

## Effect of Aspartame on Histological and Histometrical Structure of Prostate Gland in Adult Mice

Hassan Morovvati<sup>1</sup>, Zabihollah Khaksar<sup>2</sup>, Mohammad Taghi Sheibani<sup>1</sup>, Hojat Anbara<sup>1</sup>,  
Mohsen Amini Kafiabad<sup>1</sup>, Hamid Reza Moradi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

<sup>2</sup>Department of Basic Sciences, Section of Endocrinology & Metabolism, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.

\*Corresponding Author:  
**Hamid Reza Moradi;**  
Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

Email:  
hmoradi20@yahoo.com

Received: 26 Jul, 2018  
Accepted: 26 Nov, 2018

### Abstract

**Background and objectives:** Aspartame is a low-calorie synthetic sweetener that is consumed by 200 million subjects worldwide. In recent years, negative effects of aspartame have been shown on various tissues of the body. This study aimed to investigate the effects of long term consumption of aspartame at different doses on histological and histometrical structure of ventral, anterior, and dorsal lobes of prostate gland in adult mice.

**Methods:** In this experimental study, 20 adult male mice were divided into four groups, including control group (without treatment) and groups receiving aspartame (at doses of 40, 80, and 160mg/kg/bw) by gavage for 90 days. First, the mice were euthanized, then, blood samples and tissue of the prostate lobes, were collected for histomorphological and histochemical studies. One-way ANOVA and Tukey's post hoc test, were used to compare the means in the studied groups.

**Results:** Histological and histometrical results were indicative of a significant decrease in cell count and epithelial height of the secretory units in ventral, anterior, and dorsal lobes of the prostate in aspartame groups compared to the control group ( $p<0.05$ ). Percentage of parenchyma to ventral lobe of prostate gland showed a significant decrease in aspartame groups compared to the control group ( $p<0.05$ ). A significant decrease was seen in serum testosterone in dose-dependent aspartame groups compared to the control group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Aspartame has a negative effect (even at low doses) on the histopathological and histometrical structure of prostate gland, especially the ventral and anterior lobes. However, further clinical studies are required to evaluate the negative effects of aspartame in human.

**Keywords:** Aspartame; Prostate; Histology; Mice.

DOI: 10.29252/qums.12.12.14

## تأثیر آسپارتام بر ساختار هیستولوژی و هیستومتری غده پروستات در موش سوری بالغ

حسن مروتی<sup>۱</sup>، ذبیح‌الله خاکسار<sup>۲</sup>، محمدتقی شیبانی<sup>۱</sup>، حجت‌عنبرا<sup>۱</sup>، محسن امینی کافی‌آباد<sup>۱</sup>، حمیدرضا مرادی<sup>۱\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** آسپارتام، یک شیرین‌کننده مصنوعی کم‌کالری است که ۲۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان، آن را مصرف می‌کنند. در سال‌های اخیر، اثرات سوء آسپارتام بر روی بافت‌های مختلف بدن نشان داده شده است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مصرف طولانی‌مدت آسپارتام در دوزهای مختلف بر ساختار هیستولوژی و هیستومتری لوب‌های شکمی، قدامی و پشتی پروستات موش‌های سوری بالغ انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، ۲۰ سر موش سوری نر بالغ در چهار گروه شامل: گروه کنترل (بدون درمان) و گروه‌های دریافت‌کننده آسپارتام (با دوزهای ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت گاوآژ خوراکی روزانه به مدت ۹۰ روز، به‌طور تصادفی و برابر تقسیم شدند. ابتدا موش‌ها آسان‌کشی شده، سپس نمونه‌های خون و بافت لوب‌های پروستات برای مطالعات هیستومورفومتری و هیستوشیمی جمع‌آوری شد. برای مقایسه میانگین در گروه‌های تحت مطالعه از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی استفاده گردید.

**یافته‌ها:** نتایج بافت‌شناسی و هیستومتری، حاکی از کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌ها و ارتفاع بافت پوششی واحدهای ترشحی لوب‌های شکمی، قدامی و پشتی پروستات در گروه‌های آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل بود ( $p < 0.05$ ). درصد پارانشیم به داربست لوب شکمی پروستات تحت تأثیر آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل، کاهش نشان داد ( $p < 0.05$ ). تستوسترون سرم در گروه‌های آسپارتام وابسته به دوز در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری داشت ( $p < 0.05$ ).  
**نتیجه‌گیری:** آسپارتام دارای تأثیر منفی بر روی ساختار هیستوپاتولوژی و هیستومتری لوب‌های غده پروستات، به‌ویژه لوب‌های شکمی و قدامی (حتی در دوزهای پایین) می‌باشد. با این حال، انجام مطالعات بالینی بیشتر برای ارزیابی اثرات منفی آسپارتام در انسان ضروری است.

**کلیدواژه‌ها:** آسپارتام؛ پروستات؛ بافت‌شناسی؛ موش سوری.

<sup>۱</sup>گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

<sup>۲</sup>گروه علوم پایه، بخش بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

حمیدرضا مرادی؛ گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

hmoradi20@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۵/۴

تاریخ پذیرش: ۹۷/۹/۵

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Morovvati H, Khaksar Z, Taghi Sheibani M, Anbara H, Amini Kafiabad M, Moradi HR. Effect of aspartame on histological and histometrical structure of prostate gland in adult mice. Qom Univ Med Sci J 2018;12(12):14-27. [Full Text in Persian]

## Archive of SID

## مقدمه

فعالیت و نوع لوب؛ ۲- سلول‌های بازال و ۳- نورواندوکرین که دو مورد آخر به تعداد کم و در قاعده سلول‌های ترشحی به صورت لایه غیرممتد قرار دارند. سلول‌های ترشحی در لوب‌های شکمی، قدامی و جانبی از نوع مکعبی تا استوانه‌ای (وابسته به فعالیت لوب) و در لوب پشتی همانند غده پروستات انسان به صورت استوانه‌ای ساده دیده می‌شوند.

سلول‌های اندوکرین دارای ویژگی‌های عصبی و پوششی بوده و در تعداد بسیار کم بین سلول‌های بازال قرار دارند و کروماتین A و سیناپتوفیزین را بیان می‌کنند (۱۰). لوب‌های شکمی و قدامی با توجه به اینکه بیشتر در دسترس بوده و مقدار بافت بیشتری برای انجام مطالعه ارائه می‌دهند؛ لذا مطالعات بر روی این لوب‌ها در غده پروستات بیشتر مورد توجه بوده است (۹، ۱۰). همچنین لوب شکمی به مواد توکسیک و آندروژن‌ها حساسیت بیشتری نشان می‌دهد؛ بنابراین به عنوان مهم‌ترین لوب از نظر تحقیقات مختلف، لوب شکمی گزارش شده است (۹). در مطالعات مختلف روی غده پروستات، لوب‌های جانبی و پشتی به ندرت مورد توجه بوده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند لوب‌های جانبی از لحاظ بافت‌شناسی فقط شامل مجاری بوده و از نظر تأثیر مواد توکسیک و آندروژن‌ها حساسیت ندارند (۹، ۱۱). در مطالعه حاضر در کنار لوب‌های شکمی و قدامی، لوب پشتی نیز مدنظر قرار گرفت. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات هیستومورفومتری لوب‌های شکمی، قدامی و پشتی موش سوری تحت تأثیر دوزهای متفاوت آسپاراتام انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، ۲۰ سر موش سوری نر بالغ (با میانگین وزنی  $25 \pm 5$  گرم) به مدت ۲ هفته به منظور سازش با شرایط محیطی نگهداری شدند. این تحقیق در آزمایشگاه مرکزی و محل تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران انجام شد. موش‌های سوری دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه به شرح زیر تقسیم شدند:  
۱- گروه کنترل دریافت‌کننده آب مقطر (۰/۳ میلی‌لیتر) به صورت گاواژ خوراکی روزانه؛

