Archive OF SID

مجله علمی – پژوهشی دانشگاه اصفهان (علوم پایه)
جلد سی و پنجم، شماره ٦، سال ١٣٨٧
صص ٥٠-٣٧

سمیت خوراکی فنیتروتیون در رت‌ها: مطالعه‌ای بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک

سیمین افشار*، رضا حیدری* و امیر عباس فرشید**

* دانشگاه ارومیه، گروه زیست شناسی

** دانشگاه ارومیه، دانشکده دامپزشکی، گروه پاتولوژی

چکیده

این مطالعه برای بررسی سمیت حاصل از مصرف خوراکی فنیتروتیون (fenitrothion) در رتها بر پایه آزمایشهای بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک انجام شد. این مطالعه بر روی ٢٤ رت نر ٨ هفته ای آلبینو Wistar انجام شد که به چهار گروه (سه گروه آزمایشی و یک گروه کنترل) توزیع شدند و به طور خوراکی با دوزهای مختلف فنیتروتیون (١٠٠ mg/kg B.W. و ٥٠، ٢٥) به مدت ٢٨ روز متوالی تیمار شدند. بعد از اتمام دوره تیماری، نمونه های خونی برای مطالعات بیوشیمیایی جمع آوری شد. همچنین نمونه برداری از بافت‌های کبد و کلیه برای بررسی هیستولوژیک انجام شد. نتایج نشان داد که تیمار گروههای آزمایشی با فنیتروتیون به افزایش وابسته به دوز معنی داری در میزان گلوکز و کلسترل سرم منجر گردید. پروتئین کل، آلبومین و تری گلیسرید سرم خون در گروههای تیماری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت که البته این کاهش معنی دار نبود. نتایج نشان داد که تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت کبد، اساساً به صورت تغییرات دژنراتیو سلولهای کبدی همراه با نکروز خفیف، هیپرتروفی هپاتوسیتها، نفوذ سلولی لوکوسیتی، پرخونی شدید و خونریزی قابل رؤیت بود. تورم توبولی مشخص، دژنرسانس هیدروپیک در اپیتلیوم توبولار، پرخونی و خونریزی در بخش کورتیکال و مدولای کلیه گزارش شد. به طور کلی، درجه تغییرات مشاهده شده در این بررسی وابسته به دوز بود.

واژه های کلیدی: فنیتروتیون، هیستوپاتولوژی، کلسترول، تری گلیسرید و پروتئین کل.

www.SID.ir

Archive OF SID

مقدمه

مسمومیت ناشی از قرار گرفتن در معرض حشره کش های آلی، یکی از مسائل مهم در کشورهای در حال پیشرفت و توسعه یافته است. طیف وسیعی از مسمومیت های حاد توسط آفت کش ها، بویژه ترکیبات ارگانو فسفره ایجاد می شود (۱۳). مکانیسم سمیت ترکیبات ارگانوفسفره مهار آنزیم استیل کولین استراز (AchE) است (۲۷). زمانی‌که آنزیم کولین استراز غیر فعال می‌شود، استیل کولین (Ach) در سیستم عصبی تجمع یافته، در نتیجه تحریک عصبی ادامه می یابد (۱۹). آفت کش های ارگانو فسفره آثار مخربی را بر روی بافت ها و فاکتورهای خونی ایجاد می کنند (۱۱). فنیتروتیون [O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate] یک حشره‌کش ارگانو فسفره است که برای کنترل حشرات مکنده برنج، میوه‌ها، سبزیجات، علوفه‌های ذخیره شده، پنبه و همچنین کنترل حشرات مناطق جنگلی به کار می رود. در ایران، امولوسیون ۵۰٪ فنیتروتیون علیه سن های زیان آور غلات، سن‌های پسته و ملخ غلات استفاده می‌شود. بعد از استفاده خوراکی، فنیتروتیون بسرعت از دستگاه گوارش پستانداران جذب می‌شود (در حدود ٪۱۰۰- ۹۰ دوز) و اساساً به کبد و خون توزیع می‌گردد. دفع فنیتروتیون در پستانداران بسیار سریع بوده، بعد از استفاده خوراکی به طور عمده در ادرار (حدود ۹۳٪ دوز) و مدفوع (۱۵- ٦٪ دوز) طی ۲٤ ساعت دفع می شود (۷). متابولیت های مهم فنیتروتیون عبارتند از: فسفات فنیتروتیون (FNO)، آنالوگ های مونو متیل فنیتروتیون (FNT) و فسفات فنیتروتیون (به ترتیب DM-FNTو DM-FNO) و ۳- متیل-٤ - نیترو فنول (NMC) و گلوکورونید و سولفات مربوط به آن. دوز کشنده (LD_{50}) خوراکی فنیتروتیون mg/kg BW ۲۷۰۰ - ۲٤۰ در رت و ۱٤۰۰ - ۷۸۰ mg/kg BW در مایس است (۷،۲). مطالعات مختلفی در زمینه مسمومیت با دوز واحد فنیتروتیون در حیواناتی، از قبیل: گاوهای شیرده، گوسفندان نر، رت و خرگوش انجام شده است که نشان دهندهٔ علایم بالینی مسمومیت، از قبیل: ترشح بزاق، رعشه، تنگی نفس و بی اختیاری ادراری بوده است (۲۱ ،۱٦ ،٤). شواهدی وجود دارد که در مسمومیت با فنیتروتیون هیچ گونه اثر جهش زایی و سرطان زایی مشاهده نشده است (۳٤ ،۲٤ ،٦). همچنین مهار فعالیت آنزیم کولین استراز اریتروسیت و مغز رت‌ها نیز در مطالعات مختلفی بررسی شده است (۳۲ ،۱۵). هدف از انتخاب سم فنیتروتیون در این مطالعه، استفاده وسیع آن در کنترل آفات محصولات کشاورزی در ایران، بخصوص سن‌های گندم و جو است. بیشتر قربانیها کشاورزانی هستند که به دلیل شغل خود در تماس با این آفت کش قرار می گیرند. بنابراین، استفاده نامنظم و نامشخص از ارگانو فسفره فنیتروتیون، خطر مسمومیت را برای ارگانیسم‌های غیر هدف و جمعیت محیط زیست ایجاد می کند. هدف از این مطالعه، بررسی سمیت حاصل از مصرف خوراکی فنیتروتیون در رتهای نر بالغ، بر اساس نتایج حاصل از تحقیقات بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک است.

