مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۹، شماره۱ (پیاپی ۲۵) ، پائیز ۱۳۸۶

بررسی اثر دیازینون بر روی فرآیند اسپرماتوژنزیس درموش سفید کوچک

اسماعیل فتاحی[*۱](Ph.D)، سید غلامعلی جورسرایی[۲](Ph.D)، کاظم پریور[۳](Ph.D)، علی اکبر مقدم نیا [۴](Ph.D)

۱ - دانشگاه آزاد اسلامي آيت /... آملي، گروه زيست شناسي

۲- دانشگاه علوم پزشكي بابل، گروه آناتومي و جنين شناسي

۳- دانشگاه آزاد اسلامي واحد علوم و تحقيقات تران، گروه زيست شناسي جانوري

۴- دانشگاه علوم پزشكي بابل- گروه فيزيولوژي و فارماكولوژي

چکیده

سابقه وهدف: دیازینون یکی از سموم ارگانوفسفره است که برای کنترل آفات کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این سم فعالیت آنزیم استیل‌کولین‌استراز را مهار کرده و احتمالاً باعث آسیب سلول‌های جنسی و دستگاه تولید مثلی می‌گردد. با توجه به مصرف فراوان این سم در مزارع برنج و باغ مرکبات به ویژه در مناطق شمال کشور و ضرر احتمالی آن‌ها، در صدد برآمدیم تا تاثیر دیازینون را بر روی روند اسپرماتوژنزیس در موش آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش: موش‌های نر بالغ به سه گروه آزمایشی، شم و شاهد تقسیم شدند. گروه آزمایشی، دیازینون را با دوز ۳۰ mg/kgبه صورت داخل صفاقی و به مدت یک ماه (۵ روز متوالی و دو روز استراحت در هفته) دریافت کردند، به گروه شم آب مقطر تزریق شد وگروه شاهد هیچگونه تزریقی نداشتند. حیوانات ۷ روز بعد از آخرین تزریق کشته شده و با خارج کردن بیضه، برش‌های بافتی از آن‌ها تهیه گردید و سلول‌های ژرمینال، رده‌های اسپرماتوگونی و لایدیگ بعد از رنگ آمیزی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین با استفاده از ترازوی حساس و ریز سنج، وزن و قطر بیضه اندازه گیری شد.

یافته‌ها: پس از تزریق طولانی مدت دیازینون، تعداد سلول‌های ژرمینال، اسپرماتوگونی‌ها، سلول‌های لایدیگ، تعداد عروق خونی، قطر لوله‌های اسپرم ساز و قطر بیضه نسبت به گروه شاهد و شم کاهش معنی‌داری پیدا کرده است.

نتیجه‌گیری: مقایسه گروه‌های آزمایشی و شاهد نشان می‌دهد که دیازینون به عنوان یک فاکتور محیطی می‌تواند بر روی بافت بیضه اثر منفی داشته باشد. کاهش تعداد سلول‌های ژرمینال که برای تولید اسپرم ضروری هستند می‌تواند احتمال ناباروری را افزایش دهد. این مطالعه توجه بیش‌تر به مدیریت صحیح در استفاده از این گونه سموم را پیشنهاد می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: دیازینون، اسپرماتوژنزیس، سلول‌های لایدیگ، لوله‌های اسپرم ساز، موش کوچک

مقدمه

دیازینون یک ترکیب آلي فسفردار غیر سیستمیک است. این سم در مزارع کشاورزي و باغات به صورت گسترده براي از بین بردن کرم سافه‌خوار و آفات درختان مورد استفاده قرار

*نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۱۳۲۵۵۲۱۱ نمابر: ۲۲۲۹۹۳۶- ۰۱۱۱

Email: esmail_fattahy@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۸/٤ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۲۴

