



## بررسی اثر حفاظتی ویتامین C بر بافت و عملکرد کبد نوزادان ماده موش‌های صحرائی

### تیمار شده با استات سرب

مرضیه سلطانیان، مهرداد شریعتی\*، اسفندیار شریفی

گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

\*مسئول مکاتبات: mehrdadshariati@hotmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۳/۴

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۲۵

### چکیده

به علت اهمیت نقش کبد در بدن و وجود داشتن مقادیر بالای سرب در محیط، این مطالعه با هدف بررسی میزان اثر حفاظتی ویتامین C بر روی فعالیت آنزیم‌های کبدی، شامل آلانین ترانس آمیناز (ALT)، آسپاراتات ترانس آمیناز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و برخی فاکتورهای بیوشیمیایی خون مانند پروتئین و آلبومین انجام گرفت. در این تحقیق اثرات حفاظتی ویتامین C بر پیشگیری مسمومیت ناشی از مصرف استات سرب بر روی ۴۸ سر موش صحرائی حامله نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت و فاکتورهای عملکردی کبد شامل ALT، AST، ALP، آلبومین و پروتئین تام و همچنین تغییرات بافتی کبد مورد ارزیابی قرار گرفت. موش‌های صحرائی حامله مورد استفاده در این تحقیق به ۶ گروه کلی تقسیم شدند که عبارتند از: گروه کنترل: هیچ تیمار دارویی دریافت نکرد. گروه شاهد: ۰/۲ میلی لیتر آب مقطر روزانه به مدت ۴۲ روز دریافت کرد. گروه تجربی ۱: ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ویتامین C روزانه به صورت گاوژ به مدت ۴۲ روز دریافت کرد. گروه تجربی ۲: ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم استات سرب روزانه به صورت گاوژ به مدت ۴۲ روز دریافت کرد. گروه تجربی ۳: ابتدا ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم ویتامین C روزانه به صورت گاوژ به مدت ۲۱ روز در شرایط غیرحامله دریافت کرد و بعد از ۲۱ روز استات سرب را به مقدار ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم روزانه به صورت گاوژ در شرایط حاملگی به منظور ایجاد مسمومیت به مدت ۲۱ روز دریافت کرد. گروه تجربی ۴: ابتدا ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ویتامین C روزانه به صورت گاوژ در شرایط غیرحامله به مدت ۲۱ روز دریافت کرد و بعد از ۲۱ روز استات سرب را به مقدار ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم روزانه به صورت گاوژ در شرایط حاملگی به منظور ایجاد مسمومیت به مدت ۲۱ روز دریافت کرد. گروه‌های آزمایش در پایان روز چهل و دوم، خون‌گیری از بطن چپ قلب انجام گرفت و غلظت ALT، AST، ALP، آلبومین و پروتئین تام سرم خون اندازه‌گیری شد. همچنین پس از خارج کردن کبد و توزین آن مقاطع بافتی تهیه و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. تغییرات وزن بدن و کبد در گروه‌های تجربی نسبت به کنترل معنادار نبود. میزان تغییرات آنزیم‌های ALT، AST، ALP، پروتئین تام و آلبومین در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده استات سرب نسبت به گروه تیمار شده با ویتامین C به تنهایی اختلاف معنی‌داری در سطح  $P \leq 0/05$  مشاهده شد. نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی و هیستولوژی در این تحقیق نشان داد ویتامین C کبد را در برابر مسمومیت ناشی از استات سرب محافظت می‌کند و اثرات مسمومیت‌زایی استات سرب را کاهش می‌دهد. احتمالاً اثرات حفاظتی این ماده به ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و فنلی آن وابسته است هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

کلمات کلیدی: استات سرب، ویتامین C، کبد.

### مقدمه

میلاد در روم باستان کاربرد وسیعی داشت. سرب از مکان‌های پالایش سرب تولید شده اما خودروها از منابع مهم تولید سرب در شهرها به شمار می‌آیند. این ماده از طریق دستگاه تنفس، دستگاه گوارش و پوست بدن جذب

سرب از زمان‌های بسیار قدیم یکی از عناصر پر مصرف به شمار می‌رفته و در حال حاضر نیز کاربرد وسیعی دارد. نیمه عمر این ماده در بدن (استخوان) طولانی است و به ۲۰-۳۰ سال می‌رسد و بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ سال قبل از



می‌شود. در معرض قرارگیری دوز بالای سرب همراه با اثرات سوء بر سلامت بدن می‌باشد. سرب با انواعی از فرآیندهای بدن تداخل کرده و برای سیستم عصبی، تولیدمثلی، کلیوی، قلبی-عروقی و دستگاه گوارش مسمومیت ایجاد می‌کند. هنگامی که میزان سرب در خون بالا می‌رود مسمومیت ناشی از آن اتفاق می‌افتد. سرب یکی از آلوده کننده‌های محیطی است که باعث آسیب به سیستم قلبی-عروقی می‌گردد [۹، ۱۵، ۱۷]. و اثرات سوء آن به میزان سرب موجود در پلاسما و مدت زمان در معرض قرارگیری آن بستگی دارد و براساس بررسی‌های انجام شده، مقدار سرب به ۲۹ میکروگرم در دسی لیتر خون میزان مرگ و میر را تا ۴۶٪ افزایش می‌دهد [۱۲]. در معرض قرارگیری طولانی مدت سرب باعث برهم زدن ریتم و عملکرد قلب می‌شود [۱۶].