مواد و روش کار

مواد شیمیایی

سم فنیتروتیون EC ۵۰ ساخت شرکت غزال شیمی که حاوی ۵۰٪ ماده مؤثره بود، در این آزمایش استفاده گردید. برای به دست آوردن غلظت‌های

www.SID.ir

Archive OF SID

آزمایشی نهایی، فنیتروتیون در روغن زیتون حل شد. با آزمایش‌هایی که برای تعیین LD_{50} فنیتروتیون بر روی چند رت انجام شد، دوز کشنده فنیتروتیون در این آزمایش ۸۰۰ mg/kg B.W. محاسبه شد. بنابراین، در این آزمایش، ۲۵ mg/kg (1.32 LD_{50}) به عنوان دوز پایین، ۵۰ mg/kg (1.16 LD_{50}) به عنوان دوز متوسط و ۱۰۰ mg/kg B.W. (1.8 LD_{50}) به عنوان دوز بالا انتخاب شدند. شایان ذکر است که محلول ها بلافاصله قبل از استفاده تهیه شدند.

حیوانات مورد استفاده و گروه های تیماری:

در آزمایش‌های انجام شده از ۲٤ رت نر ۸ هفته‌ای بالغ آلبینو ویستار (Albino Wistar) با وزن بدن در حدود ۲٤۰- ۲۰۰ گرم استفاده شد. همه حیوانات به مدت ۱۰ روز قبل از شروع آزمایش شرایط تطبیق با شرایط محیط را سپری کردند. سپس رت ها به طور تصادفی به گروه های آزمایشی (۲۵ mg/kg B.W.; گروه تحت تیمار با دوز پایین، ۵۰ mg/kg B.W.; گروه تحت تیمار با دوز متوسط و ۱۰۰ mg/kg B.W.; گروه تحت تیمار با دوز بالا) و گروه کنترل توزیع شدند. رت ها در قفس هایی با دیواره ها و کف پلاستیکی جامد و سقف استیل ضد زنگ در اتاقی که برای کنترل دما (۱±۲۱) و رطوبت نسبی (۷۵- ٤۵٪) و سیکل نوری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) طراحی شده بود، نگهداری شدند. رژیم غذایی به صورت پلت های آزمایشگاهی استاندارد و آب هر روز به رتها داده شد. گروه کنترل فقط روغن زیتون را هر روز دریافت کردند و سایر گروه ها فنیتروتیون حل شده در روغن زیتون را در دوزهای ۱۰۰ mg/kg B.W. و ۵۰ ،۲۵ توسط گاواژ دریافت کردند. مقدار ۰/٤ میلی لیتر از محلول روزانه به مدت ۲۸ روز متوالی مصرف شد. در پایان مدت تیمار، رت های همه گروه ها با دی اتیل اتر بیهوش شدند و نمونه های خونی از قلب هر حیوان جمع آوری شد.

مطالعات بیوشیمیایی

نمونه های خونی در ۵۰۰۰rpm به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ٤ درجه سانتیگراد سانتریفیوژ شد و نمونه های سرم برای بررسی بیوشیمیایی جمع آوری گردید. سرم جدا شده در ۷۰°C- تا شروع آنالیز بیوشیمیایی نگهداری گردید. مقادیر پروتئین کل سرم با استفاده از روش لوری اندازه گیری شد (۳٦ ،۱۸). تعیین میزان گلوکز سرم در حضور گلوکز اکسیداز و پراکسیداز با استفاده از یک ماده رنگ زا صورت گرفت (۳۰). کلسترول کل (TC) با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی Flegg اندازه گیری شد (۱۲ ،۸). سنجش میزان تری گلیسرید (TG) نیز با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی Wahlefeld انجام شد (۳۳ ،۱۲). نتایج به دست آمده به وسیله نرم افزار SAS تجزیه و تحلیل آماری قرار گردید و میانگین‌ها با استفاده از آزمون چند دامنه‌ای توکی در سطح احتمال آماری ۵ درصد ($p<0.05$) مقایسه آماری شدند.

بررسی هیستوپاتولوژیک

برای مطالعات هیستوپاتولوژیک، نمونه‌های بافت کبد و کلیه جمع آوری و در محلول ۱۰٪ فرمالین بافری تثبیت شدند. نمونه های تثبیت شده در غلظت‌های صعودی اتانول آبگیری شدند، در متیل بنزوات شفاف شده، با پارافین مذاب آغشته گردید.

www.SID.ir

Archive OF SID

سپس با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌هایی با ضخامت ٦ میکرون تهیه شد. مقاطع تهیه شده به‌وسیله هماتوکسیلین و ائوزین (H+E) رنگ آمیزی شده، مورد ارزیابی میکروسکوپیک قرار گرفت (٢٠). مقاطع هیستوپاتولوژیک طبق میزان شدت ضایعات پاتولوژیک امتیازبندی شدند (بدون ضایعه پاتولوژیک: ٠، ضایعه پاتولوژیک خیلی خفیف: ١، ضایعه پاتولوژیک خفیف: ٢، ضایعه پاتولوژیک متوسط: ٣ و ضایعه پاتولوژی شدید: ٤). ارقام به‌دست آمده از ارزیابی شدت ضایعات هیستوپاتولوژیک به‌صورت Mean ± SD نشان داده شد. اختلاف بین گروهها در شدت ضایعات با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA و آزمایش دانکن ارزیابی گردید.

نتایج

داده های مربوط به میزان گلوکز، پروتئین کل، آلبومین، کلسترول و تری گلیسرید سرم گروههای تیماری در جدول (١) نشان داده شده است. مصرف فنیتروتیون در دوزهای ٢٥، ٥٠ و ١٠٠ میلیگرم بر کیلوگرم وزن بدن، افزایش معنی‌داری را در غلظتهای گلوکز خون نشان داد ($p<0.05$). این افزایش در رت‌های تیمار شده با دوز بالای فنیتروتیون بسیار چشمگیر بود. سم فنیتروتیون باعث کاهش جزئی پروتئین کل سرم و آلبومین در گروه های تیماری در مقایسه با گروه کنترل گردید، ولی این کاهش معنی دار نبود. شایان ذکر است که بیشترین کاهش در پروتئین کل و آلبومین، در رتهای تیمار شده با دوز متوسط فنیتروتیون (٥٠ mg/kg) گزارش شد. مطالعه حاضر، نشان دهنده افزایش معنی‌داری در میزان کلسترول سرم رتهای تیمار شده با دوزهای مختلف فنیتروتیون در مقایسه با گروه کنترل بود ($p<0.01$). نتایج نشان داد که مصرف روزانه فنیتروتیون در رتها باعث کاهش در میزان تری گلیسرید پلاسما شد که این کاهش معنی‌دار نبود.