آسپاراتام (l-aspartyl-l-phenylalanine methyl ester)، یک شیرین‌کننده مصنوعی کم‌کالری است که ۲۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان آن را مصرف می‌کنند (۱). به شیرین‌کننده‌های مصنوعی در میان مواد افزودنی خوراکی، توجه ویژه‌ای می‌شود؛ زیرا مصرف آنها باعث کاهش شدید مصرف شکر و کاهش قابل توجه مصرف کالری می‌گردد، درحالی‌که خواص مطلوب مواد غذایی و نوشیدنی‌ها را نیز حفظ می‌کنند (۲). آسپاراتام از فنیل‌آلانین (۵۰٪)، اسید آسپارتیک (۴۰٪) و متانول (۱۰٪) تشکیل شده است (۳). آسپاراتام، ۶۲٪ ارزش بازار شیرین‌کننده شدید در مصرف جهانی را تشکیل می‌دهد. این شیرین‌کننده پس از مصرف، بلافاصله از لومن روده جذب شده و به فنیل‌آلانین، اسید اسپارتیک و متانول متابولیزه می‌شود و پس از مصرف، غلظت متابولیت‌های آن در خون افزایش می‌یابد (۱). اثرات آسپاراتام بر روی گونه‌های مختلف؛ از جمله انسان، موش سوری، موش صحرائی و خرگوش مورد بررسی قرار گرفته است (۳). اثرات سوء هر سه جزء تشکیل‌دهنده آسپاراتام بر روی بافت‌های مختلف مانند کبد، کلیه، دستگاه گوارش، بیضه‌ها، هیپوکامپ و سیستم اعصاب مرکزی نشان داده شده است (۱، ۲، ۴-۷).

اگرچه برخی اطلاعات در مورد سمیت ناشی از آسپاراتام در سطوح مختلف وجود دارد (۶، ۱)، ولی تحقیقی در مورد اثر خوراکی آسپاراتام بر غده پروستات صورت نگرفته است و بیشتر مطالعات اخیر در زمینه آسپاراتام، مکانیسم‌های عصبی و سرطان می‌باشد (۳، ۱). غده پروستات، نقش مهمی در باروری مردان ایفا می‌کند و ترشحات این غده، ۳۰-۱۵٪ حجم منی را تشکیل می‌دهد که این ترشحات در حرکت اسپرماتوزوئید نیز مؤثرند (۸). در تحقیقات بر روی غده پروستات، از موش به عنوان یکی از حیوانات آزمایشگاهی استفاده فراوانی می‌شود (۸-۱۰). غده پروستات موش از چهار لوب شکمی، پشتی، قدامی و جانبی (نوع ۱ و ۲) تشکیل شده و هر یک از لوب‌ها از نظر ساختار بافتی دارای تفاوت‌های قابل توجهی هستند (۹، ۱۰). از لحاظ بافت‌شناسی، در بافت پوششی مجاری و واحدهای ترشحی آلوئولی غده پروستات موش، سه نوع سلول وجود دارد:

۱- سلول‌های ترشحی لومینال مکعبی تا استوانه‌ای (بستگی به

## Archive of SID

واکنش پاس استفاده شد. از رنگ آمیزی اختصاصی تریکروم ماسون نیز برای بررسی داربست غده در کنار رنگ آمیزی H&E بهره گرفته شد. ساختار هیستومتری لوب‌های غده پروستات شامل: تغییرات بافت پوششی از نظر ارتفاع و تعداد سلول‌ها (در مقیاس ثابت ۱۰۰ میکرومتر از طول دیواره واحدهای ترشچی)، قطر واحدهای آلئولی، قطر حفره داخلی واحدهای آلئولی و نسبت پارانشیم به داربست بررسی گردید. برای انجام مطالعات هیستومتری، از لنز دیجیتال Dino-lite، نرم‌افزار Dino Capture 2 (AnMo Electronics Corp, New Taipei City, Taiwan) و عدسی چشمی مدرج استفاده شد. برای شمارش و اندازه‌گیری هریک از مشخصه‌های مورد مطالعه، ۱۵ میدان دید به صورت تصادفی از ۴ مقطع بافتی هریک از نمونه‌ها اندازه‌گیری و میانگین آن‌ها برای هر مشخصه محاسبه گردید. همچنین اندازه‌گیری ارتفاع و شمارش تعداد سلول‌ها در بخش‌هایی از بافت پوششی که فاقد چین‌خوردگی بودند، انجام شد (۹،۸). سطح سرمی تستوسترون نمونه‌های سرم به وسیله روش ELISA اندازه‌گیری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸، آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی (برای مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های تحت مطالعه) تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p \leq 0/05$  در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شدند.

## یافته‌ها

لوب شکمی در گروه کنترل عمدتاً به وسیله بافت پوششی مکعبی با چین‌خوردگی‌های پراکنده (پردهای موضعی) پوشیده شده بود و فضاهای داخل لومن، حاوی ترشحات یکنواخت سروزی و بی‌رنگ بودند. هسته کوچک به صورت یکنواخت در قاعده سلول بافت پوششی پروستات شکمی مشاهده گردید (شکل شماره ۱- الف و شکل شماره ۲- الف). ضخامت بافت پوششی لوب شکمی پروستات در گروه‌های آسپاراتام با دوزهای ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان به ترتیب با میانگین‌های  $12/01 \pm 0/88$  و  $10/17 \pm 1/04$ ،  $10/78 \pm 0/47$  میکرومتر دیده شد.

۲- گروه دریافت‌کننده آسپاراتام (با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت گاوآژ خوراکی روزانه؛

۳- گروه دریافت‌کننده آسپاراتام (با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت گاوآژ خوراکی روزانه؛

۴- گروه دریافت‌کننده آسپاراتام (با دوز ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت گاوآژ خوراکی روزانه.

انجام مطالعه برای تمام گروه‌های فوق به مدت ۹۰ روز ادامه داشت. یک‌روز پس از آخرین گاوآژ، موش‌ها به آزمایشگاه منتقل و با رعایت ملاحظات اخلاقی توسط گاز  $CO_2$  آسان‌کشی شدند.

پودر آسپاراتام از شرکت سیگما آلدریچ

(St Louis, MO, USA, Cas No: 22839-47-0) تهیه گردید

از سرم فیزیولوژی حلال این پودر به منظور گاوآژ خوراکی به

موش‌ها استفاده شد. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق و پژوهش

دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران (با کد اخلاق

۷۵۰۶۰۲۵/۶/۲۴) مورد تأیید قرار گرفت. غده پروستات به همراه

مثانه، سمینال وزیکول و میزراه بدون آسیب به بافت آن خارج

گردید. به منظور مطالعات هیستومورفومتری و هیستوشیمی، غده

پروستات به همراه ضمائم آن در محلول پایدارکننده فرمالین بافر

۱۰٪ قرار داده شد. بعد از پایدار شدن کامل بافت، با جدا کردن

کامل مثانه و سمینال وزیکول، لوب‌های شکمی، قدامی و پشتی از

غده پروستات جدا شدند در ادامه به منظور مطالعه میکروسکوپی،

از نمونه‌های پایدارشده به روش استاندارد، مقاطع بافتی تهیه

گردید. در این روش پس از ثبوت و شست‌وشو با آب جاری با

استفاده از دستگاه اتوتکنیکون، مراحل مختلف پاساژ شامل

آبگیری، شفاف‌سازی و آغشتگی به پارافین انجام گرفت. سپس

نمونه‌ها قالب‌گیری شده و با استفاده از میکروتوم دورانی،

برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرومتر تهیه و با استفاده از روش‌های