از دیگر اثرات سرب بر قلب اختلالات سیستولی و همچنین افزایش آنزیم کراتین فسفوکیناز، کاهش قدرت انقباضی میوکاردا، ادم بین بافتی، آسیب بطن چپ و سپتوم بین بافتی، دژنره و نکروز شدن میوسیت‌ها و همچنین خونریزی ناحیه ساب‌اندوکاردیال و هیپرتروفی، کاردیومیوپاتی و نارسایی قلب می‌باشد.

به این صورت که در پاسخ به مواد سمی به میزان کم، تغییرات بیولوژیکی بیشتر به صورت تغییر در تعادل کلسیم است که منجر به اریتمی قلب به صورت برگشت پذیر خواهد شد اما در صورت ادامه و تشدید در معرض قرارگیری مواد سمی مانند سرب، روی و غیره، فاکتورهای نسخه‌برداری از جمله پروتئین فعال کننده به علت افزایش کلسیم داخل سلولی فعال شده که نتیجه آن فعال شدن کلسی نورین می‌باشد. در نتیجه فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری ژن‌های هیپرتروفی، قلب هیپرتروفی شده که نوعی پاسخ سازشی کوتاه مدت است در صورت ادامه این روند و تشدید هیپرتروفی، قلب دچار کاردیومیوپاتی غیر قابل برگشت شده که نتیجه آن نوعی نارسایی قلبی خواهد بود [۱۱] و مسمومیت شدید تدریجاً باعث مرگ سلول‌های قلبی خواهد شد. یافته‌ها نشان داده‌اند که قرار

گرفتن در معرض سرب با فشار خون بالا و بی نظمی در ضربان قلب همراه است [۱۴]. و افرادی که در معرض غلظت بالای سرب قرار می‌گیرند خطر ابتلا به اختلالات قلبی عروقی در آنها بیشتر است [۱۶]. سرب مانند فلزات دیگر قادر است به آنزیم‌های بدن متصل شده و به سیستم‌های آنزیمی آسیب وارد نماید که میزان این آسیب به یون‌های کلسیم و روی بستگی دارد و سمی بودن آن به توانایی فلزات دیگر تحت عنوان کوفاکتور که در واکنش‌های شیمیایی شرکت می‌کنند برمی‌گردد [۶].

سرب باعث ایجاد پروتئین‌های التهابی اضافی و کاهش فعالیت سلول‌های ایمنی مانند لوکوسیت‌ها خواهد شد [۳].

مشاهدات نشان داده که سطح پایین سرب نیز می‌تواند باعث تخریب کلیه‌ها شود [۱۰]. همچنین اثرات سمی سرب باعث نفروپاتی و ایجاد نوعی سندرم شده که در این سندرم لوله‌های پروکسیمال کلیه از لحاظ عملکردی آسیب می‌بینند. در مردان، میزان سرب بیشتر از ۴۰ میکرو گرم در دسی لیتر خون باعث کاهش تعداد اسپرم می‌شود [۱۰]. در زنان سبب تولد نوزاد با وزن کم، نوزاد نارس و سقط جنین خواهد شد [۴]. همچنین سرب از جفت عبور کرده و در شیر ترشح می‌شود [۷]. سلول‌های عصبی مغز نسبت به سرب بسیار حساس می‌باشند [۳]. به این ترتیب که سرب با تخریب پوشش میلین باعث دژنره شدن آکسون سلول‌های عصبی می‌گردد [۶].

در این پژوهش تاثیر داروی ویتامین C با مقادیر ثابت ۵۰۰mg و ۲۵۰ و پس از آن استات سرب با مقدار ۱۰۰mg که در دوران بارداری ۲۵-۲۱ روزه موش صحرایی تجویز شده بود بر روی نوزادان ماده ۲۲ روزه بررسی شد. همچنین آسیب‌های کبدی ناشی از تاثیر این دارو بر روی فاکتورهای عملکردی کبد از جمله آنزیم‌های کبدی، پروتئین تام، آلبومین و تغییرات بافتی کبد مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت و نتایج به دست آمده بین گروه‌های تجربی با گروه کنترل و شاهد مقایسه گردید.



۱۰۰ به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه‌های تجربی ۳ و ۴ در مدت ۲۱ روز اول ویتامین C به ترتیب ۵۰۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی دریافت کردند و در مدت ۲۱ روز دوم ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استات سرب به صورت خوراکی دریافت کردند.