در این مطالعه، بعد از مصرف خوراکی دوزهای متفاوت فنیتروتیون، تغییرات هیستوپاتولوژیک در نمونه‌های بافتی کبد و کلیه همه گروه‌های تیماری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. تغییرات عمده مشاهده شده در بافت کبد، شامل تغییرات عروقی بود که به‌صورت پرخونی و در بعضی موارد به صورت خونریزیهای کانونی در کبد مشاهده شد. تغییرات دژنراتیو کبدی در هر سه گروه تحت تیمار با فنیتروتیون، نشان دهنده درجات مختلفی از واکنش دژنراتیو بود که عمدتاً به‌صورت تورم سلولی خود را نمایان کرد. اندازه هپاتوسیت‌ها در برخی نواحی به‌صورت متورم شده با سیتوپلاسمی دانه دار دیده شدند. برخی از هپاتوسیت‌ها نیز به صورت کانونی و انفرادی نکروز را نشان دادند، ولی نکروز در حد بسیار پایین و محدود به تعداد اندکی از سلولها بود (شکل ١). تغییر قابل ملاحظه دیگر در کبد، نفوذ سلولی بود که به‌صورت نفوذ لوکوسیتی لنفوسیتی در اطراف عروق نمایان گردید (شکل ٢). در گروه کنترل، هیچ گونه تغییرات هیستوپاتولوژیک مشاهده نشد. نتایج بررسی کمی ضایعات پاتولوژیک کبد بر طبق شدت ضایعات در جدول شماره (٢) نشان داده شده است. ضایعات مشاهده شده در کلیه، شامل پرخونی بود که این پرخونی در گروه تیمار شده با دوز پایین فنیتروتیون، خفیف و در رتهای تیمار شده با دوزهای متوسط و بالا همانند یکدیگر مشاهده شد. خونریزیهای کانونی نیز در کلیه قابل دیدن بود که برخی از آنها در نواحی کورتیکال و در ناحیه مدولا مشاهده شد (شکل ٣).

www.SID.ir

Archive OF SID

گلومرولهای کلیوی پرخون و فضاهای کپسول بومن اتساع یافته دیده شدند. تغییرات دژنراتیو کلیوی به‌صورت تورم سلولی و دژنرانس هیدروپیک در اپیتلیوم لوله های کلیوی مشاهده شد (شکل ٤). این تغییرات در گروه تیمار شده با دوز بالای فنیتروتیون بیشتر از گروههای تیماری با دوز متوسط و پایین بود. نفوذ سلولی در بافت کلیه هیچ یک از گروههای تیماری دیده نشد. در گروه کنترل هیچ گونه تغییرات هیستوپاتولوژیک مشاهده نشد. نتایج بررسی کمی ضایعات پاتولوژیک کلیه طبق شدت ضایعات در جدول شماره (٣)نشان داده شده است.

جدول ١. نتایج آنالیز بیوشیمیایی در گروههای تیماری فنیتروتیون و گروه کنترل

فاکتور	کنترل	گروه دوز پایین	گروه دوز متوسط	گروه دوز بالا
گلوکز	۶۶/۱۷±۱۵/۸	۶۷/۵±۱۴/۹	۷۱/۱۷±۱/۶	*۱۱۱/۳±۱/۳
کلسترول	۹۵/۱۲±۲/۴	۱۱۱/۷±۶/۵۶	۱۰۳/۳±۷/۳	**۱۳۸/۸±۸/۸
تری‌گلیسیرید	۴۸/۸۳±۴/۶	۳۹/۱۷±۴/۳	۳۳/۶۷±۳/۶	۳۵/۰±۲/۹
پروتئین کل	۷/۴۸±۰/۲۶	۷/۶۶±۰/۱۸	۶/۶۶±۰/۳۳	۷/۳۱±۰/۱۶
آلبومین	۴/۸۰±۰/۶۴	۴/۹۲±۰/۶۴	۳/۹۰±۰/۳۳	۴/۴۳±۰/۵

مقادیر به صورت میانگین± SE نمایش داده شده است; تعداد= ٦رت. *P<0.05, **P<0.01

جدول ٢: شدت ضایعات هیستوپاتولوژیک کبد در همه گروهها

نوع ضایعه	کنترل	گروه دوز پایین	گروه دوز متوسط	گروه دوز بالا
پرخونی	0.0 ± 0.0	3.0 ± 0.52*	3.0 ± 0.37*	3.83 ± 0.17**
خونریزی	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.33 ± 0.21*	1.5 ± 0.22*
تغییرات دژنراتیو	0.0 ± 0.0	1.17 ± 0.17*	1.33 ± 0.21*	1.5 ± 0.22*
نفوذ سلولی	0.0 ± 0.0	1.17 ± 0.17*	1.33 ± 0.21*	1.5 ± 0.22*

p<0.05* در مقایسه با گروه کنترل، p<0.05** در مقایسه با گروه دوز پایین و متوسط، تعداد: ٦ رت