هماتوکسیلین - اتوزین (H&E)، پرئودیک اسیدشیف (پاس) و

تریکروم ماسون رنگ آمیزی شدند. با استفاده از میکروسکوپ

نوری، پارانشیم غده (شامل ساختمان آلئول‌ها، سلول‌های

ترشچی، مجاری ترشچی)، همچنین واکنش سلول‌های بافت

پوششی با رنگ آمیزی پاس و مقایسه آن در گروه‌های مختلف

آزمایشی مورد بررسی قرار گرفت. برای مشخص کردن میزان

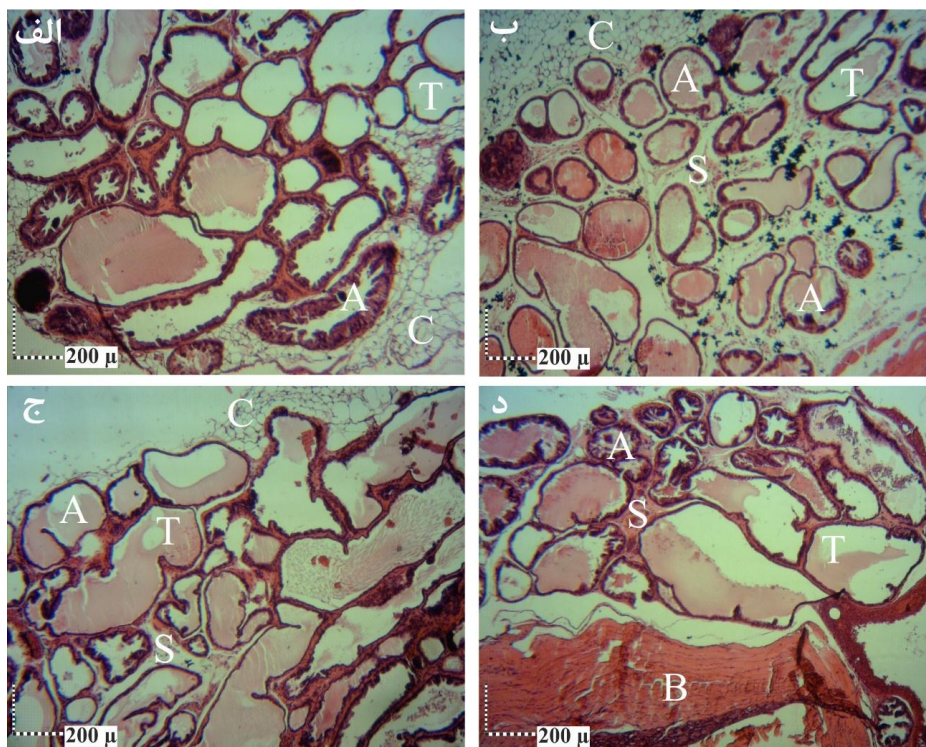
ذخیره و پراکندگی کربوهیدرات‌های داخل سیتوپلاسمی، از



## Archive of SID

میانگین درصد پارانشیم به داربست لوب شکمی غده پروستات موش‌ها در گروه‌های آسپارتام کاهش داشت. این کاهش از لحاظ آماری بین گروه‌های با دوز ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ) (نمودار شماره ۱). همچنین تغییرات پارانشیم این لوب به شکل کاهش چین‌خوردگی آلونول‌های ترشچی نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. حفره داخلی آلونول‌های ترشچی نیز به علت چین‌خوردگی کم بافت پوششی، فضای نسبتاً بیشتری را نشان دادند. سلول‌های میوایی تلیال اطراف واحدهای ترشچی به ندرت دیده شدند. از مشخصات ویژه سلول‌های بافت پوششی با دیواره نازک واحدهای ترشچی لوب شکمی تحت تأثیر آسپارتام، داشتن هسته‌های هتروکروماتین بود. در این لوب، حالت برآمده در رأس سلول‌های بافت پوششی که به علت فعالیت ترشچی آنها می‌باشد، در مقایسه با گروه کنترل بسیار کمتر دیده شد (شکل شماره ۱ و ۲). شدت رنگ‌پذیری و نقاط پاس مثبت در بافت پوششی واحدهای ترشچی این لوب در مقایسه با گروه کنترل، به ندرت مشاهده شدند (شکل شماره ۳).

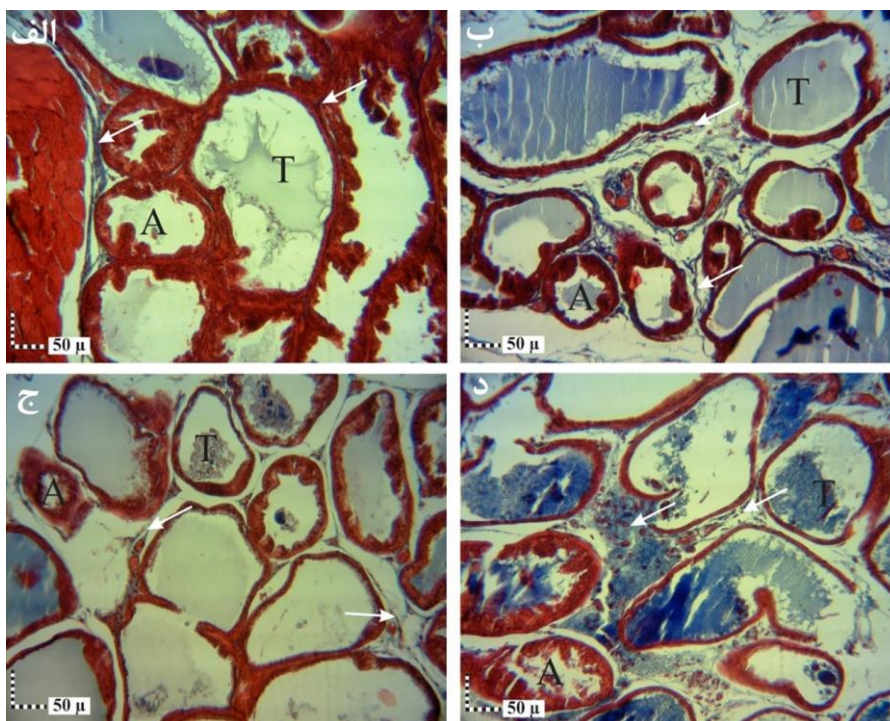
از لحاظ آماری، این کاهش ضخامت بافت پوششی در مقایسه با گروه کنترل با میانگین  $15/3 \pm 1/08$  میکرومتر، معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ). تعداد سلول‌های ترشچی در بافت پوششی واحدهای ترشچی این لوب تحت تأثیر آسپارتام نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0.05$ ). قطر حفره داخلی و قطر کلی واحدهای ترشچی آلونولی لوب شکمی نیز تحت تأثیر دوزهای آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل، کاهش نشان دادند (جدول شماره ۱). از لحاظ آماری تنها گروه آسپارتام با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0.05$ ). واحدهای ترشچی تحت تأثیر آسپارتام تجویزی در گروه‌های مطالعه نسبت به گروه کنترل، به مقدار بیشتری از هم فاصله گرفتند. گسترش بافت همبند در رنگ‌آمیزی تریکروم‌ماسون بیشتر مربوط به رشته‌های همبندی بود (شکل شماره ۱ و ۲).



شکل شماره ۱: ساختار بافتی لوب شکمی پروستات موش سوری (رنگ‌آمیزی H&E).

واحدهای ترشچی در گروه‌های آسپارتام با دوزهای ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ (ب) ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ (ج) ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ (د) نسبت به گروه کنترل (الف) به مقدار بیشتری از هم فاصله گرفته‌اند.

تغییرات پارانشیم این گروه‌ها، کاهش چین‌خوردگی آلونول‌های ترشچی (A) نسبت به گروه کنترل قابل توجه است. واحد ترشچی لوله‌ای (T)، بافت همبند داربست (S)، مثانه (B) و کپسول اطراف لوب شکمی (C).



شکل شماره ۲: ساختار بافتی لوب شکمی پروستات موش سوری (رنگ آمیزی تریکروم ماسون).

بافت همبند داربست (پیکان‌ها) بین واحدهای ترشحی در گروه‌های آسپارتام با دوزهای ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ب)؛ ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ج)؛ ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ در مقایسه با گروه کنترل (الف) افزایش نشان می‌دهد. میزان رشته‌های کلاژن آبی رنگ در برش‌های بافتی رنگ آمیزی شده با تریکروم ماسون در گروه‌های مختلف قابل مشاهده است. همچنین، کاهش ضخامت بافت پوششی واحدهای ترشحی لوب شکمی تحت تأثیر دوزهای آسپارتام قابل توجه است. واحد آلتولی (A)، واحد لوله‌ای (T).