Archive of SID

www.SID.ir

مي‌گيرد. اين احتمال وجود دارد كه ديازينون در انواع جانوران ايجاد سميت كرده و طيف وسيعي از اثر بيوشيميايي خـود را در دوزهاي غير كشنده بر جاي گذارد. كاهش وزن در اندام‌هـاي جنسي، كاهش حركت، افزايش ناهنجاري و مرگ اسپرم نيز از اثرات منفي آن بوده [۱] و ممكن است باعث صـدمات سـلولي، ژنتيكي و محيطي گردد [۲]. شدت اثرتخريبي ناشي از تماس بـا ديازينون، به ميزان دوز، نحوه تماس، چگونگي جذب، متابوليت، تجمع و پايداري آن در بـدن بـستگي دارد و عمـدتاً از طريـق پوست، چشم، تنفس و بلع وارد بدن مي‌شود [۳] ممكـن اسـت آسيب‌هايي را بر جاي بگذارد كه عموماً كشاورزان، بـاغ داران و ساكنان مجاور آن‌ها درگير هستند. سردرد، ـوع، مـشكلات گوارشي، عوارض پوستي، مشكلات كبـدي و كليـوي و حـتي تشنج و مرگ از جمله مواردي است كه گزارش شده است [۴]. مكانيسم اصلي ارگانو فسفره‌ها به ويژه ديازينون، مهـار آنـزيم استيل‌كولين استراز مي‌باشد كه به جهت نقش اين آنزيم در رشد و نمو سيستم عصبي، مي‌تواند بـر روي اعـصاب مركـزي و يـا محيطي جنين، اثر تخريبي داشته باشـد [۵،۶]. مهـار ايـن آنـزيم معمولاً از يک تا سه ساعت بعد از تزريق داخل صفاقي شروع شده و احتمال دارد تا ۲۴ ساعت باقي بماند. گرچـه مكانيـسم تاثير ديازينون بـه خـوبي مـشخص نيـست [۷]، ولي سـاختار كروماتين اسپرم را از طريق فسفوريلاسيون پروتامين‌هاي هسته آن تغيير داده و بر روي بقـا، حركـت و مورفولـوژي اسـپرم، مخصوصاً در مراحل ايي بلوغ آن، مي‌تواند اثر منفـي داشـته باشد [۸]. بر روي تخمدان نيز موثر واقع شده و باعث نكروزه شدن آن مي‌گردد. همچنين فوليكـول‌هـا را آسـيب رسـانده و اووسيت‌ها نيز در مراحل بلوغ خود دچار مشكل مي‌شوند [۹] و با كاهش سـطح اسـترادیول در خـون، احتمـال آسـيب بـه اووسيت‌ها افزايش پيدا مي‌كند [۱۰]. ديازينون از طريق سست كردن بافت همبند و عضلات صاف اطراف لوله‌هاي اسپرم ساز، قطر آن را تغيير مي‌دهد. همچنين قطر سلول‌هاي ژرمينال تغيير يافته و ممكن است اندازه اين سلول‌ها، از حد طبيعي كوچک‌تر شوند [۹]. بعضي از محققين، افزايش پراكـسيداسيون ليپيـدها و توليد راديكال‌هاي آزاد حاصل از متابوليسم سموم ارگانوفسفره را به عنوان مكانيسم اصـلي در تخريـب سـلول و بافـت‌هـاي مختلف بدن پيشنهاد مي‌كنند [۱۱،۱۲]. چون ارگـانو فـسفره‌هـا عوامل آلكيله كننده هستند [۱۳]. لذا بعضي از مطالعات حـاكي از آن است كه عامل‌هاي آلكيله كننـده روي اسـپرماتوژنزيس اثر گذاشته و ساختار كروماتين اسپرم را از طريق باند شدن بـا پروتامين و DNA تغيير داده و ايتـا باعـث دژنـره شـدن آن مي‌شوند [۱۴]. عـده‌اي از محققـين، تركيبـات ارگانوفـسفره را درحالـت in-vivo و يـا in-vitro، بـه عنـوان يـک موتـاژن مي‌شناسند [۱۵] و معتقدند كه ديازينون موجـب كـاهش وزن اندام‌هاي جنسي، بقا و حركت اسپرم و افزايش ناهنجاري‌هاي مورفولوژيكي در اسپرم مي‌شود [۱۶]. همچنين كـاهش سـطح تستوسترون پلاسما و كاهش ميزان بـاروري از جملـه مـواردي است كه در بعضي از مطالعات به آ ا اشاره شـده اسـت [۱۷]. حتي كشاورزاني كـه در معـرض ديـازينون قـرار مـي‌گيرنـد، آنوپلوئيدي كروموزومي در آ ا افزايش يافته [۱۸] و مي‌تواند يک عامل تغيير دهنده ساختار كروموزوم باشد [۱۹]. بايـد در نظر داشت كه گرچه اين سم مي‌توانـد بـه عنـوان يـک عامـل ژنوتوكسيک مطرح باشد ولي تا رسيدن به يـک نتيجـه قطعـي مطالعـات بـيش‌تـري را مـي‌طلبـد [۲۰]. ديـازينون بـر روي پارامترهاي اسپرم انسان در حالت in-vitro نيز باعث كـاهش حركت اسپرم مي‌شود [۲۱]. بعضي از مطالعات حاكي از تـأثير آن بر روي سلول‌هـاي جنـسي نـر و افـزايش ناهنجـاري در ساختار اسپرم كساني است كه در معرض اينگونـه سـموم قـرار مي‌گيرند [۳]. در مقابل كساني هم هستند كه حتي دوز ۴۵ mg را كارسينوژن نمي‌دانند [۲۲] و معتقدند كه ديازينون به تنـهايي نمي‌تواند تغيير خاصي در بافت‌هاي بدن ايجاد كند [۲۳] و تاثير آن بر روي ساختار بيضه بسيار ناچيز است [۲۴]. با توجه بـه گزارشات مختلف در خصوص اثرات اين سم، و اينكه اثر آن بر روي بافـت بيـضه و رونـد اسـپرماتوژنزيس در حيوانـات آزمايشگاهي به صورت In vivo، جاي بحث و بررسي زيادي وجود دارد، لذا درصدد بر آمديم تا در اين مطالعه، تـاثير آن را بـر روي بافـت بيـضه و فرآينـد اسـپرماتوژنزيس در مـوش آزمايشگاهي از نژاد Balb/C، مورد بررسي قرار دهيم.