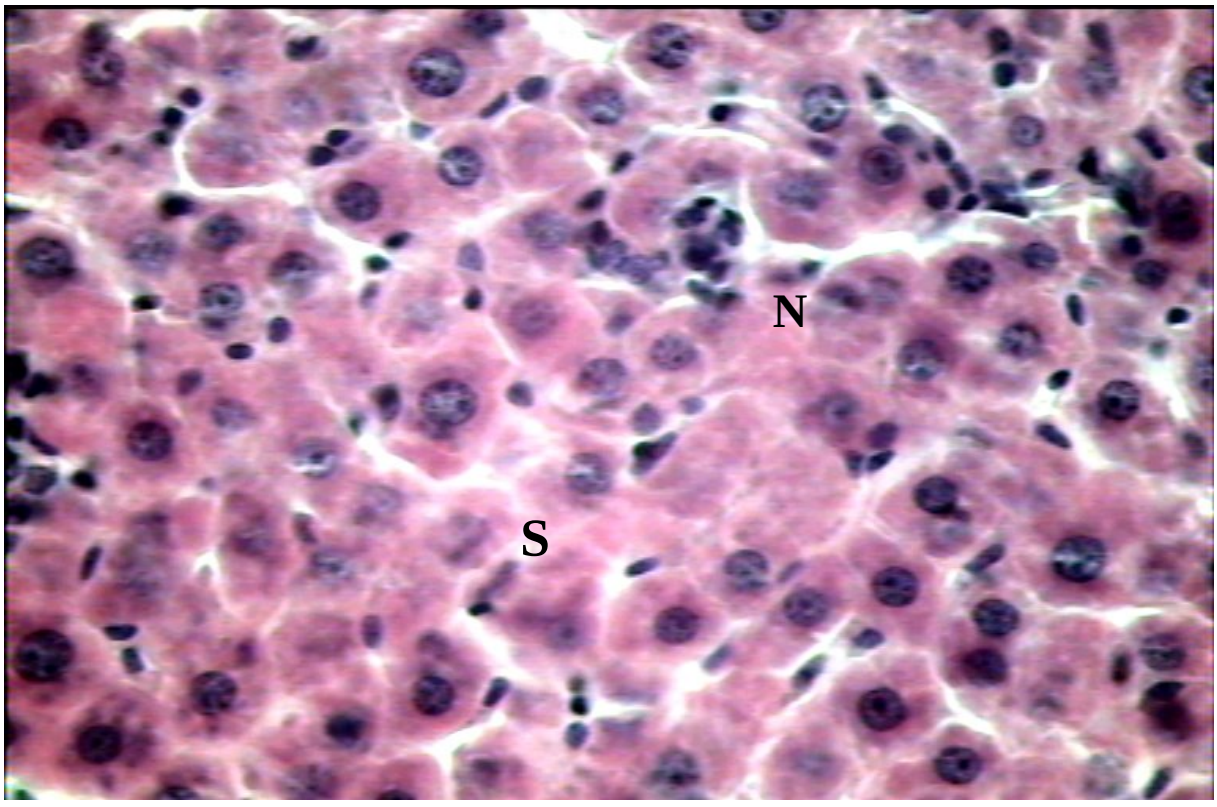
www.SID.ir

Archive OF SID

جدول ٣: شدت ضایعات هیستوپاتولوژیک کلیه در همه گروهها

نوع ضایعه	کنترل	گروه دوز پایین	گروه دوز متوسط	گروه دوز بالا
پرخونی	0.0 ± 0.0	1.33 ± 0.21*	1.88 ± 0.4*	2.83 ± 0.17**
خونریزی	0.0 ± 0.0	1.5 ± 0.22*	1.67 ± 0.21*	1.67 ± 0.21*
تغییرات دژنراتیو	0.0 ± 0.0	1.67 ± 0.21*	1.67 ± 0.21*	2.83 ± 0.17**
نفوذ سلولی	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

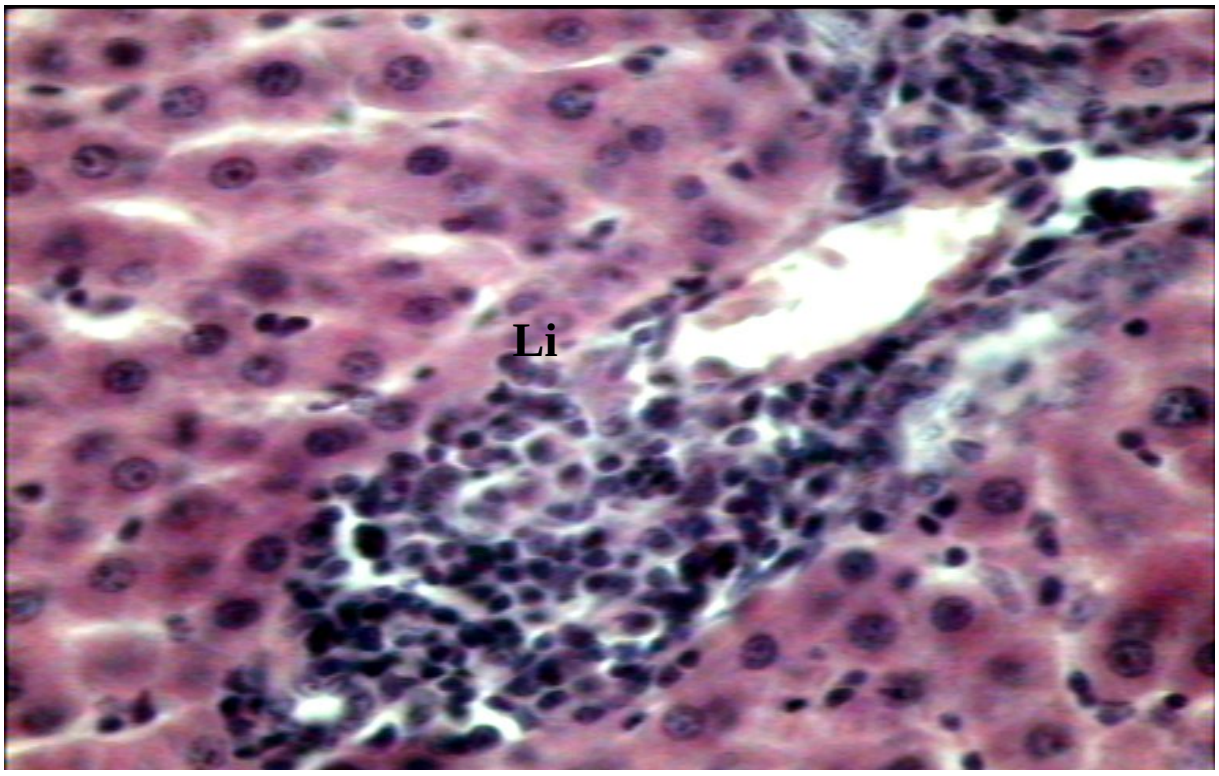
$p<0.05$* در مقایسه با گروه کنترل، $p<0.05$** در مقایسه با گروه دوز پایین و متوسط، تعداد: ٦ رت