**تیمار موش‌ها با استات سرب و ویتامین C:** تزریق دهانی محلول ویتامین C و ۳۰٪ آب و استات سرب هر روز بین ساعت ۹-۸ صبح به صورت خوراکی (گاوژ) با استفاده از سرنگ خوراک دهنده Feeder دو میلی لیتر وارد گردید. در تمام طول آزمایش حلال آب مقطر، شرایط و نحوه تزریق برای هر ۶ گروه شاهد و کنترل و تجربی های ۱، ۲، ۳ و ۴ یکسان بود.

**بررسی‌های بیوشیمیایی:** از گروه‌های کنترل و شاهد و تجربی ۱، ۲، ۳ و ۴ پس از بیهوشی با اتر خون‌گیری از قلب به عمل آمد. از هر موش حدود ۴-۳ میلی لیتر خون در لوله آزمایش استریل فاقد ماده ضد انعقاد جمع‌آوری و پس از قرار دادن آن‌ها در حمام آب گرم ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم سریعاً جدا شد.

میزان آنزیم‌های ALP، AST، ALT، پروتئین تام و آلبومین بر اساس روش‌های استاندارد با استفاده از کیت‌های آنزیمی و بیوشیمیایی (شرکت پارس آزمون، ساخت ایران) توسط دستگاه اتوانالیزر مدل RA-1000 ساخت شرکت AutoTechnicon کشور آمریکا اندازه‌گیری گردید.

**بررسی‌های بافت‌شناسی:** پس از خون‌گیری، کبد حیوانات خارج و به طور دقیق وزن شد. سپس به منظور انجام آزمایشات بافت‌شناسی کبد جهت پایدار سازی در فرمالین بافری ۱۰٪ قرار داده و پس از بافت‌ها آب‌گیری و قالب‌گیری و برش‌های میکروتومی به ضخامت ۵ میکرون تهیه و با رنگ مضاعف هماتوکسین-ئوزین رنگ آمیزی شدند، سپس جهت بررسی سلولی و بافتی با میکروسکوپ نوری Nikon ساخت ژاپن ارزیابی گردیدند.

کبد دارای اعمال متابولیسمی و سنتزی است، که اختلال در هر کدام از این‌ها باعث بروز بیماری‌های کبدی می‌شود. کبد مسئول سنتز اغلب پروتئین‌های سرم به جز ایمونوگلوبولین‌ها است.

در کبد عامل آمینی از اسیدآمینه‌ها جدا می‌شود. (دزآمیناسیون) و همراه با آمونیاک حاصل از عمل باکتری‌های روده به اوره تبدیل می‌گردد. هورمون‌های استروئیدی در کبد غیرفعال می‌شوند. بسیاری از داروها و بیلی‌روبین که یکی از پیگمان‌های صفراوی است، توسط کبد غیرفعال شده و در ادرار دفع می‌گردد.

نکروز کبدی منجر به افزایش سطح سرمی آنزیم‌های شاخص شده کبد در خون می‌شوند. افزایش سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST) به طور استاندارد نشانگر صدمات کبدی است.

#### مواد و روش کار

این مطالعه تجربی در گروه بیولوژی دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد. در این آزمایش ۴۸ سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستار با وزن تقریبی  $20 \pm 20$  گرم در ۶ گروه ۸ تایی طبقه‌بندی شدند و بعد از بارداری و زایمان نوزادان ماده آنها در ۶ گروه ۸ تایی به همان ترتیب و در حالی که وزن تقریبی هرکدام  $100 \pm 20$  گرم بود گروه بندی شد. حیوانات در دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و در دوره تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته نگه‌داری شدند و به آب و غذا به طور نامحدود دسترسی داشتند. حیوانات به صورت تصادفی در قالب گروه‌های کنترل، شاهد، تجربی ۱، تجربی ۲، تجربی ۳، تجربی ۴ تقسیم شدند. حیوانات گروه کنترل هیچ تیمار دارویی یا غیردارویی بر روی آنها صورت نگرفت. گروه شاهد به مدت ۴۲ روز آب مقطر به عنوان حلال دریافت کردند. گروه تجربی ۱ به مدت ۴۲ روز  $500 \text{ mg/kg}$  ویتامین C به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه‌های تجربی ۲ به مدت ۴۲ روز استات سرب به میزان  $\text{mg/kg}$



و میزان پروتئین تام و آل‌بومین افزایش کاملاً معنی‌داری نشان داد.