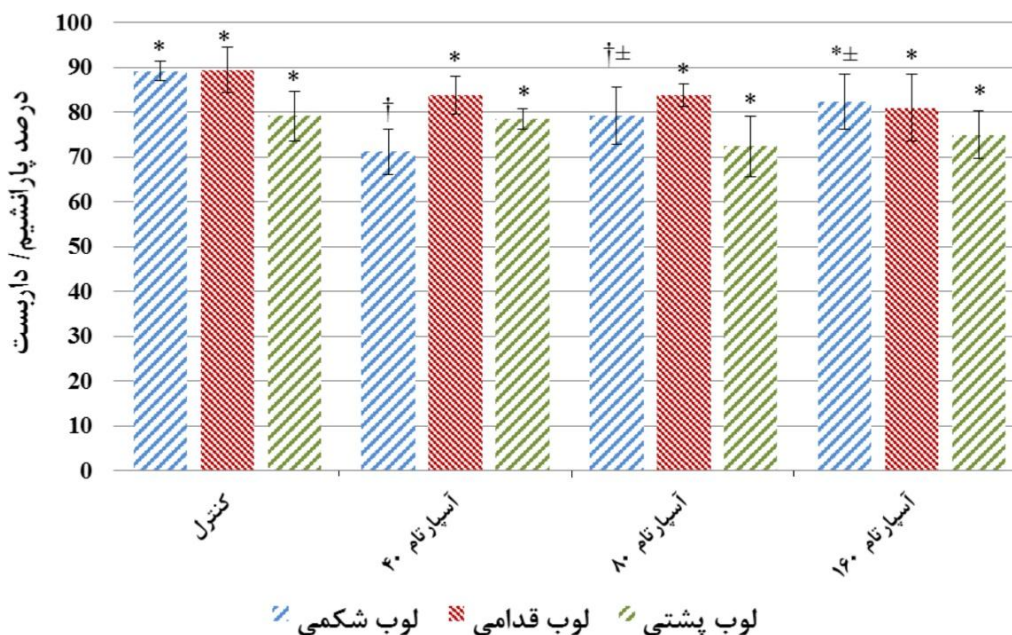
شکل شماره ۳: ساختار بافتی لوب شکمی پروستات موش سوری در گروه‌های مورد مطالعه (رنگ آمیزی پاس).

رنگ آمیزی برش‌های پروستات شکمی در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. گروه کنترل (الف) دارای بیشترین واکنش به این رنگ آمیزی (پیکان‌های سفید) در مقایسه با گروه‌های آسپارتام با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ب) و دوز ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ج) می‌باشد. واکنش مثبت غشای پایه (پیکان‌های سیاه) نیز به این رنگ آمیزی قابل مشاهده است.

جدول شماره ۱: تغییرات مشخصه‌های بافت‌شناسی در لوب شکمی غده پروستات موش سوری در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	مشخصه	تعداد سلول بافت پوششی	ضخامت بافت پوششی (میکرومتر)	قطر واحدهای آلتولی (میکرومتر)	قطر حفره داخلی واحدهای آلتولی (میکرومتر)
کنترل	۱۶/۸۸±۰/۵۸*	۱۵/۳±۱/۰۸*	۱۳۷/۶۲±۹/۹۷*	۸۷/۹۲±۱۰*	
آسپارتام (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۱۲/۴۹±۰/۹۴†	۱۰/۷۸±۰/۴۷†	۱۲۰/۰۶±۱۰/۳۸†	۶۸/۱۴±۱۷/۵۳*	
آسپارتام (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۱۵/۲۱±۰/۸۳±	۱۰/۱۷±۱/۰۴±	۱۲۴/۴۲±۹/۴۷†	۶۸/۰۱±۱۳/۰۴*	
آسپارتام (۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۱۵/۰۵±۰/۹۹±	۱۲/۰۱±۰/۸۸†	۱۲۳±۵/۸۳†	۷۴/۸۱±۶/۳۹*	



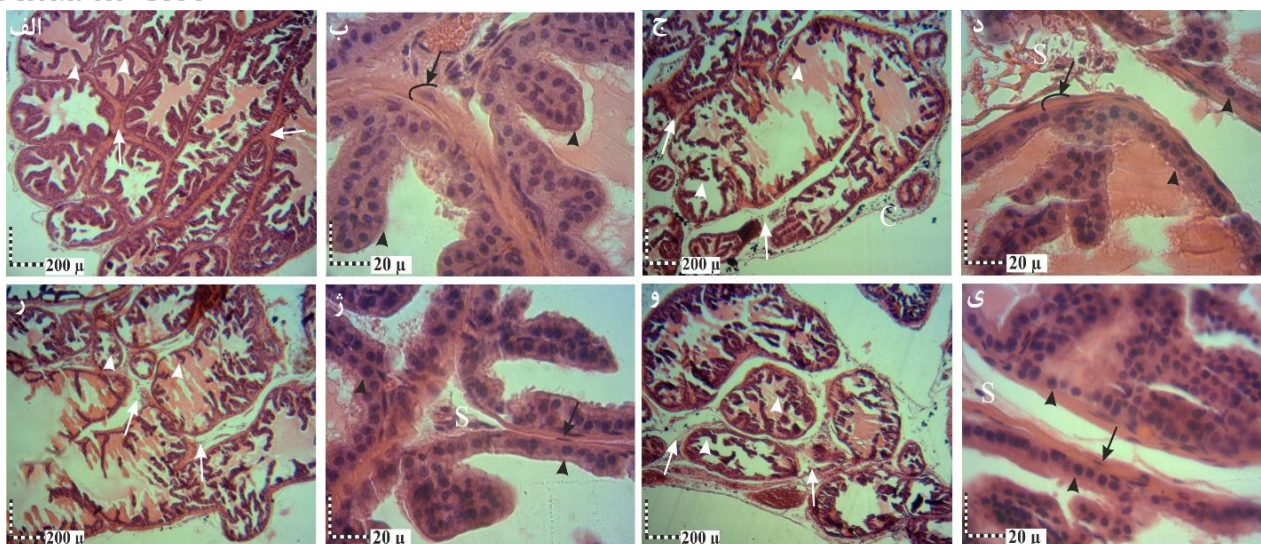


نمودار شماره ۱: میانگین  $\pm$  انحراف معیار تغییرات نسبت پارانشیم به داربست لوب‌های غده پروستات در گروه‌های مورد مطالعه.

وجود علائم متفاوت ( $\pm$ \*)، نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مطالعه است ( $p < 0.05$ ). دوز آسپارتام بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌باشد.

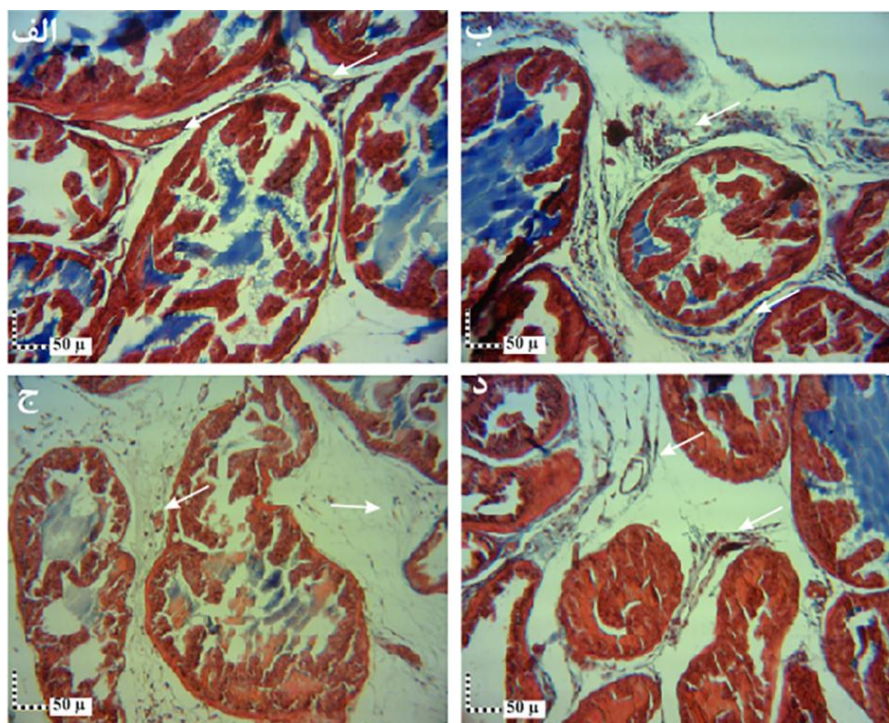
در بافت پوششی لوب قدامی نیز به‌طور طبیعی چین‌خوردگی‌های زیادی قابل مشاهده بود. با این وجود، تحت تأثیر تجویز آسپارتام در دوزهای مختلف در این لوب، تعداد و ارتفاع چین‌خوردگی‌های بافت پوششی در مقایسه با گروه کنترل تغییر چشمگیری نداشت (شکل شماره ۴ و ۵). حالت برآمده در رأس سلول‌ها که به علت ترشحات آپوکرینی آن می‌باشد به صورت مشخص همانند گروه کنترل در رأس سلول‌های ترشحی لوب قدامی گروه‌های آسپارتام مشاهده نشد. در این لوب نازک شدن دیواره بافت پوششی، کاهش ضخامت و ارتفاع سلول تحت تأثیر تجویز آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل قابل رؤیت بود (شکل شماره ۴ و ۵).