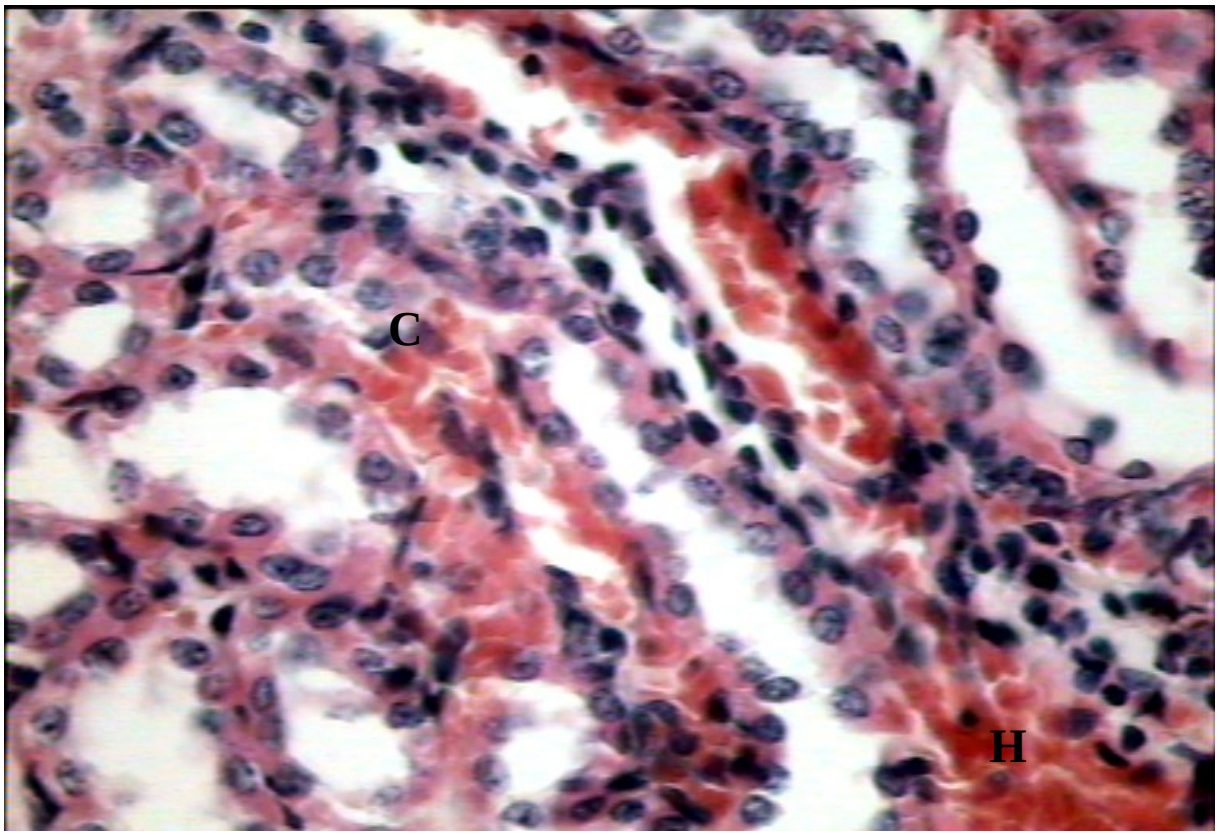
شکل ١: کبد رت تیمار شده با دوز بالای فنیتروتیون. تغییرات دژنراتیو کبدی به‌صورت تورم سلولی (S: swelling) مشاهده می شود. برخی از سلولها تغییرات نکروتیک (N: necrosis)را نشان می دهند (H&E ×400).

www.SID.ir

Archive OF SID



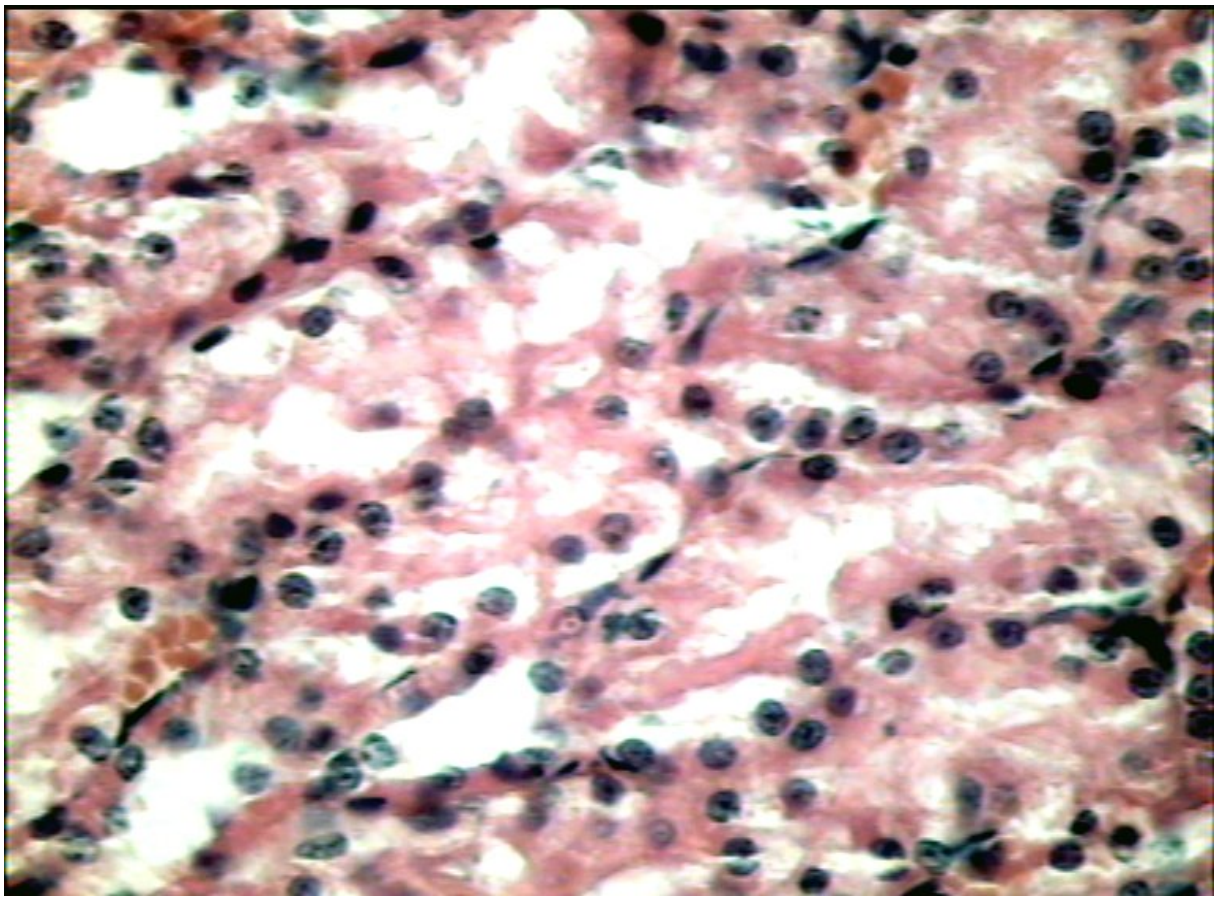
شکل ۲: کبد رت تیمار شده با دوز بالای فنیتروتیون. نفوذ لوکوسیتی (Li: Leucocytic infiltration) اطراف ناحیه عروقی در ناحیه portal. (H&E ×400)