به منظور بررسی اثر حفاظتی ویتامین C بر روی بافت کبد، پس از رنگ آمیزی با رنگ مضاعف همتوکسیلین - ائوزین، تغییرات آسیب شناسی مورد ارزیابی قرار گرفت. شکل ۱ و ۲ نمای هیستوپاتولوژی کبد موش های گروه کنترل (شکل ۱) و گروه شاهد (شکل ۲) را نشان می دهد که سینوزئیدها و هپاتوسیت‌ها فاقد نکروز است. در گروهی که به مدت ۴۲ روز ویتامین C را به صورت گاوآذ دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل و شاهد سلول ها کاملاً سالم و طبیعی بودند (شکل ۳). در گروهی که به مدت ۴۲ روز استات سرب را به صورت گاوآذ دریافت کرده بودند، نکروز وسیع همراه با احتقان و التهاب مشاهده شد (شکل ۴). در بین گروه‌های دریافت کننده هم زمان استات سرب و ویتامین C با دو دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ بتدریج از میزان تخریب بافتی کاسته می‌شود و می‌توان گفت تخریب متناسب با دوز ویتامین C کاهش می‌یابد. گروه تجربی ۳ حداقل بهبودی نشان داد (شکل ۵) و گروه تجربی ۴ بهبودی نسبتاً زیادی حاصل شد که تقریباً به طور کامل به وضعیت طبیعی برگشت و هیچ تغییر معنی‌داری در آن مشاهده نگردید (شکل ۶).

**تجزیه و تحلیل آماری:** داده‌های حاصل از نتایج به دست آمده به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شوند. آنالیز داده‌ها توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه انجام و تفاوت‌های معنی دار میان گروه‌های مختلف توسط آزمون توکی با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ارزیابی گردید (مرز استنتاج آماری  $p \leq 0/05$  در نظر گرفته شد).

### نتایج

به منظور بررسی اثر حفاظتی ویتامین C بر فعالیت فاکتورهای اختصاصی بیوشیمیایی سرم حیوانات مورد آزمایش، فعالیت چهار آنزیم آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، میزان پروتئین تام و آل‌بومین، مورد ارزیابی قرار گرفت. همان طور که نتایج حاصله (جداول ۱ و ۲) نشان می‌دهند، مصرف استات سرب به مدت ۴۲ روز پی در پی میزان فعالیت این دسته از آنزیم‌ها را به طور معنی‌داری ( $p \leq 0/05$ ) افزایش و میزان پروتئین تام و آل‌بومین را کاهش می‌دهند. تغییرات وزن کبد و وزن بدن در سطح  $p \leq 0/05$  معنی دار نبودند. در حالی که در حیواناتی که هم زمان با مصرف استات سرب تحت درمان با ویتامین C قرار گرفته بودند میزان این چهار آنزیم در مقایسه با حیواناتی که تنها استات سرب مصرف کرده بودند کاهش

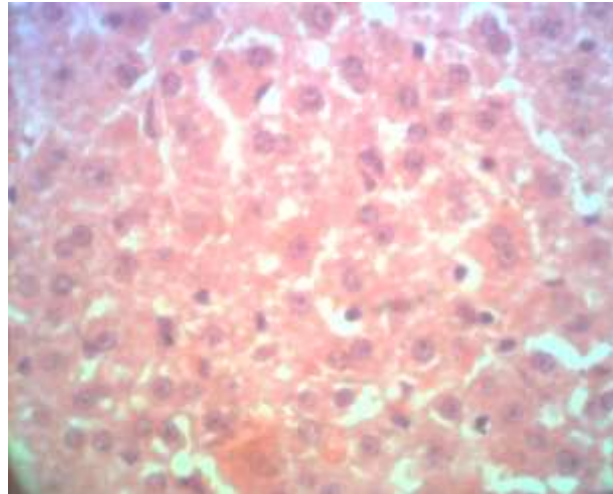
جدول ۱- تاثیر ویتامین C و استات سرب بر میانگین آنزیم‌ها و برخی ترکیبات بیوشیمیایی کبدی سرم حیوانات مورد آزمایش

آنزیم	کنترل	شاهد	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳	تجربی ۴
ALT(U/L)	۸۶/۵ $\pm$ ۳/۵۰	۸۶/۴ $\pm$ ۲/۴۸	۸۸ $\pm$ ۳/۴۹	۱۰۶/۸ $\pm$ ۳/۲۴*	۱۰۶/۸ $\pm$ ۴/۳۸*	۸۹/۸ $\pm$ ۱/۹۹
AST(U/L)	۲۲۵/۵ $\pm$ ۱۰/۲۳	۲۲۸/۲ $\pm$ ۳/۶۱	۲۲۳/۲ $\pm$ ۲/۵۲	۳۰۵/۵ $\pm$ ۵/۵۸*	۲۵۵/۷ $\pm$ ۵/۳۴*	۲۱۸/۷ $\pm$ ۵/۱۲
ALP(U/L)	۶۵۷ $\pm$ ۱۶/۵۷	۶۳۷ $\pm$ ۲۱/۷۷	۶۳۰/۷ $\pm$ ۱۰/۵۱	۷۹۱/۵ $\pm$ ۱۳/۰۳*	۵۷۰ $\pm$ ۶۸۲/۸	۶۱۶/۵ $\pm$ ۱۱/۰۵
پروتئین تام (mg/dl)	۱۰/۱۸ $\pm$ ۰/۱۷	۹/۹۲ $\pm$ ۰/۱۲	۹/۹۲ $\pm$ ۰/۲۲	۸/۶۳ $\pm$ ۰/۲۶*	۸/۳۷ $\pm$ ۰/۱۷*	۹/۴۸ $\pm$ ۰/۱۶
آل‌بومین (mg/dl)	۶/۱۵ $\pm$ ۰/۱۷	۶/۰۴ $\pm$ ۰/۱۱	۶/۰۲ $\pm$ ۰/۰۸	۵/۱۳ $\pm$ ۰/۰۹*	۵/۲۷ $\pm$ ۰/۱۳*	۵/۸۸ $\pm$ ۰/۰۶