Archive of SID

www.SID.ir

مواد و روش‌ها

اين مطالعه بصورت تجربي- آزمايشگاهي انجام پذيرفت.

۳۶ سر موش نر بالغ نژاد Balb/C با وزن متوسط ۲۵تا۳۰ گرم و سن متوسط ۱۰ تا ۱۲ هفته، از انستيتو پاستور ران يه شده و بطور تصادفي به ۳ گروه آزمايشي، شاهد و شم تقسيم گرديدند. موش‌ها در قفس‌هاي استاندارد در شرايط۳±۲۲ درجه سانتيگراد نگهداري و مراقبت شدند. همگي تحت شرايط ۱۲ ساعت روشنايي و ۱۲ ساعت تاريكي قرار داشتند.

تهيه محلول ديازينون: با اضافه كردن ۰/۲ ميلي‌ليتر سم ديازينون به ۱۰ ميلي‌ليتر آب مقطر، امولسيون آن يه گرديد و بعد از تعيين LD50، دوز تزريقي برابر ۳۰ mg/kg تعيين شد.

تزريق ديازينون:گروه آزمايشي به مدت يک ماه (پنج روز متوالي در طول يک هفته و دو روز استراحت) به ميزان ۳۰mg/kg ديازينون (يه شده از شركت شيمي كشاورز) بصورت داخل صفاقي دريافت كردند. به گروه شم تنها آب مقطر تزريق شد و گروه شاهد نيز هيچگونه تزريقي نداشتند. بعد از سپري شدن دوره تزريق، موش‌ها به مدت يک هفته در شرايط اپتيموم قرار گرفتند، سپس نمونه برداري، انجام پذيرفت.

تهيه نمونه بافت: براي ارزيابي نمونه‌ها، بعد از كشتن موش‌ها، بيضه‌ها خارج شده و در داخل فرمالين ۱۰% قرار گرفتند. با سپري شدن زمان فيكساسيون، قسمت مياني بيضه انتخاب شده و براي پروسسينگ آماده گرديد. پس از انجام مراحل يه بافت و يه قالب‌هاي پارافيني، با استفاده از ميكروتوم، برش‌هايي به ضخامت پنج ميكرون به صورت سريال يه گرديد و با هماتوكسيلين و ائوزين رنگ آميزي شدند.

اندازه‌گيری و شمارش: براي شمارش رده‌هاي مختلف سلول‌هاي اسپرماتوژنيک، لايديگ، سرتولي و عروق خوني در واحد سطح و همچنين براي اندازه‌گيري قطر لوله‌هاي اسپرم‌ساز، برش‌هاي بافتي با استفاده از صفحه چشمي مدرج (eye piece) كه بر روي عدسي چشمي ميكروسكوپ نوري سوار مي‌گردد، مورد ارزيابي قرار گرفتند. براي شمارش، تعداد سلول‌هايي كه در داخل صفحه مدرج قرار مي‌گرفت، در چند ناحيه از يک برش و به صورت سريالي محاسبه شدند. همچنين براي اندازه‌گيري قطر لوله‌هاي اسپرم ساز از صفحه مدرج خط كش‌دار استفاده گرديد. براي بررسي قطر بيضه‌ها از وسيله ريز سنج جهت اندازه‌گيري آن استفاده شد. همچنين با استفاده از ترازوي حساس وزن بيضه‌ها مشخص گرديد.

سپس داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۳ و با استفاده از تست‌هايTukey's HSD, One way ANOVA تجزيه و تحليل شدند.

نتايج

سلول‌های ژرمينال و اسپرماتوسيت‌ها: با شمارش سلول‌هاي ژرمينال و اسپرماتوسيت‌ها در واحد سطح، ميانگين تعداد سلول‌هاي ژرمينال و اسپرماتوسيت‌ها به ترتيب در گروه آزمايشي برابر ۶±۰/۲۶ و ۳۵/۰۲±۰/۸ به دست آمد. شمارش سلول‌هاي ژرمينال در گروه شاهد، ۹/۰۷±۰/۳۴ و اسپرماتوسيت‌ها در اين گروه برابر ۳۸/۵۰±۱/۱ محاسبه گرديد. در گروه شم نيز ميانگين اين سلول‌ها به ترتيب برابر ۱۱/۲۶±۰/۳۴۷ و ۳۸/۰۱±۱/۲۵ به دست آمد. گروه آزمايشي نسبت به دو گروه شم و شاهد، داراي كاهش معني‌داري بود (p<۰/۰۰۱)، ولي اين تفاوت بين دو گروه شم و شاهد معني‌دار نبود (جدول ۱).