لوب قدامی در مقاطع بافت‌شناسی به وسیله بافت پوششی مکعبی تا استوانه‌ای با الگوی رشد مشبک یا پایلاری پوشیده شده بود، آن‌ها به شکل سیتوپلاسم دانه‌دار ائوزینوفیل همراه با هسته‌های مرکزی و ترشحات ائوزینوفیل، فراوان و یکنواخت دیده شدند (شکل شماره ۴ - الف و ب). در برش‌های میکروسکوپی، درصد پارانشیم به داربست لوب قدامی تحت تأثیر آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل کمتر دیده شد. سلول‌های عضلانی نیز گسترش کمتری را در اطراف واحدهای ترشحی داشتند؛ به طوری که این سلول‌ها اطراف واحدهای آلئولی نسبت به گروه کنترل در لایه‌های کمتر و نازک‌تری دیده شدند (شکل شماره ۴ و ۵). نتایج میکرومتری مطالعه، کاهش غیرمعنی‌دار میانگین درصد پارانشیم به داربست لوب قدامی در گروه‌های دریافت‌کننده آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد (نمودار شماره ۱).



شکل شماره ۴: ساختار بافتی لوب قدامی پروستات موش سوری (رنگ آمیزی H&E).

تحت تأثیر آسپارتام در دوزهای ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم (ج، د)، ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم (ر، ژ)، ۱۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم (و، ی). کاهش تراکم واحدهای ترشعی لوله ای-آلوئولی و نازک شدن لایه های عضلانی (پیکان های سیاه) به همراه بافت داربست (پیکان های سفید) بین آن ها در مقایسه با گروه کنترل (الف، ب) مشهود است. سر پیکان های سفید چین خوردگی در این واحدهای ترشعی که به طور طبیعی وجود دارند را نشان می دهند. کاهش ضخامت بافت پوششی در واحدهای ترشعی لوب قدامی مشهود است. این سلول ها اکثراً دارای هسته هترو کروماتین (سر پیکان های سیاه) و غیر فعال هستند. بافت همبند داربست (S) و کپسول اطراف لوب قدامی (C).



شکل شماره ۵: ساختار بافتی پروستات قدامی موش سوری در گروه های مورد مطالعه (رنگ آمیزی تریکروم ماسون).

بافت همبند داربست (پیکان ها) بین واحدهای ترشعی در گروه های آسپارتام با دوزهای ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم (ب)، ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم (ج) و ۱۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم (د) در مقایسه با گروه کنترل (الف) افزایش نشان می دهد. میزان رشته های کلاژن آبی رنگ در برش های بافتی رنگ آمیزی شده با تریکروم ماسون در گروه های مختلف قابل مشاهده است.



## Archive of SID

۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ۱۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، کاهش معنی داری نشان دادند ( $p < 0.05$ ) (جدول شماره ۲). قطر حفره داخلی واحدهای ترشچی آلئولولی لوب قدامی در گروه‌های آسپارتام نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی داری داشت ( $p < 0.05$ ). همچنین قطر کلی واحدهای آلئولولی این لوب تحت تأثیر آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل، کاهش نشان داد. از لحاظ آماری این کاهش تنها بین گروه‌های آسپارتام (با دوز ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروه کنترل معنی دار بود (جدول شماره ۲).

همچنین در مقایسه با گروه کنترل، تغییر چشمگیری در رنگ پذیری پاس و تری کروماتون در بافت شناسی لوب قدامی گروه‌های آسپارتام دیده نشد. در نتایج میکرومتری، کاهش معنی دار ضخامت بافت پوششی لوب قدامی پروستات در گروه‌های آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید ( $p < 0.05$ ). تعداد سلول‌های ترشچی بافت پوششی واحدهای ترشچی این لوب نیز در گروه‌های دریافت کننده آسپارتام نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی داری نشان داد ( $p < 0.05$ ). تعداد سلول‌های ترشچی در گروه آسپارتام (با دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه‌های آسپارتام (با دوزهای

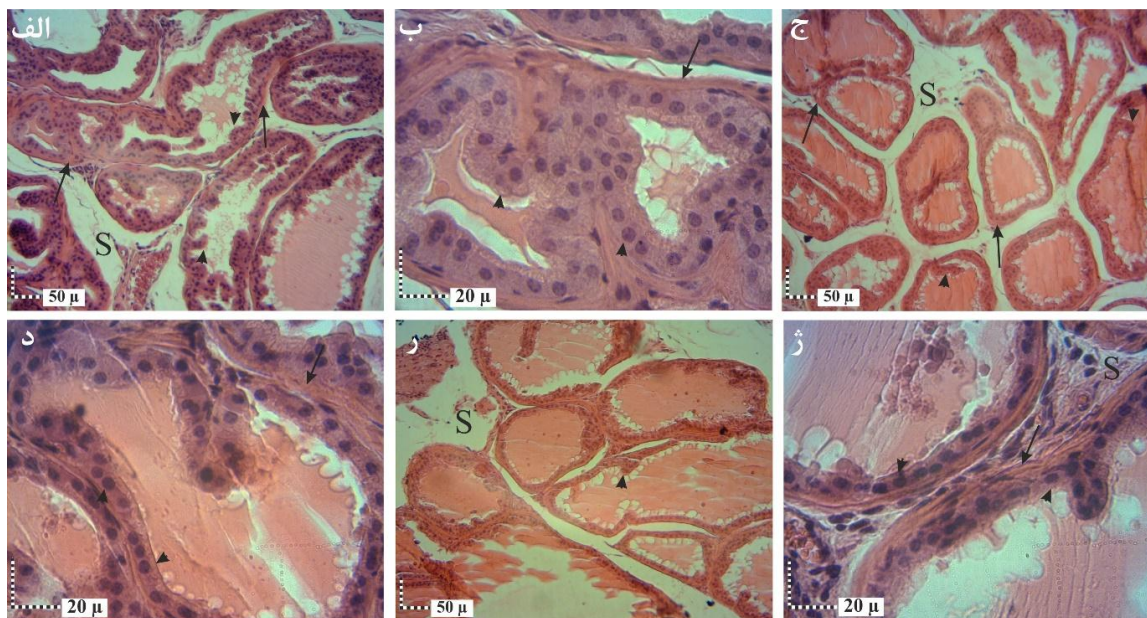
جدول شماره ۲: تغییرات مشخصه‌های بافت شناسی در لوب قدامی غده پروستات موش سوری در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	تعداد سلول بافت پوششی	ضخامت بافت پوششی (میکرومتر)	قطر واحدهای آلئولولی (میکرومتر)	قطر حفره داخلی واحدهای آلئولولی (میکرومتر)
کنترل	۱۵/۵±۰/۷۱*	۱۴/۱۰±۰/۲*	۲۰/۵±۳۴/۰۵*	۱۴۳/۷۲±۳۰/۰۹*
آسپارتام (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	۱۰/۷۸±۰/۶۲†	۱۱/۳۸±۰/۷۴±	۱۶۷/۴۸±۱۷/۲۹*†	۱۰۴/۶۴±۱۷/۶†
آسپارتام (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	۱۳/۵۷±۱/۴۹±	۱۰/۸۹±۰/۴۷†	۱۵۱/۵۹±۲۹/۶۳†	۱۰۰/۴۵±۱۴/۳۷†
آسپارتام (۱۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	۱۳/۳۷±۰/۷۱±	۱۲/۵۷±۱/۱۴±	۱۷۷/۲۸±۱۰/۹۸*†	۱۱۶/۱۲±۴/۹۸*†

وجود علائم متفاوت (±\*†) نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه‌های مطالعه می‌باشد ( $p < 0.05$ ).