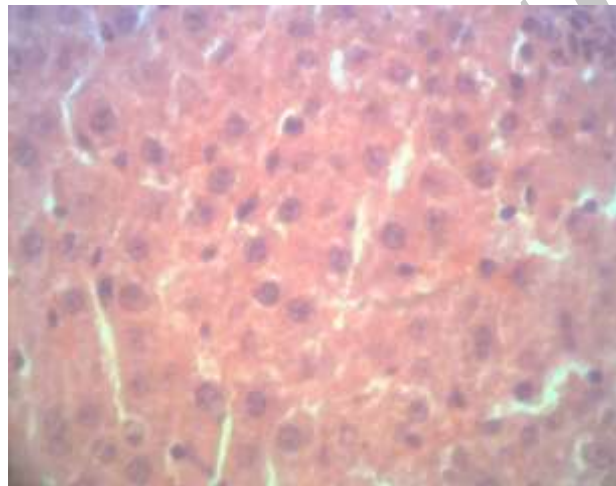
جدول ۲- تاثیر ویتامین C و استات سرب بر تغییرات وزن کبد و بدن

وزن (گرم)	کنترل	شاهد	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳	تجربی ۴
کبد	۹/۳ $\pm$ ۰/۱۹	۹/۳ $\pm$ ۰/۲۱	۹/۳ $\pm$ ۰/۴۷	۷/۸ $\pm$ ۰/۲۳*	۸/۲ $\pm$ ۰/۱۷*	۹ $\pm$ ۰/۲۴*
بدن	۲۳۴/۷ $\pm$ ۲/۰۳	۲۳۷/۲ $\pm$ ۲/۲۵	۲۴۴/۱ $\pm$ ۲/۸۱	۱۸۰/۵ $\pm$ ۲/۷۹*	۲۱۰/۷ $\pm$ ۱/۸۴	۲۲۸/۳ $\pm$ ۲/۴۹

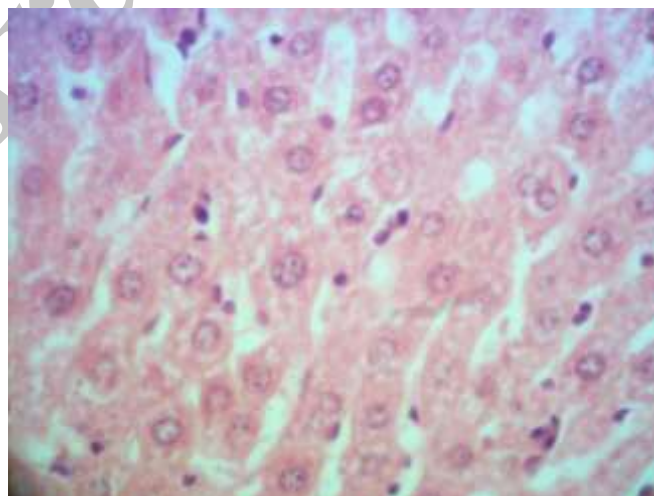
اختلاف معنی‌داری در میانگین وزن بدن و کبد در میان گروه‌های مورد آزمایش وجود ندارد.



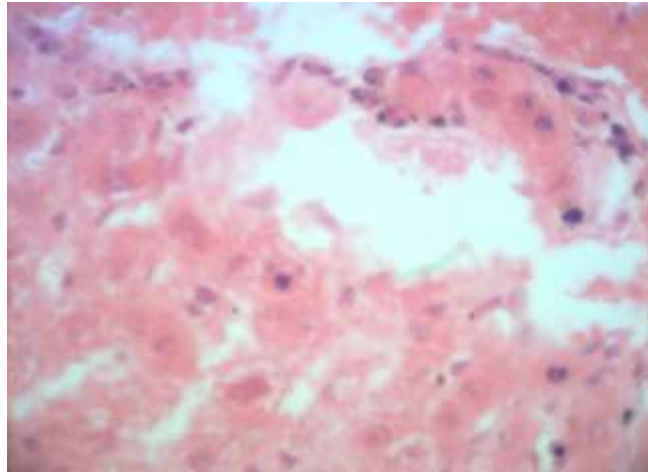
شکل ۱- نمای هیستوپاتولوژی کبد موش‌های گروه کنترل رنگ شده با H&E (بزرگنمایی  $\times 400$ ). هپاتوسیت‌ها ظاهری طبیعی دارد و فاقد نکروز است.