اسپرماتيد گرد و سلول‌های لايديگ: نتايج بررسي ميكروسكوپي بافت بيضه، نشان دهنده كاهش معني‌داري بين تعداد اسپرماتيد گرد در گروه آزمايشي ديازينون و مقايسه آن با گروه شاهد و شم مي‌باشد. در بررسي‌هاي به عمل آمده از مقاطع بافتي بيضه در گروه آزمايشي ديازينون نشان مي‌دهد كه تعداد سلول‌هاي لايديگ با ميانگين ۶/۲۹±۰/۳۶ در مقايسه با دو گروه شاهد و شم بترتيب با ميانگين ۱۱/۳۷±۰/۷۶ و ۱۱/۳۲±۰/۳۰، كاهش معني‌داري پيدا كرده است (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

وزن نسبی و قطر بيضه : با اندازه‌گيري قطر بيضه مشخص گرديد كه اندازه آن در گروه آزمايشي ديازينون با ميانگين

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱. بررسی میانگین رده‌هاي مختلف سلول‌هاي اسپرماتوژنیک و سلول‌هاي لایدیگ در موش‌هاي آزمایشگاهي، ۷ روز بعد از تزریق دوز مکرر (X±SE)

پارامترها / گروه‌ها	سلول ژرمینال	اسپرماتوسیت‌ها	اسپرماتید گرد	سلو ل‌هاي لایدیگ
شاهد	۹/۰۷±۰/۳۴	۳۸/۵۰±۱/۱۰	۱۲/۰۴±۰/۲۵	۱۱/۳۷±۰/۷۶
شم	۸/۸۲±۰/۳۹	۳۸/۰۱±۱/۲۵	۱۱/۹۱±۰/۱۹	۱۱/۳۲±۰/۳۰
دیازینون	۶±۰/۲۶*	۳۵/۰۲ ±۰/۸۰*	۹/۳۸±۰/۴۱*	۶/۲۹±۰/۳۶*

* = (p<۰/۰۰۱)

جدول ۲. بررسی میانگین قطر لوله اسپرم‌ساز، وزن نسبي، قطربیضه و تعدادعروق خوني در موش‌هاي آزمایشگاهي، ۷ روز بعد از تزریق دوزمکرر (X±SE)

پارامترها / گروه‌ها	قطر لوله اسپرم ساز	وزن نسبي بیضه	قطر بیضه	تعداد عروق خوني
شاهد	۷۲/۲۵±۱/۶۶	۸/۲۲±۰/۵۰	۷/۰۱±۰/۴۸	۱/۱±۰/۱۱
شم	۷۱/۹۳±۱/۶۱	۸/۳±۰/۲۲	۶/۹±۰/۵۱	۱/۱۰±۰/۱۲
دیازینون	۶۵/۱۸±۱/۳۶*	۸/۲۳±۰/۲۵	۶/۴۴±۰/۱۸*	۰/۷۰۷±۰/۰۶*

* = (p<۰/۰۰۱)

۶/۴۴±۰/۱۸، در مقایسه با گروه‌هاي شاهد و شم به ترتیب با میانگین ۷/۰۱±۰/۴۸ و ۶/۹±۰/۵۱، کاهش پیدا کرده است که این اختلاف از نظر آماري معني‌دار بود (p<۰/۰۰۱). این داده‌ها در اندازه‌گیري وزن نسبي بیضه، در گروه آزمایشي با میانگین ۸/۲۳±۰/۲۵، نسبت به دو گروه شاهد و شم به ترتیب با میانگین۸/۲۲±۰/۵۰ و۸/۳±۰/۲۲ اختلاف معني‌داري از خود نشان نداد (p<۰/۰۷) (جدول۲).

قطر لو له های اسپرم ساز: با اندازه‌گیري قطر لوله‌هاي اسپرم ساز، میانگین آن به ترتیب در گروه آزمایشي ۶۵/۱۸±۱/۳۶ ، در گروه شاهد برابر ۷۲/۲۵±۱/۶۶و در گروه شم نیز ۷۱/۹۳±۱/۶۱به دست آمد. گروه آزمایشي نسبت به دو گروه شم و شاهد، کاهش معني‌داري از خود نشان داد (p<۰/۰۰۱) (جدول ۲).

عروق خونی: هم‌چنین تعداد عروق خوني در واحد سطح نیزدر گروه آزمایشي با میانگین ۰/۷۰۷±۰/۰۶ نسبت به دو گروه شاهد وشم به ترتیب با میانگین ۱/۱±۰/۱۱ و ۱/۱۰±۰/۱۲، کاهش معني‌داري یافت (p<۰/۰۰۱) (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