دریافت کننده آسپارتام در هر سه دوز نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان دادند ( $p < 0.05$ ). ضخامت بافت پوششی این لوب نیز در گروه‌های آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت. از لحاظ آماری، این کاهش ضخامت بافت پوششی بین گروه‌های آسپارتام (با دوز ۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروه کنترل معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). قطر حفره داخلی واحدهای ترشچی آلئولولی لوب پشتی پروستات در گروه‌های آسپارتام (با دوزهای ۸۰ و ۱۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه‌های کنترل و آسپارتام (دوز ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، کاهش معنی داری نشان داد ( $p < 0.05$ ) (جدول شماره ۳). قطر کلی واحدهای آلئولولی لوب پشتی، تغییر معنی داری بین گروه‌های آسپارتام و گروه کنترل نشان نداد. تنها کاهش سطح معنی دار در گروه آسپارتام با دوز ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل دیده شد ( $p < 0.05$ ) (جدول شماره ۳). میانگین درصد پارانشیم به داربست لوب پشتی غده پروستات در گروه‌های آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل، کاهش غیر معنی داری نشان داد (نمودار شماره ۱).

لوب پشتی در گروه کنترل به وسیله بافت پوششی استوانه‌ای با چین خوردگی‌های متوسط دیده شد که حاوی سیتوپلاسم دانه‌دار با ترشحات یکنواخت انوزینوفیل بود. این پارانشیم توسط یک استرومای رشته‌ای - عضلانی نازک احاطه شده است. موقعیت هسته‌ها در لوب پشتی، مرکزی تا قاعده‌ای می‌باشد (شکل شماره ۶- الف و ب). در برش‌های میکروسکوپی لوب پشتی گروه‌های آسپارتام در مقایسه با گروه کنترل، تغییر چشمگیری مشاهده نشد. در بافت پوششی این لوب به طور طبیعی چین خوردگی‌های کوتاه وجود داشت. سلول‌های عضلانی اطراف واحدهای ترشچی نیز در حالت طبیعی در اطراف واحدهای ترشچی لوب پشتی گسترده بودند که تحت تأثیر آسپارتام در دوزهای مختلف، تغییری در میزان و آرایش این عضلات صاف، همچنین بافت همبندی داربست دیده نشد. در مقایسه با گروه کنترل، ارتفاع بافت پوششی واحدهای ترشچی این گروه، کمتر و نازک تر دیده شدند (شکل شماره ۶). در نتایج میکرومتری، تعداد سلول‌های ترشچی بافت پوششی واحدهای ترشچی لوب پشتی پروستات در گروه‌های



شکل شماره ۶: ساختار بافتی لوب پستی پروستات موش سوری (رنگ آمیزی H&amp;E).

تراکم واحدهای ترشعی لوله‌ای - آلونولی و لایه‌های عضلانی (پیکان‌های سیاه) به همراه بافت همبند داربست (S) بین آن‌ها در گروه‌های آسپارتام با دوزهای ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ج، د) و ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (ر، ژ) در مقایسه با گروه کنترل (الف، ب) مشهود است. سر پیکان‌ها، چین‌خوردگی‌ها یا پردهای در این واحدهای ترشعی که به‌طور طبیعی وجود دارند را نشان می‌دهند. همچنین کاهش ضخامت بافت پوششی (سر پیکان‌ها) در واحدهای ترشعی لوب پستی تحت تأثیر آسپارتام مشهود است. این سلول‌ها اکثراً دارای هسته هتروکروماتین و غیرفعال هستند.

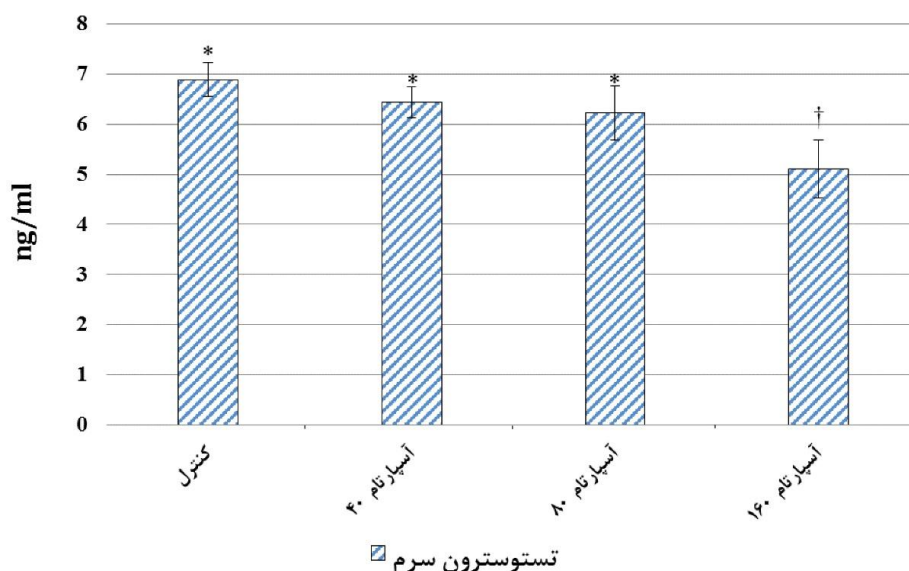
جدول شماره ۳: تغییرات مشخصه‌های بافت‌شناسی در لوب پستی غده پروستات موش سوری در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	مشخصه	تعداد سلول بافت پوششی	ضخامت بافت پوششی (میکرومتر)	قطر واحدهای آلونولی (میکرومتر)	قطر حفره داخلی واحدهای
کنترل		۱۵/۲ ± ۰/۲۱*	۱۴/۱۷ ± ۱/۰۹†	۱۴۱/۵۳ ± ۷/۶۶*	۹۴/۷۱ ± ۱۰/۵۴ ±
آسپارتام (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)		۱۱/۹ ± ۱/۶۴†	۱۰/۸۱ ± ۱/۶۴*	۱۴۵/۴۶ ± ۲۲/۹۳*	۹۷/۶۱ ± ۲۲/۳۵ ±
آسپارتام (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)		۱۰/۷۶ ± ۰/۶۱†	۹/۶۴ ± ۰/۶۱ ±	۱۰۹/۸۹ ± ۸/۰۵†	۵۹/۶۶ ± ۱۰/۱۷†
آسپارتام (۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)		۱۲/۲۵ ± ۰/۸۳†	۱۲/۳۵ ± ۱/۳۴**	۱۳۱/۵۹ ± ۱۸/۵۷*†	۷۱/۵۸ ± ۳/۰۳*†

وجود علائم متفاوت (±†\*)، نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مطالعه می‌باشد (p < ۰/۰۵).

(۶/۴ ± ۰/۳) نانوگرم بر میلی‌لیتر، به‌صورت معنی‌داری کاهش داشت (p < ۰/۰۵). همچنین میانگین سطح سرمی تستوسترون در سایر گروه‌های مطالعه در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد، اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار شماره ۲).

میانگین سطح سرمی تستوسترون در گروه دریافت‌کننده آسپارتام با دوز ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۵/۱ ± ۰/۶) نانوگرم بر میلی‌لیتر در مقایسه با گروه‌های کنترل (۶/۹ ± ۰/۳) نانوگرم بر میلی‌لیتر، آسپارتام با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۶/۲ ± ۰/۵) نانوگرم بر میلی‌لیتر و آسپارتام با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم



نمودار شماره ۲: میانگین  $\pm$  انحراف از معیار تغییرات سطح تستوسترون سرم در گروه‌های مورد مطالعه.