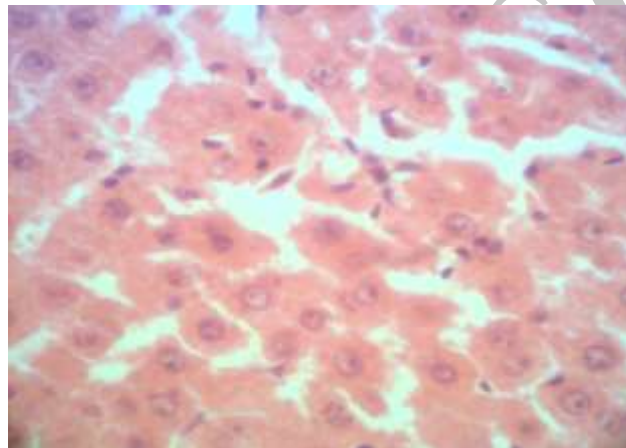
شکل ۲- نمای هیستوپاتولوژی کبد موش‌های گروه شاهد رنگ شده با H&E (بزرگنمایی  $\times 400$ ). هپاتوسیت‌ها ظاهری طبیعی دارد و فاقد نکروز است.



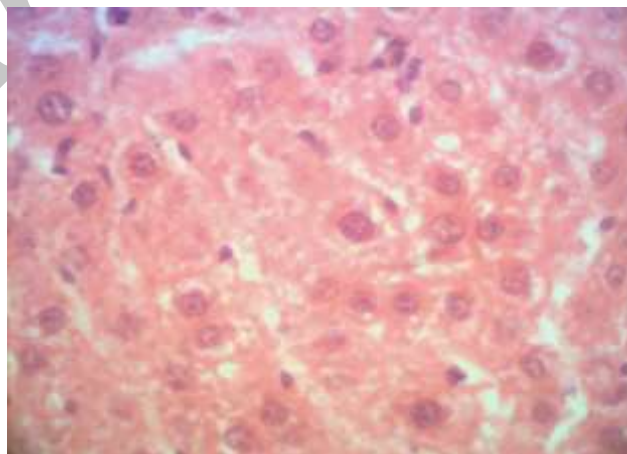
شکل ۳- نمای هیستوپاتولوژی کبد موش‌های گروه دریافت‌کننده ویتامین C رنگ شده با H&E (بزرگنمایی  $\times 400$ ). هپاتوسیت‌ها ظاهری طبیعی دارد و فاقد نکروز است. در این گروه تغییر خاصی از نظر بافتی نسبت به گروه کنترل دیده نمی‌شود و بافت کبد کاملاً طبیعی و فاقد آسیب سلولی به نظر می‌رسد.



شکل ۴- نمای هیستوپاتولوژی کبد موش‌های گروه دریافت کننده استات سرب رنگ شده با H&E (بزرگنمایی  $\times 400$ ). در این گروه در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد آسیب سلولی مشاهده شد. آسیب سلولی به صورت تورم سیتوپلاسم، تورم هسته، ایجاد واکوئل و نکروز ملاحظه گردید.



شکل ۵- نمای هیستوپاتولوژی کبد موش‌های گروه دریافت کننده استات سرب + ۲۵۰ ویتامین C رنگ شده با H&E (بزرگنمایی  $\times 400$ ). در این گروه در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد آسیب سلولی مشاهده شد. آسیب سلولی به صورت تورم سیتوپلاسم، تورم هسته، ایجاد واکوئل و نکروز ملاحظه گردید ولی آسیب در مقایسه با گروه تجربی ۲ شدت کمتری دارند.



شکل ۶- نمای هیستوپاتولوژی کبد موش‌های گروه دریافت کننده استات سرب + ۵۰۰ ویتامین C رنگ شده با H&E (بزرگنمایی  $\times 400$ ). در این گروه در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد نکروز خفیفی دیده می‌شود و تقریباً مانند گروه کنترل و شاهد به نظر می‌رسد ولی در مقایسه با گروه تجربی ۲ اثری از نکروز قابل مشاهده نیست.



## بحث

های آنزیمی سلول‌های بدن را انجام می‌دهند. تغییرات کمی و کیفی این آنزیم‌ها منعکس کننده سلامتی یا بیماری می‌باشد. چون این تغییرات همیشه با دگرگون شدن فعالیت اندام‌ها و بافت‌های بدن همراه می‌باشد [۲]. آنزیم‌های ALT، AST و ALP در حالت عادی در خون وجود ندارند و میزان آنزیم موجود در خون افراد طبیعی تا حدود یک میلیون برابر کمتر از مقدار موجود در نسوج است. چنانچه این آنزیم‌ها در پلاسما از حدود طبیعی فراتر رود نشانه تخریب بافتی است. بسیاری از پروتئین‌های پلاسما در کبد ساخته می‌شود که آلبومین از نظر مقدار از همه مهم‌تر است و سنتز روزانه آن در کبد ۳ گرم است. آلبومین یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های چرخه ای در جریان خون است که بوسله‌ی کبد ساخته می‌شود و در جریان خون ترشح می‌شود. آلبومین خون یک راهنمای ارزشمند و یک نشانه حساس برای بیماری کبد است [۵]. غلظت‌های پایین آلبومین سرم می‌تواند به علت عدم توانایی در کبد در سنتز آن باشد.