بررسي ما نشان داد که سم دیازینون، باعث کاهش تعداد سلول‌هاي اسپرماتوگوني، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، سلول‌هاي لایدیگ، تعداد عروق خوني و قطر بیضه شده است. مسلماً متعاقب کاهش رده‌هاي سلولي، تولید اسپرم نیز تحت تاثیر قرار گرفته و کاهش خواهد یافت. بسیاري از ترکیبات شیمیایي [۲۵]، گازها، [۲۶] و مواد آلاینده مثل سرب [۲۷] و یا عناصر دیگري که در محیط وجود دارند [۲۸]، بر روي تولید مثل اثر گذاشته و گاهي اوقات باعث آسیب‌هاي جبران ناپذیري مي‌شوند. دراین میان دیازینون به عنوان یکي از سموم ارگانوفسفره که علیه آفات در مزارع برنج و باغات مورد استفاده قرار مي‌گیرد از این قاعده جدا نیست [۲۹]. دیازینون به سرعت در محیط و همچنین در داخل بدن تجزیه شده و اثرش بیش‌تر مربوط به متابولیت‌هاي آن در کبد است [۱]. گزارشاتي در خصوص عوارض آن برروي دستگاه گوارش، تنفس و تولید مثل، وجود دارد [۳۰]. ارگانوفسفره‌ها چون بر روي دستگاه تناسلي بدن انسان و حیوانات عوارضي باقي مي‌گذارند، احتمالاً با تغییر در فعالیت آنزیم‌هاي آنتي‌اکسیداني و ایجاد رادیکال آزاد و اکسیژن‌هاي واکنش‌پذیر، موجب القاي مرگ سلولي مي‌شوند [۱۱،۳۱]. لذا ممکن است سم دیازینون

Archive of SID

www.SID.ir

مستقيماً بر روي بافت‌ها و سلول‌هاي جنسي اثر گذاشته و سبب آسيب در ساختار بيضه و رده‌هاي مختلف سلولي و فرآيند اسپرماتوژنزيس و اختلالات هورموني شود و يا اينكه با فسفريلاسيون جايگاه فعال آنزيم كولين‌استراز، اثر آن را غير فعال ساخته و با پراكسيداسيون ليپيدها، دستگاه توليد مثلي را آسيب برساند [۳۲]. حال با توجه به كاهش تعداد رده‌هاي مختلف سلولي در فرآيند اسپرماتوژنزيس، كه در مطالعه ما به آن دست يافتيم، نشان‌گر تخريب بافت بيضه است. گرچه اينگونه آسيب‌ها بصورت كوتاه مدت رخ نخواهد داد ولي كاهش رده‌هاي سلولي اين مسئله را تائيد مي‌كند كه سمومي مثل ديازينون در دراز مدت اثر نامطلوبي بر روي ساختار و فرآيند اسپرماتوژنزيس باقي مي‌گذارند. مطالعه ما تا حدودي بيان‌گر كاهش رده‌هاي مختلف سلولي است. در اين ميان، سلول‌هاي لايديگ نيز تحت تاثير قرار خواهند گرفت. كم شدن تعداد سلول‌هاي لايديگ باعث كاهش هورمون تستوسترون مي‌شود. با توجه به نقش اين هورمون براي بقا و حيات سلول‌هاي اسپرماتوژنيک، آسيب و تخريب رده‌هاي سلول‌هاي اسپرم‌ساز را مي‌توان انتظار داشت. همچنين دوز بالاي ديازينون، باعث تاخير در چرخه سلولي شده و تقسيم ميتوزي را كاهش مي‌دهد [۳۳] و در دراز مدت، وزن اندام‌هاي جنسي مانند پروستات، كيسه مني و بيضه نيز كاهش پيدا مي‌كنند [۲]. بعضي از ارگانوفسفره‌ها مثل كينولفوس مستقيماً بر روي بافت بيضه اثر گذاشته و باعث كاهش تستوسترون مي‌شوند [۳٤]. چون روند دفع متابوليت‌هاي ارگانوفسفره بيش‌تر از طريق ادرار است، لذا قبل از اينكه از بدن دفع شوند، بر روي ارگان‌هاي مختلف مخصوصاً سيستم تناسلي، اثر مي‌گذارند. گرچه بعضي از ارگانوفسفره‌ها مثل متيل پاراتيون، تاثير خاصي بر روي سلول‌هاي جنسي ندارند [۳۵]. ولي با توجه به توانايي اينگونه سموم در اتصال به ماكرومولكول‌هاي سلول [۱۲]، مي‌توان چنين استنباط كرد كه يكي از علل كاهش تعداد سلول‌هاي بيضه ناشي از اين گونه واكنش‌ها باشد. دوزهاي غير كشنده بعضي از ارگانوفسفره‌ها باعث تغييردر سيستم توليد مثل [۱۸]، كاهش تركيبات پروتئيني و تغيير در ساختار كروماتين سلول‌ها شده و ايتاً باعث ناهنجاري در اسپرم خواهند شد [۷، ۸]. به نظر مي‌رسد كه اين گونه تركيبات، مرگ سلولي را افزايش دهند، چون كاهش رده‌هاي سلولي كه در مطالعه ما نيز اتفاق افتاده است، تنها توجيه آن، حذف و دژنره شدن سلول‌ها است. هر چند كاهش تعداد سلول‌هاي بيضه، باعث توقف توليد اسپرم نمي‌شود، ولي مي‌تواند در دراز مدت فرد را به سمت ناباروري سوق دهد. نتايج بعضي از مطالعات بيان‌گر آن است كه ديازينون در متابوليسم ليپيد، پروتئين و اسيدهاي نوكلئيک نيز اثر گذاشته [۳٦] و باقيمانده متابوليت‌هاي آن در بدن ممكن است بر روي اندام‌هاي جنسي تاثير منفي بگذارد و باعث ناهنجاري در ساختار اسپرم شوند [۲]. يا اينكه قطر سلول‌هاي ژرمينال را كاهش داده و روند توليد اسپرم‌ها را به تاخير بياندازند، گاهي اوقات نيز باعث افزايش و بعضاً سبب كاهش قطر مجاري اسپرم‌ساز شوند [۹]. در مطالعه ما قطر لوله‌هاي اسپرم‌ساز كاهش يافت كه مي‌تواند ناشي از كاهش رده‌هاي سلولي آن باشد. البته اين‌گونه عوارض اختصاص به جنس نر ندارد، بلكه در جنس ماده نيز قطر تخمدان را كاهش داده [۳۷] و با ايجاد بافت‌هاي نكروزه، ميزان فوليكول‌هاي آترتيک را زياد مي‌كنند و با كاهش استرادیول، اووسيت‌هاي بالغ را تخريب مي‌سازند [۱٤]. همچنين اين‌گونه سموم سبب تغييرات مورفولوژيكي و هيستوشيميايي و هيپرتروفي در تخمدان و آدرنال و كاهش وزن بيضه و لوله‌هاي اسپرم‌ساز و شكست كروموزوم مي‌شوند [۳۸]. بعضي از مطالعات دوز پايين و عدم تكرار آن را چندان خطر آفرين ندانسته و عوارض آنرا بيش‌تر، در دوز بالا در مدت زمان طولاني مي‌دانند [۳۹]. به نظر مي‌رسد اثر سوء سموم با توجه به شرايط جسمي و محيطي، تفاوت داشته باشد. بافت بيضه نيز از اين قاعده مستثني نخواهد بود و لاجرم با عبور سم ديازينون از سد خوني بيضه، برروي روند اسپرماتوژنزيس اثر مي‌گذارد. بديهي است كه تاثير اينگونه سموم بر روي بافت بيضه متوجه سلول‌هاي ژرمينال، اسپرماتوگونيا، اسپرماتيد و سلول‌هاي