وجود علائم متفاوت (\*†)، نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد ( $p < 0.05$ ). دوز آسپارتام بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان می‌باشند.

## بحث

در مطالعه حاضر برای اولین بار اثرات توکسیک آسپارتام روی ساختار بافتی لوب‌های غده پروستات نشان داده شد. در این مطالعه تحت تأثیر دوزهای متفاوت آسپارتام، ضخامت بافت پوششی واحدهای ترشچی آلئولولی لوب‌های شکمی، قدامی و پشتی غده پروستات موش‌های سوری در مدت ۹۰ روز، کاهش معنی‌داری نشان داد. همچنین تعداد سلول‌های بافت پوششی این لوب‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده آسپارتام، کاهش معنی‌داری یافت. گزارش شده است نازک‌شدن و کاهش ضخامت بافت پوششی، همچنین کاهش تعداد سلول‌های این بافت در غده پروستات، نشان‌دهنده شرایط غیرفعال غده است (۹، ۱۲). در مطالعه حاضر، ساختار هیستوپاتولوژی لوب‌های شکمی، قدامی و پشتی پروستات موش تحت تأثیر آسپارتام تجویزی، تغییرات چشمگیری را نشان داد. یکی از این تغییرات، افزایش بافت داربست بینابینی اطراف واحدهای ترشچی و پارانشیم غده، به‌ویژه در لوب‌های شکمی و قدامی بود. واحدهای ترشچی فعال و عملکردی غده پروستات، واحدهای آلئولولی و لوله‌ای می‌باشند. این واحدها به شدت تحت تأثیر مواد توکسیک واکنش نشان داده و متعاقباً فعالیت آن‌ها کاهش می‌یابد (۸).

کاهش فعالیت و واکنش در لوب‌های مختلف پروستات تا حدودی مشابه یکدیگر است؛ هرچند که تفاوت ساختار بافتی بین لوب‌های پروستات وجود دارد. کاهش آلئول‌های چین‌خورده، کاهش ترشحات در حفره داخلی واحدها، کاهش تراکم واحدهای ترشچی و نازک‌شدن دیواره واحدهای ترشچی، به‌خصوص آلئول‌ها از واکنش‌های مهم پارانشیم عملکردی لوب‌های پروستات تحت تأثیر مواد توکسیک و اکسیدان بیان شده است (۹، ۱۳، ۱۴). در مطالعه حاضر، نتایج تعداد سلول‌ها و ضخامت بافت پوششی تحت تأثیر دریافت آسپارتام (با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با سایر گروه‌های مطالعه، کاهش نشان دادند که در پارامتر تعداد سلول در لوب‌های شکمی و قدامی، این اختلاف معنی‌دار بود. گزارش شده است اثرات سوء آسپارتام در دوزهای بالا به مراتب ممکن است کمتر از اثرات سوء آن در دوز پایین باشد (۱۵)، که با نتایج تعداد سلول در لوب‌های شکمی و قدامی مطالعه حاضر همخوانی داشت. همچنین این اختلاف و تأثیر بیشتر آسپارتام در دوزهای پایین در مقایسه با دوزهای بالاتر بر روی برخی (نه همه) پارامترهای بافتی در سایر مطالعات انجام‌شده در مورد آسپارتام با دوزهای مختلف نیز به مراتب دیده شده (۴، ۱۵، ۱۶) و تا به حال توجیهی برای آن بیان نشده است که به نظر می‌رسد نیازمند ارزیابی و مطالعات بیشتری در این زمینه است.



## Archive of SID

غده پروستات به عنوان مهم ترین غده ضمیمه سیستم تناسلی نر، نقش به سزایی در فعالیت باروری با تولید ترشحات مایع منی و عملکرد بر روی تغذیه، انزال، بلوغ، تحرک و ظرفیت یابی اسپرم ایفا می کند (۱۷،۱۱). در واقع، باروری مردان به طور ذاتی بر محتوای مایع پروستات ترشح شده از بافت پوششی پروستات متکی است. باروری مردان مستلزم همکاری اندام های مختلف دستگاه ادراری - تناسلی نر است که هر یک وظیفه مختص به خود را به طور صحیح انجام می دهند (۱۷). در طول دهه های اخیر، نگرانی در مورد افزایش ناباروری انسان که ممکن است ریشه در مواجهه با مواد توکسیک داشته باشد افزایش یافته است. مطالعات نشان می دهند تغذیه، عامل بسیار مهم و تأثیرگذار بر روی فعالیت باروری جنس نر می باشد (۱۸،۸). نتایج مطالعه حاضر تحت تأثیر مصرف آسپاراتام بر روی غده پروستات می تواند ناشی از اثر متابولیت های آسپاراتام بعد از گوارش و جذب در بدن باشد. Alkafafy و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند سمیت ناشی از مصرف آسپاراتام عمدتاً به اجزاء حاصل از متابولیسم آن بعد از گوارش مربوط است. آسپاراتام توسط کیموتریپسین پانکراس در قسمت فوقانی روده کوچک به منظور تولید فنیل آلانین، آسپارتیک اسید و متانول، هیدرولیز می شود (۱۹). همچنین متانول در بافت ها توسط الکل دهیدروژناز به فرمالدئید که یک محصول بسیار واکنش پذیر است اکسید می شود. در مطالعات *in vitro* تأثیر فرمالدئید، متابولیت حاصل از متانول و مشتق شده از آسپاراتام و سمیت سلولی در تیموسیت های موش نشان داده شده است (۲۰)، که داخل انتروسیت ها متابولیزه نشده و بلافاصله وارد گردش خون سیاهرگی باب می شود، سپس در کبد به فرمالدئید اکسیده می گردد. اثرات سمی فرمالدئید در مطالعات مختلف بر روی سیستم تناسلی نر نشان داده شده است (۲۱،۲۲،۷). فنیل آلانین، متابولیت دیگر ناشی از گوارش آسپاراتام است. در مورد اثرات فنیل آلانین و آسپارتیک اسید، اطلاعات چندانی در دسترس نیست. هر چند گزارش شده است فنیل آلانین حاصل از متابولیت آسپاراتام باعث مختل کردن فرآیند تنظیم نوروترانسمیترها در سیستم عصبی مرکزی می شود (۳). در مطالعات بیان شده است آسپارتیک اسید در غلظت های بالا، به شکل سم موجب افزایش تحریک بیش از حد نوروها شده، همچنین به عنوان پیش ساز اسید آمینه گلوتامات، تحریک کننده اعصاب است

کده در نهایت، منجر به تحلیل رفتن و آپوپتوز آستروسیت ها و نوروها می شود (۲۳). به نظر می رسد اثرات توکسیک آسپاراتام احتمالاً نتیجه متانول و متعاقباً فرمالدئید حاصل از متابولیسم آن باشد. همچنین بیان شده است آسپاراتام و اجزای آن به طور بالقوه، طیف گسترده ای از فرآیندهای بدن؛ از جمله متابولیسم اسیدهای آمینه، ساختار و متابولیسم پروتئین، یک پارچگی نوکلئیک اسید، عملکرد نورونی و تعادل اندوکرینی را مختل می کنند (۳). در مطالعه حاضر تحت تأثیر دریافت آسپاراتام وابسته به دوز، سطح تستوسترون سرم در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی داری نشان داد. تکامل و فعالیت غده پروستات به آندروژن ها، به ویژه هورمون تستوسترون وابسته است. تستوسترون در بافت پروستات به کمک آنزیم ۵ آلفا - ردوکتاز به شکل فعال آن (دی هیدروتستوسترون) تبدیل می شود و از این طریق نقش خود را ایفا می کند (۹). نقش این هورمون در پروستات بالغ، ایجاد تعادل بین فعالیت تکثیری و مرگ سلولی است (۲۴). گزارش شده است فرمالدئید موجب افزایش اختلال در فعالیت، ساختار بافتی بیضه و کاهش چشمگیر سطح تستوسترون می شود (۲۵،۲۶). از طرفی نیز اثرات منفی متانول بر روی اختلال تولید و سنتز هورمون تستوسترون نشان داده شده است (۲۷)، که همسو با نتایج مطالعه حاضر می باشد؛ بنابراین، با توجه به این دلایل می توان گفت کاهش سطح تستوسترون سرم تحت تأثیر آسپاراتام در مطالعه حاضر احتمالاً به دلیل متانول و فرمالدئید ناشی از متابولیت های آن بوده که متعاقباً کاهش سطح تستوسترون موجب اختلال در ساختار بافتی و فعالیت لوب های غده پروستات شده است. مکانیسم دیگری که در مطالعه حاضر توانست بر روی اختلال در ساختار هیستوپاتولوژی لوب های پروستات دخیل باشد، ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو بود. گزارش شده است ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو، مکانیسم مؤثر آسپاراتام و اجزای آن بر روی بافت های بدن می باشد (۳). مطالعات در مورد تأثیر آسپاراتام و فرآورده های متابولیت آن بر روی بافت های بدن، به ویژه سیستم تناسلی به بندرت صورت گرفته است. در پژوهش های مختلف، ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو تحت تأثیر مواد توکسیک موجب کاهش معنی دار سطح تستوسترون سرم شده است (۲۸،۲۹)، که این یافته با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله بر خود لازم می‌دانیم از تمام کسانی که ما را در این مطالعه یاری نمودند، تقدیر و تشکر نماییم.