مطالعات نشان می‌دهد فرزندان مادرانی که در معرض استات سرب قرار می‌گیرند وزن کمتری نسبت به فرزندان مادران طبیعی دارند. از علائم مسمومیت با استات سرب کاهش شدید جریان خون جفت و رحم است که این کاهش جریان خون جفت و رحم باعث کاهش خون رسانی به جنین و به عبارتی دیگر، کاهش اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز جنین می‌شود که می‌تواند عاملی برای کاهش وزن جنین‌ها باشد [۱]. مطالعات نشان داده علت کاهش وزن در گروه‌های دریافت کننده استات ناشی از اختلال و آسیب‌های وارده به دستگاه گوارش از جمله اسهال، استفراغ و حالت تهوع در اثر تماس با استات سرب، همچنین مصرف پایین آب و غذا در موش آلوده به استات سرب می‌باشد [۱].

با مصرف خوراکی ویتامین C در کنار استات سرب، فقط تغییرات دژنراتیو خفیف مشاهده گردید و اثری از نکروز دیده نشد که این خود اثرات حفاظتی ویتامین C در مقابل

بیماری‌های کبدی یکی از بیماری‌های مهم در جهان بوده و اغلب داروهای شیمیایی مورد استفاده‌ی این بیماری‌ها دارای عوارض جانبی هستند. کبد نقش محوری در تغذیه و متابولیسم ویتامین‌ها، ساخت پروتئین‌های حیاتی مثل آلبومین، فاکتورهای انعقادی و آپوپروتئین‌ها، به کمک آنزیم‌ها را دارد. تغییر در میزان این آنزیم‌ها جهت ارزیابی عملکرد کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۵]. آنزیم‌های ALT، AST و ALP علامت سلامت و عملکرد طبیعی کبد می‌باشند. افزایش میزان فعالیت آنزیم‌های AST و ALT می‌تواند تایید کننده افزایش نفوذپذیری سلول یا نکروزه شدن سلول‌های کبدی باشد. از سوی دیگر، سطح سرمی آلبومین و پروتئین تام با عملکرد سلول‌های کبدی در ارتباط است. مصرف استات سرب می‌تواند افزایش بیش از حد فعالیت آنزیم‌های فوق را به همراه داشته باشد. این نتیجه می‌تواند تایید کننده آسیب جدی بافتی باشد [۲۸] اما پس از شروع دوره تیمار با ویتامین C میزان مصرف روزانه آب و غذا افزایش یافته که این نشان دهنده تحریک اشتها در جانور، بهبود آثار گوارشی و افزایش میزان هضم و جذب می‌باشد و این نتایج نشان می‌دهد احتمالاً ویتامین C در کاهش اثرات ناشی از استات سرب مفید است. همچنین در این مطالعه کاهش قابل توجهی در وزن کبد موش‌های صحرائی گروه دریافت کننده استات سرب مشاهده شد که این نشان می‌دهد استات سرب باعث آتروفی در کبد می‌شود. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق استات سرب باعث کاهش وزن بدن و وزن کبد می‌شود. از آنجا که ویتامین C سبب بهبودی اثرات سوء ناشی از استات سرب می‌شود لذا ممکن است ویتامین C برای حفظ وزن در مسمومیت ناشی از استات سرب که باعث کاهش شدید وزن بدن و وزن کبد می‌شود مؤثر باشد و بتوان آن را به عنوان یک داروی بهبود دهنده اثرات مسمومیت استات سرب پیشنهاد نمود البته بیان قطعی این نتایج مستلزم تحقیقات بیشتر است [۲۲]. آنزیم‌ها به عنوان کاتالیزورهای بیولوژیک، کلیه واکنش-



### منابع

۱- شهبازی، پرویز، ملک نیا، ناصر، (۱۳۶۷). بیوشیمی عمومی، انتشارات دانشگاه تهران، چاپ نهم، صفحات ۷۴-۵۹.

2- Barbosa F.J., Tanus-Santos J.E, Gerlach R.F., Parsons P.J. (2005), A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead, advantages, limitations, and future needs. *Environmental Health Perspectives*, 113(12): 1669-1674.

3- Casarett L.J., Klaassen C.D., Doull J. (2007), Toxic effects of metals, Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, 7th edition. John Wiley and Sons.

4- Cleveland L.M., Minter M.L., Cobb K.A., Scott A.A. (2008), Lead hazards for pregnant women and children, *American Journal of Nursing*, 108(10): 40-49.

5- Cochrane Database (2007), Danazol is an effective treatment for the reduction of heavy menstrual bleeding, but the adverse effects may be unacceptable to women. First published: This version published: 2009; Review content assessed up to date.

6- Dart R.C., Hurlbut KM., Boyer-Hassen. (2004), Lead, In Dart, RC, Medical Toxicology, 3rd edition.

7- Farrugia A. (2010), Albumin usage in clinical medicine: tradition or therapeutic?, *Transfusion Medicine Reviews*, 24(1): 53-63.