شکل ۳: کلیه رت تیمار شده با دوز بالای فنیتروتیون. پرخونی (C: congestion) و خونریزی (H:hemorrhage) در کلیه (H&E ×400).

www.SID.ir

Archive OF SID



شکل ٤: کلیه رت تیمار شده با دوز بالای فنیتروتیون. دژنرسانس هیدروپیک در اپیتلیوم لوله‌های کلیوی(400× H&E).

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعات نشان داد که مصرف فنیتروتیون در دوزهای مختلف، غلظت گلوکز خون را به طور معنی داری افزایش داد ($p<0.05$). القای استرس اکسیداتیو در خون و بسیاری از اندامها بعد از قرار گرفتن در معرض ارگانو فسفره ها در مقالات زیادی شرح داده شده است. اطلاعات موجود این نظر را که القای استرس اکسیداتیو و تغییر در متابولیسم گلوکز در سلولهای کبدی، بعد از قرار گرفتن در معرض سموم فسفره با هم مربوط هستند حمایت می‌کند. مسیرهای گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز کبدی برای تولید گلوکز بیشتر و تأمین منبع انرژی برای فعالیت آنتی اکسیدانت‌های سلولی در برابر رادیکالهای آزاد فعال شده توسط القای ارگانو فسفره ها تحریک می‌شوند (٣٠). فنیتروتیون نیز مانند سایر سموم ارگانو فسفره، آزادسازی گلوکز را از کبد به خون از طریق فعال سازی گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز به عنوان یک مکانیسم سم زدایی برای غلبه بر استرس سمی القا شده با فنیتروتیون افزایش می دهد. مطالعات قبلی نیز دلیلی یر این مطلب هستند که ترکیبات ارگانوفسفره قادرند قند خون را افزایش دهند (٢٩، ٣٠، ٣٥، ٣٦). در بررسی حاضر نشان داده شد که سطح پروتئین کل سرم و آلبومین در گروههای تیماری، در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. پروتئین‌ها اساساً در ساختمان سلول به کار می روند (١٤). طی دوره استرس پروتئین‌ها بعد از کربوهیدرات به عنوان مهمترین منبع انرژی محسوب می شوند. کاهش در پروتئین کل و آلبومین سرم

www.SID.ir

Archive OF SID

ممکن است به دلیل افزایش کاتابولیسم پروتئین‌ها حین عمل سم زدایی فنیتروتیون و تخریب سلولهای کبدی باشد. از آنجایی که کبد به عنوان ارگان اصلی و مهم سنتز پروتئین، بویژه آلبومین ها محسوب می‌شود، تخریب سلولهای کبدی در فرایند سنتز پروتئین‌ها اختلال ایجاد می‌کند. بعلاوه کاهش در پروتئین کل سرم ممکن است بر اثر کاهش در سطح گلوبولین سرم ایجاد شود که در همان زمان به طور چشمگیری کاهش یافته است (٣٦). کاهش مشابهی در غلظتهای پروتئین، کل سرم در رتهای تیمار شده با حشره کش هایی، از قبیل: فوزالن و کلرپیریفوس اتیل (Chlorpyrifos-ethyl and phosalone) (٣٦)، دیازینون (Diazinon) (١٢)، سیپرمترین(cypermethrin) (٢٦)، کوئینالفوس (quinalphos) (٥) مشاهده گردید.

در مطالعه حاضر، کلسترول کل سرم در گروههای تیماری به طور معنی داری افزایش یافت. در بررسی مشابه، اثر حشره کش کربوسولفان (carbosulfan) بر روی میزان کلسترول سرم و بافت کبد در مایس بررسی شد. مشاهده گردید که علاوه بر افزایش در میزان کلسترول سرم، کلسترول کبدی نیز در مایس‌های تیمار شده با کربوسولفان افزایش یافت. این حشره کش فعالیت Cyt-p-450 کبدی را مهار کرده، افزایش در سطح کلسترول نشان دهنده عملکرد مهاری حشره کش‌ها روی آنزیم Cyt-p-450 است (١٧). مطالعات مشابهی نیز برای بررسی تأثیر سایر حشره کش‌ها روی میزان کلسترول سرم انجام شده است که باعث افزایش سطح کلسترول کل سرم گردیدند. این حشره کش‌ها عبارتند از: متومیل (methomyl) (١)، رونل (runnel) (٢٣)، دی الدرین (dieldrin) (٢٨) و فورادان (furadan)(١٠).

افزایش کلسترول خون نشان دهنده بی نظمی‌های کبدی است و سطح بالای کلسترول خون می‌تواند خطر پیشرفت بیماریهای قلبی – عروقی و مشکلات سایر ارگانها را افزایش دهد (٢٥). مطالعه اخیر نشان داد که مصرف خوراکی فنیتروتیون میزان تری گلیسرید سرم را کاهش داد. کاهش مشابهی در میزان تری گلیسرید قبلاً در سرم رتهای تیمار شده با اسفات (acephat) گزارش شده است (٣). در مطالعه مذکور بیان شده است که کاهش تری گلیسرید ممکن است یک انعکاس از کاهش سنتز این بخش از لیپید در همه انواع لیپوپروتئین‌ها، مخصوصاً لیپوپروتئین هایی با دانسیته پایین (LDL) باشد که این کاهش توسط حشره کشها القا شده است (١٢).

