham NZ. Toxicology and therapeutic drug monitoring. In: *Bed H. Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia; WB Saunders 1991: 349-84.
6. Holmberg B, Ekström T. The effect of long term oral administration of ethanol on Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 1995; 96:133-145.
7. Singh M. Alcoholic pancreatitis in rats fed ethanol in a nutritionally adequate liquid diet. *International J of Pancreatolgy* 1987; 2: 311-324.
8. Tsukamoto H, Towner SJ, Gloria BS, French WS. Potentiation of ethanol- induced pancreatic injury by dietary fat. *Am J Pathol* 1988; 131(2): 246-257.
9. Marsha Y, Morgan MB. Alcohol and nutrition. *British Medical Bulletin* 1982; 38(1): 24-29.
10. Geokas MC. Ethanol the liver and the gastrointestinal tract. *Animals of Internal Medicine* 1981; 95: 198-211.
11. Lieber CS, Decarli LM. Liquid diet technique of ethanol administration. *Alcohol & Alcoholism* 1989; 34 (3): 197-211.
12. Weesner RE, Ruffolo JJ, Muphy RF, Dincsoy HP. Effect of chronic ethanol consumption on the pancreas of hamster. *Digestive Disease and Sciences* 1987; 30(2): 168-177.
13. Jimenez PF, Singh M, Bockman DE, Hahn KJ. Interaction between marginal zinc deficiency and chronic alcoholism: Pancreatic structure and function in rats in vitro. *Pancreas* 1986; 1(3): 254-263.
14. Singh M. Modification by sex of diet and ethanol effect on rat pancreatic acinar cell metabolism. *Pancreas* 1986; 1(2): 164-171.
15. Koko V, Todorovic V, Radowanovic M. Effects of chronic ethanol administration on the glukagon-producing A- cells in rat endocrine pancreas. A morphometric and fine structural study. *Acta Veterinaria* 1997; 47(5-6): 257-270.
16. Oates PJ, Hakkinen JP. Studies of the mechanism of ethanol- induced gastric damage in rats. *Gastroenterology* 1988; 94: 10-21.
17. Kakizaki G, Sasahara Y, Aikawa T. On the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis from the viewpoint of experimental results in rats. *International J Pancreatolgy* 1987; 98: 101-116.
18. Bockman DE, Singh M, Lugier R. Alcohol and integrity of the pancreas. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(112): 106-113.
19. Noronha M, Almeida F, Dreiling DA, Bodalo O. Alcohol and the pancreas. *American Journal Gastroenterology* 1981; 76: 114-119.

## Vardı ve ark

20. Bordalo O, Noronha M, Dreiling D. Functional and morphologic studies of the effect of alcohol on the pancreatic parenchyma. *The Mount Sinai J of Medicine* 1976; 44(4): 481-485.
21. Grönroos JM, Aho HJ, Meklin SS, Hakala JJ. Pancreatic digestive enzymes and ultrastructure after chronic alcohol intake in the rat. *Exp Pathol* 1988; 35: 197-208.
22. Dawidowicz EA. The effect of ethanol on membranes. *Hepatology* 1985; 5(4): 697-99.
23. Koko V, Todorovic V, Nikolic J. Rat pancreatic B- cells after chronic alcohol feeding. A morphometric and fine structural study. *Histol Histopathol* 1995; 10: 325-337.
24. Tiengo A, Valerio A, Molinari M. Effect of ethanol; acetaldehyde and acetate on insulin and glucagon secretion in the perfused rat pancreas. *Diabetes* 1981; 30(9): 705-709.

## Yazışma Adresi:

Nigar VARDI.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji- Embriyoloji AD, Malatya

Tel: 422 341 06 60

Fax: 422 341 00 36