8- Flora S.J., Mittal M., Mehta A. (2008), Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *The Indian Journal of Medical Research*, 128(4): 501-523.

9- Gilfillan S.C. (1965), Lead poisoning and the fall of Rome. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 7: 53-60.

10- Grant L.D. (2009), Environmental toxicants: human exposures and their health effects/edited by Morton Lippmann. 3<sup>rd</sup> edition.

11- Guidotti T., Ragain L. (2007), Protecting children from toxic exposure three strategies.

سمیت کبدی استات سرب را نشان می‌دهد. مطالعات هیستوپاتولوژی با نتایج بیوشیمیایی به دست آمده از این بررسی هم‌خوانی داشته و آن‌ها را مورد تأیید قرار می‌دهد. اثرات مفید فوق را می‌توان به اثرات آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس‌های اکسیداتیو ترکیبات موجود در ویتامین C مربوط دانست. توضیح ممکن در این رابطه این است که ویتامین C از طریق جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی باعث تثبیت غشاهای سلولی شده و مانع از نشت آنزیم‌ها می‌گردد. نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی و هیستولوژی در این تحقیق نشان داد ویتامین C کبد را در برابر مسمومیت ناشی از استات سرب محافظت می‌کند و اثرات مسمومیت زایی استات سرب را کاهش می‌دهد. احتمالاً اثرات حفاظتی این ماده به ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و فنلی آن وابسته است هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

### نتیجه‌گیری

نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی و هیستولوژی در این تحقیق نشان داد ویتامین C کبد را در برابر مسمومیت ناشی از استات سرب محافظت می‌کند و اثرات مسمومیت‌زایی استات سرب را کاهش می‌دهد. احتمالاً اثرات حفاظتی این ماده به ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و فنلی آن وابسته است هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد رشته زیست‌شناسی سلولی تکوینی می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون به تصویب رسیده و انجام شده است. بدینوسیله نویسندگان مراتب سپاس خود را از پرسنل محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون اعلام می‌دارند.





- 21- Kaneko J.J. (1989), clinical biochemistry of domestic animals, 4th ed. Academic press, inc, 1:374-385.
- 22- Kang Y.J. (2001), Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity, Departments of Medicine, University of Louisville and Jewish Hospital Heart and Lung statute, eduenviron Health Perspect, 109(1): 27-34.
- 23- Klimidi J., Hyde G.M. (2003), Evaluation of abnormal liver function tests, 79(932):307-312.
- 24- Lustberg M., Silbergeld E. (2002), Blood lead levels and mortality, Arch Intern Med, 162: 2443-2449.
- 25- Mycyk M., Hryhorczuk D., Amitai Y. (2005), Lead, pediatric toxicology: Diagnosis and Management of the Poisoned Child, mcgraw-Hill Professional.
- 26- Navas-Acien A., Guallar E., Sibergeld K., Rotehenberg, J. (2007), Lead exposure and cardiovascular disease asystematic review Environmental health perspectives, 115(3): 472-482.
- 27- Nriagu J.O. (1983), Saturnine gout among Roman aristocrats, Didlead poisoning contribute to the fall of the Empire? N Engl jmed, 308: 660-663.
- 28- Parck K., O'Neill S., Vokonas D., Wright O., Coull B., Nie H., Hu H. (2008), Air pollution and heart rate variability: modification by chronic lead exposure. *Epidemiology*, 19(1): 111-120.
- 29- Patrick L. (2006), Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Alternative Medicine Review*, 11:114-127.
- Pediatric clinics of North America*, 54(2): 227-235.
- 12- Guyton A.C. (1991), Text book of medical physiology, 8th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 835-848.
- 13- Gwaltey-Bbrant S. (2004), Lead. In *Clinical Veterinary Toxicology*, K.H. Plumlee, Mosby, Inc., St. Louis, Missouri, 204-210.
- 14- Harper H.A., Redwel U.M., Mayes P.A. (1979), lang medical publication, Review of physiological chemistry, 17th ed. California, p: 7.
- 15- Haubrich W.S. (2004), Kupffer of Kupffer cells. *Gastroenterology*, 127(1):16.
- 16- Helmy K., Katschke K., Gorgani N., Kljavin N., Elliott J., Diehl L., Scales S., Ghilardi, N., Van lookerencampagne M., (2006), crig: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell*, 124(5): 915-927.
- 17- Henry J.B. (1991), Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 18th ed. W,B sander company Philadelphia, p:138.
- 18- Hultcrantz R., Glaumann H., Lindberg G., Nilsson L.H. (1986), Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases *Scand. Journal of Gastroenterology*, 21:109-113.
- 19- Jan R.N., Nissl B.S. (2004), A-Z Health Guid from webmed: Medical Tests Bilirubin.
- 20- Janie L., Baratta A. (2009), Cellular Organization of Normal Mouse Liver: A Histological, Quantitative Immunocytochemic al, and Fine Structural Analysis. *Histochem Cell Biol*. 131(6):713-726.