Archive of SID

www.SID.ir

ضميمه مثل لايديگ و عروق خوني نيزخواهد بود. لذا مشاهده مي گردد كه تحقيقات زيادي به صورت in-vivo و in-vitro انجام گرديده تا چگونگي تاثير آن‌ها را بر روي پارامترهاي اسپرم مثل تعداد، حركت و روند اسپرماتوژنزيس مشخص نمايد [٤٠]. گرچه همه محققين به يک نتيجه واحد دست نيافته‌اند، اما بيش تر آن‌ها اتفاق نظر دارند كه سموم ياد شده بر روي پارامترهاي اسپرم و روند اسپرماتوژنزيس تاثير مي‌گذارند و افرادي كه از نظر باروري در يک خط مرزي قرار دارند، خطر بيش‌تري متوجه آن‌ها خواهد بود. عده‌اي هم از ديازينون به عنوان ويران‌گر بافت نام مي برند، چون باعث فسفريلاسيون پروتئين‌ها و تخريب كروماتين اسپرم‌ها مي‌شود [٤١]. در مطالعه ما نيز كاهش معني‌داري كه در تعداد سلول‌هاي ژرمينال، در گروه آزمايش ديده شد، چنين به نظر مي‌رسد كه اگرچه كاهش تعداد اين سلول‌ها در آن حدي نيست كه اسپرم مورد نياز حيوان ساخته نشود، ولي سوق يافتن به سمتي كه كاهش سلول‌هاي ژرمينال و متعاقباً كاهش رده‌هاي بعدي سلول‌ها مثل اسپرماتوسيت‌هاي اوليه و ثانويه را به دنبال دارد، اينا باعث كاهش در تعداد اسپرم مي‌گردد. اين كاهش زماني بيش‌تر خود را نشان مي‌دهد كه حسب استاندارد جهاني WHO ممكن است تعداد واقعي اسپرم و يا تعداد و حركت آن از حداقل قابل قبول خود بر خوردار نباشد. لذا مي‌توان كاهش سلول‌هاي ژرمينال را قدمي رو به جلو براي ايجاد ناباروري ثانويه دانست. نتايج حاصل از بررسي محققين در سال‌هاي اخير، تا حدودي دريچه‌هاي مطمئن‌تري را بر روي مكانيسم آسيب سلولي باز كرد. آ ا ثابت نمودند كه مكانيسم اصلي تخريب بافت‌ها، ناشي از افزايش پراكسيداسيون ليپيدها و توليد راديكال آزاد حاصل از اين سموم [١١،١٢] و بسياري از عوامل ديگري است كه ناشناخته باقي مانده‌اند [١١،٤٢]. اين پژوهش با توجه به نتايج بدست آمده، پيشنهاد مي‌كند تا مديريتي صحيح در استفاده ينه از اين گونه سموم صورت پذيرد و راه‌كارهايي كم خطر و مطمئن‌تر جايگزين آن شود.