لذا می‌توان گفت در مطالعه حاضر احتمالاً آسپارتام در مدت ۹۰ روز از طریق ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو موجب اختلال در ساختار بافتی لوب‌های غده پروستات موش‌ها شده است.

## نتیجه‌گیری

در مجموع براساس نتایج این مطالعه، تجویز طولانی‌مدت آسپارتام (در دوزهای ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) می‌تواند اثرات مخرب بر روی ساختار هیستوپاتولوژی لوب‌های شکمی، قدامی و پشتی غده پروستات شامل: کاهش تعداد و ضخامت سلول‌های بافت پوششی، کاهش نسبت بافت پارانشیم به داربست و کاهش تستوسترون سرم در موش‌های سوری بالغ داشته باشد. با این حال، مطالعات بالینی بیشتری برای ارزیابی اثرات منفی آسپارتام در انسان مورد نیاز است. در نهایت، با توجه به نتایج مطالعه حاضر قابل‌ذکر است در مصرف نوشیدنی‌ها و خوراکی‌های حاوی شیرین‌کننده آسپارتام، احتیاط لازم صورت گیرد.

## References:

1. Ashok I, Sheeladevi R. Biochemical responses and mitochondrial mediated activation of apoptosis on long-term effect of aspartame in rat brain. *Redox Biol* 2014;2:820-31. PubMed
2. Abhilash M, Paul MS, Varghese MV, Nair RH. Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. *Food Chem Toxicol* 2011;49(6):1203-7. PubMed
3. Humphries P, Pretorius E, Naude H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(4):451-62. PubMed
4. Abbasi R, Tootian Z, Sheibani M, Fazelpour S, Limouei H. Histological and histometrical study of duodenum in mice after ingestion of Aspartame. *J Vet Res* 2016;71(2):205-10. [Full Text in Persian] Link
5. Hozayen WG, Soliman, HA, Abou Seif HS. Study of the chemopreventive effects of Zingiber officinale roots against aspartame induced testicular toxicity in rat model. *Rev Prog* 2014;4(5):360-7. Link
6. Simintzi I, Schulpis KH, Angelogianni P, Liapi C, Tsakiris S. The effect of aspartame on acetylcholinesterase activity in hippocampal homogenates of suckling rats. *Pharmacol Res* 2007;56(2):155-9. PubMed
7. Tootian Z, Limouei H, Sheibani MT, Fazelpour S, SalarAmoli J. Morphometrical and histometrical changes of kidney in immature mice exposed to aspartame. *J Vet Res* 2013;68(2):159-65. [Full Text in Persian] Link
8. Morovvati H, Moradi HR, Biabani M. Effect of hydroalcoholic extract of wheat sprout on histology and histometry structure of rat's prostate exposed to lead. *Iran South Med J* 2018;20(6):540-52. [Full Text in Persian] Link
9. Moradi HR, Erfani Majd N, Esmaeilzadeh S, Fatemi Tabatabaei SR. The histological and histometrical effects of Urtica dioica extract on rat's prostate hyperplasia. *Vet Res Forum* 2015;6(1):23-9. PubMed

10. Oliveira DS, Dzinic S, Bonfil AI, Saliganan AD, Sheng S, Bonfil RD. The mouse prostate: A basic anatomical and histological guideline. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(1):8-13. PubMed
11. Dintzis S, Treuting P. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas*. USA: Elsevier; 2011. p. 296-302. Link
12. Marks LS, Partin AW, Epstein JI, Tyler VE, Simon I, Macairan ML, et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;163(5):1451-6. PubMed
13. Abdel-Hafez SMN, Rifaai RA, Abdelzaher WY. Possible protective effect of royal jelly against cyclophosphamide induced prostatic damage in male albino rats; a biochemical, histological and immuno-histo-chemical study. *Biomed Pharmacother* 2017;90:15-23. PubMed
14. Martin JJ, Martin R, Codesal J, Fraile B, Paniagua R, Santamaria L. Cadmium chloride-induced dysplastic changes in the ventral rat prostate: An immunohistochemical and quantitative study. *Prostate* 2001;46(1):11-20. PubMed
15. Tilson HA, Hong JS, Sobotka TJ. High doses of aspartame have no effects on sensorimotor function or learning and memory in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13(1):27-35. PubMed
16. Gombos K, Varjas T, Orsos Z, Polyak E, Peredi J, Varga Z, et al. The effect of aspartame administration on oncogene and suppressor gene expressions. *In vivo* 2007;21(1):89-92. PubMed
17. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol* 2016;13(7):379-86. PubMed
18. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an essential element for male fertility: A review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *J Reprod Infertil* 2018;19(2):69-81. PubMed
19. Alkafafy Mel-S, Ibrahim ZS, Ahmed MM, El-Shazly SA. Impact of aspartame and saccharin on the rat liver: Biochemical, molecular, and histological approach. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015;28(2):247-55. PubMed
20. Nakao H, Umebayashi C, Nakata M, Nishizaki Y, Noda K, Okano Y, et al. Formaldehyde-induced shrinkage of rat thymocytes. *J Pharmacol Sci* 2003;91(1):83-6. PubMed
21. Inci M, Zararsız I, Davarcı M, Gorur S. Toxic effects of formaldehyde on the urinary system. *Turk J Urol* 2013;39(1):48-52. PubMed
22. Majumder PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995;39(1):80-2. PubMed
23. Rycerz K, Jaworska-Adamu JE. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. *Folia Neuropathol* 2013;51(1):10-7. PubMed
24. Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR, Zirkin BR. Androgen action in prostate function and disease. *Am J Clin Exp Urol* 2018;6(2):62-77. PubMed
25. Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughan CP, Zhang L. Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: A systematic review. *Mutat Res* 2011;728(3):118-38. PubMed
26. Kose E, Sarsilmaz M, Tas U, Kavaklı A, Turk G, Ozlem Dabak D, et al. Rose oil inhalation protects against formaldehyde-induced testicular damage in rats. *Andrologia* 2012;44:342-8. PubMed
27. Cooper RL, Mole ML, Rehnberg GL, Goldman JM, McElroy WK, Hein J, et al. Effect of inhaled methanol on pituitary and testicular hormones in chamber acclimated and non-acclimated rats. *Toxicology* 1992;71(1-2):69-81. PubMed
28. Dorostghoal M, Seyyednejad SM, Jabari A. Protective effects of *Fumaria parviflora* L. on lead-induced testicular toxicity in male rats. *Andrologia* 2014;46(4):437-46. PubMed
29. Morovvati H, Moradi HR, Adibmoradi M, Sheybani MT, Salar AJ. Wheat sprout effects on histological and histometrical structure and sperm parameters in testis of rat exposed to lead. *J Vet Res* 2017;72(1):87-101. [Full Text in Persian] Link