کبد به عنوان ارگان هدف ترکیبات سمی است که دارای عملکرد بیوترانسفورماسیون (Biotransformation) و دفع ترکیبات سمی است. کبد به دلیل ذخیره خونی زیاد و نقشی که در متابولیسم ایفا می‌کند، مستعد ترکیبات سمی است (٢٢). در این مطالعه، بعد از استفاده خوراکی دوزهای متفاوت فنیتروتیون، تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت کبد رتهای گروههای تیماری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. نتایج این بررسی نشان داد که تغییرات هیستوپاتولوژیک در کبد به صورت تغییرات دژنراتیو هپاتوسیت‌ها همراه با نکروز خفیف، نفوذ لوکوسیتی در نواحی پورتال، پرخونی و خونریزی شدید گزارش شد. مخصوصاً تیمار با دوز بالا و دوز متوسط فنیتروتیون در این آزمایش باعث تغییرات هیستوپاتولوژیک در کبد شد. تأثیر حشره کش‌های ارگانوفسفره و سایر آفت‌کش‌ها بر روی کبد حیوانات آزمایشگاهی توسط بسیاری از

www.SID.ir

Archive OF SID

محققان مطالعه شده است. در مطالعه‌ای که توسط Tos-Luty و همکارانش در سال ۲۰۰۳ انجام شد، رتهای نر با دوزهای مختلف ارگانوفسفره مالاتیون (malathion) به صورت خوراکی و پوستی تیمار شدند و آثار هیستوپاتولوژیک مالاتیون بر روی کبد رتها بررسی شد. مصرف خوراکی دوز واحد مالاتیون (1.50 LD_{50})، باعث تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت کبد ۸۰٪ رتها مشاهده شد که این تغییرات به شکل نفوذ سلولی کانونی و تغییرات دژنراتیو هپاتوسیت‌ها بود، درحالی‌که بعد از کاربرد پوستی مالاتیون این تغییرات در کبد ۱۰ ٪ رتها گزارش شد (۳۱). در آزمایشی دیگر، دوزهای مختلف ارگانوفسفره فنتیون (fenthion) به صورت داخل صفاقی به گروههای مورد مطالعه تزریق شد. بررسی هیستوپاتولوژیکی کبد رتهای تیمار شده با دوزهای مختلف فنتیون، نشان دهندهٔ تأثیر هپاتوکسیسیتی دوز بالای سم فنتیون بر روی کبد رتها بود، به طوری‌که در رتهای تیمار شده با دوز بالای فنتیون (mg/kg ۱۰۰ و ۷۵)، ضایعات هیستوپاتولوژیک کبد، شامل: متورم شدن و واکوئوله شدن هپاتوسیت‌ها و گاهی اوقات ضایعات لوبول مرکزی و پرخونی گزارش شد. در تیمار با دوز متوسط فنتیون (mg/kg ۵۰ و ۲۵)، تغییرات هیستوپاتولوژیک فقط شامل تغییرات عروقی پرخونی بود (۱۳). تغییرات هیستوپاتولوژیک در کبد رتها بعد از استفاده ارگانوفسفره دی‌کلروووس (dichlorvos) به‌وسیله Luty و همکارانش گزارش شده است. نتایج بررسی آنها نشان داد که تیمار پوستی دی کلروووس فقط به تظاهر نفوذ سلولی کانونی در کبد منجر شد (۱۹). مطالعه کبد مایس‌های مواجه شده با آفت کش کاربامات کربوسولفان به مدت ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز، تغییرات هیستوپاتولوژیک شامل واکوئوله شدن و هیپرتروفی هپاتوسیتها، تورم سینوزوئیدهای بین هپاتوسیت‌ها و منبسط شدن وریدهای مرکزی را نشان داد (۱۷). کلیه ها مسؤول دفع مواد زائد متابولیکی و کنترل مقدار و ترکیب مایعات بدن هستند.

نفروتوکسیسیتی(nephrotoxicity) سمیت کلیه هاست که به کاهش توانایی کلیه برای دفع مواد زائد بدن، عدم توانایی برای نگهداری تعادل مایع و الکترولیتهای بدن و کاهش سنتز هورمونهای ویژه (برای مثال اریتروپوئیتین) منجر می‌شود (۹).

مطالعه حاضر نشان داد که دوزهای متفاوت فنیتروتیون باعث القای تغییرات هیستوپاتولوژیک در کلیه رتها شد. دژنرانس هیدروپیک در اپیتلیوم توبولار، پرخونی و خونریزی در نواحی کورتیکال و مدولای کلیه، به‌عنوان بارزترین ضایعه پاتولوژیک کلیه گزارش شد. بررسی هیستوپاتولوژیک بافت کلیه در مطالعه حاضر با دوزهای مختلف نشان دهنده تأثیر نفروتوکسیسیتی سم فنیتروتیون بر روی بافت کلیه با دوز بالای این سم بود. مطالعات متعددی بر روی تأثیر حشره کش‌های ارگانوفسفره بر روی رتها انجام شده است که نشان دهنده تأثیرات هیستوپاتولوژیک این آفت‌کش‌ها بر روی بافت کلیه است. Kerem و همکارانش تغییرات هیستوپاتولوژیک را در بافت کلیه رتهای نر تیمار شده با دوزهای متفاوت فنتیون گزارش کردند. در رتهای تیمار شده با دوز متوسط فنتیون (mg/kg ۵۰ و ۲۵)، مقداری تورم توبولی و تحلیل در کورتکس قابل مشاهده بود و ضایعات پاتولوژیک مشاهده شده در رتهای تیماری دوز بالا (mg/kg ۱۰۰ و۷۵) به‌صورت تغییرات دژنراتیو پارانشیمی سلولهای توبولهای کلیوی گزارش شد (۱۳). Luty و همکارانش (۱۹۹۸)، رتها را به طور

www.SID.ir

Archive OF SID

پوستی در معرض ارگانوفسفره دی کلروووس قرار دادند. تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت کلیه این گروههای تیماری شامل نفوذ سلولی لنفوسیتی قرار گرفته بین توبولهای کورتکس بود (۱۹).

نتایج کلی این مطالعه آشکارا نشان داد که سم فنیتروتیون در دوز بالا باعث ایجاد آثار بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک در رت ها شد. با توجه به نتایج به‌دست آمده در هیستوپاتولوژی ارگانهای مذکور، می‌توان گفت که سم فنیتروتیون در دوز بالا، به عنوان یک عامل نفروتوکسیک و هپاتوتوکسیک است. سمیت کم حشره کش‌های ارگانو فسفره برای پستانداران به دلیل بیوترانسفورماسیون این ترکیبات در کبد و دفع سریع از طریق ادرار است. در خاتمه، توصیه می‌شود که مصرف حشره کش‌های ارگانوفسفره باید کنترل شود تا از بروز هرگونه خطر برای موجودات زنده، مخصوصاً انسان جلوگیری شود.