تشكر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشي دانشگاه آزاد اسلامي واحد آيتا... آملي و همچنين ازهمكاران بخش آناتومي و جنين شناسي دانشگاه علوم پزشكي بابل آقايان: جعفري، صباغ موسوي، منصف و جناب آقاي دكتر سرابي و پرسنل محترم مركز ناباروري حضرت فاطمه زهرا(س) خانم‌ها: حيدري، فصيحيان، هاشمي و قاسمي تقدير و تشكر مي‌شود.

منابع

[1] Larkin DJ, and Tjeerdema RS. Fate and effects of diazinon. Rev Environ Contam Toxicol. 2000; 166: 49-82.

[2] Abdel-Aziz MI, Sahlab AM, and Abdel-Khalik M. Influence of diazinon and deltamethrin on reproductive organs and fertility of male rats. Dtsch Tierarztl. Wochenschr 1994; 101 (6):230-232.

[3] Jeyaratnam J, Lun KC, and Phoon WO. Survey of acute pesticide poisoning among agricultural workers in four Asian countries. Bull World Health Organ. 1987; 65(4):521-527.

[4] Vittozzi L, Fabrizi L, Di Consiglio E, and Testai E. Mechanistic aspects of organophosphorothionate toxicity in fish and humans. Environ Int 2001; 26(3):125-129.

[5] Axelrad JC, Howard CV, and McLean WG. Interactions between pesticides and components of pesticide formulations in an in vitro neurotoxicity test. Toxicology 2002; 1:173(3):259-268.

[6] Brent, Wallase, Brakhout, Critical toxicology, Mosby, Philips, 2005. Elsewier, pp271-280.

[7] Pina-Guzman B, Solis-Heredia MJ, and Quintanilla-Vega B. Diazinon alters sperm chromatin structure in mice by phosphorylating nuclear protamines. Toxicology and Applied pharmacology 2005; 202:189-198.

[8] Sanchez-pena LC, Reyes BE, Lopez-Carrillo L, REcio R, and Moran-Martinez J. Changes on sperm chromatin structure in organophosporus agriculture works. Toxicol Appl Phamcol 2004; 196:108-113.

[9] Dutta HM, and Meijer HJ.Sublethal effects of diazinon on the structure of the testis of bluegill, Lepomis macrochirus: a microscopic analysis. Enviromental pollution 2003125; 355-360.

[10] Maxwell LB, and Dutta HM. Diazinon-induced endocrine disruption in bluegill sunfish, Lepomis macrochirus. Ecotoxicol Environ Saf 2005;60(1): 21-27.

[11] Altuntas I ,Kilinc I, Orhan H, Demirel R, Koylu H, and Delibas N. The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in erythrocytes in vitro. Hum Exp Toxicol 2004; 23(1): 9-13.

[12] Contreras HR, and Bustos-obregon E. Morphological alterations in mouse testis by single does of malation.J ExpZool 1999; 284: 355-359.

[13] Evenson DP, Higgins PH, Grueneerg D, and Ballachey B. Flow cytometric analysis of mouse sprmatogenic function following exposure to ethyl- nitrosoure. Cytometry 1985; 6: 238-253.

[14] Evenson, D.P, and Jost, L. Sperm chromatin structure assay for fertility assessment. Methods cell Sci 2000; 22: 169-189.

[15] Hatjian BA, Mutch E, Williams FM, Blain PG, and Edwards JW. Cytogenetic response without changes in peripheral cholinesterase enzymes following exposure to a sheep dip containing diazinon in vivo and in vitro. Mutat Res 2000; 427, 85-92.

[16] El-Aziz, M.I., Sahlab, A. M., and El-Khalik, M. Ifluence of diazinon and deltamethrin on reproductive organs and fertility of male rats. Dtsch. Tieraerztl Wochenschr 1994; 101, 230-232.

[17] Recio R, Robins WA,Ocmpo-Gomez G , and Borja-AburtoV. Organophos-phorus pesticide exposure increases the frequeny of sperm sex null aneuploidy. Environ Health Prspect 2001; 109:1237-1240.

[18] Recio R, Robins WA,Ocmpo-Gomez G , and Borja-AburtoV. Organophos-phorus pesticide exposure increases the

Archive of SID
www.SID.ir

frequeny of sperm sex null aneuploidy. Environ Health Prspect 2001; 109:1237-1240.

[19] Codrington AM, Hales BF, Robaire B. Exposure of male rats to cyclophosphamide alters the chromatin structure and basic proteome in spermatozoa. Hum Reprod. 2007 May; 22(5): 1431-1442. Epub 2007 Feb 15.

[20] Piña-Guzmán B, Solís-Heredia MJ, Rojas-García AE, Urióstegui-Acosta M, and Quintanilla-Vega B. Genetic damage caused by methyl-parathion in mouse spermatozoa is related to oxidative stress. Toxicol Appl Pharmacol. 2006 Oct 15; 216(2):216-224. Epub 2006 Jun 19.

[۲۱] جورسرائي سيد غلامعلی، بيكي علی اصغر، يوسف نيا پاشا يوسف رضا، عليـزاده رضا. تاثير سموم ديازينون و هينوزان بر پارامترهاي اسپرم انسان در حالت in-vitro. مجلـه دانشگاه علوم پزشكي بابل، ۱۳۸٤، سال هفتم شماره ۲، صفحه ۳٤-۳۰.

[22] Hill EF, and Camardese MB Toxicity of anticholinesterase insecticides to birds: Technical grade versus granular formulations: (1994); 32, 28-41.

[23] Neishabouri EZ, Ostad SN, Azizi E, and Hassan ZM. Evaluation of immunotoxicity induced by diazinon in C57bl/6 mice. Toxicology. (2004); 196(3):173-179.

[24] Dikshith TS, Mathur AK, Datta KK, and Behari JR. Effect of diazinon in male rats. Histopathological and biochemical studies. Environ Physiol Biochem. (1975); 5(5):293-299.

[25] McClusky LM, de Jager C, and Bornman MS. Stage-related increase in the proportion of apoptotic germ cells and altered frequencies of stages in the spermatogenic cycle following gestational, lactational, and direct exposure of male rats to p-nonylphenol. Toxicol Sci. 2007 Jan; 95(1):249-256.

[26] Loftin Ma, and Mask W, Lodvig N. The effect of pesticides on testes tissue in bluegill.Environ Int 1996; 26(3): 113-117.

[27] Hernández-Ochoa I, García-Vargas G, López-Carrillo L, Rubio-Andrade M, Morán-Martínez J, Cebrián ME, and Quintanilla-Vega B. Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. Reprod Toxicol. 2005 Jul-Aug; 20 (2): 221-228.

[28] Wirth JJ, Rossano MG, Daly DC, Paneth N, Puscheck E, Potter RC, and Diamond MP. Ambient manganese exposure is negatively associated with human sperm motility and concentration. : Epidemiology. 2007 Mar; 18(2): 270-273.

[۲۸] اسماعيلي مرتضی , مير كرمي اسدالله, آزمـايش فـرد پروانـه . حـشره شناسـي كشاورزي , انتشارات دانشگاه ران, سال انتشار،۱۳۷۰. ص: ۱۱۰ -۱۱۵

[30] Howard F, and Philip H. Fate and exposure data for organic chemicals.volumeIII pesticide, Lewis publishers 1993; 204(3) 245-254.

[31] Nakagawa Y, and Moldeus P. Mechanism of p-hydroxy benzoate ester induced mitochondrial dysfunction and cytotoxicity in isolated rathepatocyte,Bio Chem Pharmacol,Japan 1998;1(35):1901-1914.

[32] Hill EF & Camardese MB, Toxicity of anticholinesterase insecticides to birds: Technical grade versus granular formulations. 1994; 32: 28-41.

[33] Pesando D, Huitorel P, Dolcini V, Angelini C, Guidetti P, Falugi C. Biological targets of neurotoxic pesticides analysed by alteration of developmental events in the Mediterranean sea urchin, Paracentrotus lividus. Mar Environ Res 2003; 55(1):39-57.

[34] Ray A, Chattarjes S, Ghosh S, Bhattacharya K, Pakrashi A, and Deb C. Quinalphos-induced suppression of spermatogenesis, plasma gonadotrophins, testicular testosterone production, and secretion in adult rats.Environ Res 1992; 57: 181-189.

[35] Andrews P, Freyberger A, Hartmann E, Eiben R, Loof I, Schmid U, Temerowski M, and Becka. Feasibility and potential gains of enhancing the sub acute rat study protocol (OECD test guideline no.407) by additional parameters selected todetermie endocrine- mediated of the antiandrogenic drug flutamide.Arch. Toxicol 2001; 75:65-73.

[36] Ibrahim NA, and El-Gamal BA. Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals. J Biochem Mol Biol 2003 ;30: 36(5): 499-504.

[37] Whyatt RM, Camann D, Perera FP, Rauh VA, Tang D, Kinney PL, Garfinkel R, Andrews H, Hoepner L, and Barr DB. Biomarkers in assessing residential insecti cide exposures during pregnancy and effects on fetal growth.Toxicol Appl Pharmacol 2005; 206(2):246-254.

[38] Rishi KK, Grewal S. Chromosome aberration test for the insecticide, dichlorvos, on fish chromosomes. Mutat Res. 1995; 344(1-2): 1-4.

[39] Bouchard M, Carrier G, Brunet RC, Dumas P, Noisel N. Biological monitoring of exposure to organophosphorus insecticides in a group of horticultural greenhouse workers. Ann Occup Hyg. 2006; 50(5): 505-515.

[40] Swan SH, Semen quality in fertile us men in relation to geographical area and pesticide exposure 2006; 29(1): 62-68.

[41] Hela DG, Lambro poulou DA, Konstantinou IK, Albanis TA, Environme- ntal mounitoring and ecological risk accessment for pesticides contamination and effects in lake pamvotis, North western Greece, Environ Toxicol chem. 2005: 24 (6),1548-1556.

[42] Mahar Am, and Watzim MC, Effect of metal and organophospate mixture on cerio daphnia dubia survival and reproduction, Environ Toxicol Chem, USA 2005; (24): (7):1579-1586.

Archive of SID

www.SID.ir