Refrecencs

Antal, M., Bedo, M., Constantinovits, G., Nagy, K. and Szepvolgi, J. Studies on the interaction of methomyl and ethanol in rats. Fd. Cosmet. Toxicol. 17: 333-338; (1979)

Benes, V. and Cerna, V. Contribution to the toxicological evaluation of fenitrothion

(O,O-dimethyl-O-(3-methyl-4-nitrophenyl) thiophosphate) and its residues. In: Deichmann, W.B., Radomski, J.L. and Penalver, R.A., ed. Proceedings of Pesticide Symposia. Inter - American Conferences on Toxicology and Occupational Medicine, Miami, Florida, Halas and Ass. Inc. pp. 219-222; (1970)

Choudhari, P.D. and Chakraharti, C.H. Effect of acephate (Orthene), an organophosphorus insecticide, on lipid metabolism in albino rats. Ind. J. Exp. Biol 22: 45-49; (1984)

Coulombe, P.A., Lortie, S. and Cote, M.G. Pulmonary toxicity of the insecticide fenitrothion in the rat following a single field exposure. J. appl. Toxicol. 6: 317-323; (1986)

Dikshith, T.S.S., Datta, K.K. and Raizada, R.B. Effect of repeated oral administration of quinalphos to male goat (carpa hircus). J. Biosci. 4: 405-411; (1982)

EXTOXNET. Pip- fenitrothion. Extoxent. Orst. Edu/pips/fenitrot. Htm; (2006)

FAO/WHO. Pesticide residues in food-2000 evaluations. Part II- Toxicological. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (WHO/PCS/01.3); (2001)

Flegg, H.M. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. Ann. Clin. Biochem. 10: 79-84; (1973)

Finn, W.F. Renal responses to environmental toxins. Environmental Health Perspectives. Vol. 20, pp: 15-26; (1977)

Gupta, M., Mukherjee, S.D., Dolui, A.K., Dey, S.N. and Roy, D.K. Changes of lipid spectrum in different tissues of furadan- treated mice. Toxicol. 38: 69-79; (1986)

Gupta, R.C. Toxicology of organophosphates and carbamate compounds. Elsevier Academic Press; (2006)

Ibrahim, A.I. and E L-Gamal, B.A. Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals. J. Biochem. Mol. Toxicol. 36: 499-504; (2003)

Kerem, M., Bedirli, N., Gurbus, N., Ekinci, O., Bedirli, A., Akkaya, T., Sakrak, O. and Pasaoglu, H. Effects of acute fenthion toxicity on liver and kidney function and histology in rats. Turk. J. Med. Sci. 37: 281-288; (2007)

www.SID.ir

Archive OF SID

Khan, M.Z., Tabassum, R., Naqvi, S.N.H., Shah, E.Z., Tabassum, F., Ahmad, I., Fatima, F. and Khan, M.F. Effect of cypermethrin and permethrin on cholinesterase activity and protein contents in Rana tigerina (Amphibia). Turk. J. Zool. 27: 243-246; (2003)

Kimmerle, G. [Toxicological study on additive S-5660], Toxicology and Occupational Health Laboratory (Unpublished report submitted to WHO by Bayer AG, Germany) (in German); (1962)

Kohda, H. and Kadota, T. Acute inhalation toxicity study of Sumithion in rats (Unpublished Technical Report No. HT -90-0085A, submitted to WHO by Sumitomo Chemical Co., Ltd, Osaka, Japan); (1979)

Ksheerasagar, R.L. and Kaliwal, B.B. Histological and biochemical changes in the liver of Albino mice on exposure to insecticide, carbosulfan. J. Env. Sci. vol.4, pp: 67-70; (2006)

Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randal, R.J. Protein measurement with folin- phenol reagent. J. Biochem. 193,265; (1951)

Luty, S., Latuszynska, L., Halliop, J., Tochman, A., Obuchowska, D., Przylepa, E., Korczak, E. and Bychawski, E. Toxicity of dermally absorbed dichlorvos in rats. Ann. Agric. Environ. Med. 5: 57-64; (1998).

McManus, J.F.A. and Mowry, R.W. Staining methods, Histological and histochemical, (New York: Happer and Row) p.57; (1960)

Namba, N., Iwamoto, T. and Satoh, T. Oral toxicity and metabolism of sumition on cattle, sheep and pigs. Res. Bull. Hokkaido Natl Agric. Exp. Stn. 89: 82-90; (1966)

Roganovic-Zafirova, D. and Jordanova, M. Liver lesions in bleak (Alhurnus alburnus alborella Filippi) collected from some contaminated sites on lake Ohrid. A histopathological evidence. Ekol. Zast. Zivot. Sred. Vol.6 pp: 11-18; (1998)

Rumsey, T.S., Bitman, J., Tao, H. Changes in plasma concentrations of thyroxin, triiodothyronin, cholesterol and total lipids in beef steers fed ronnel. J. Anim. Sci. 56: 125-131; (1983)

Rutter, H.A. and Banas, D.A. Seventy eight week tumorigenic study in the ICR Swiss mice with Sumithion, Vienna, Virginia, Hazleton Laboratories (Technical Report No. HT-51-0002, submitted to WHO by Sumitomo Chemical Co., Ltd, Osaka, Japan); (1975)

Sahal, M., Altintas, A., Arslan, H.H., Ural, K., Aksoy, E. Serum hepatitis associated with administration of tetanus toxin in serum producing horses and therapy. Reveu Med. Wet. 155, 10, 476 -482; (2004)

Sayim, F., Uyanikgil, Y., Aktug, H., Yavasoglu, A., Yavasoglu, N.U.K. and Turgut, M. Neurotoxic effects of cypermethrin in Wistar rats: a hematological, biochemical and histopathological study. J. Health Science. 51: 300-307; (2005)

Shadnia, S., Azizi, E., Hussein, R., Khaki, S., Roulade, S., Pajoumand, P., Jalali, N. and Abdollahi, M. Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in organophosphorus insecticide formulators. Hum Exp Toxicol., 24: 439-44; (2005).

Shakoori, A.R., Rausal, Y.J. and Ali, S.S. The effect of long term administration of dieldrin on biochemical components in blood serum of albino rats. Folia Biol., 32: 213-222; (1984)

Sweilum, M.A. Effect of sublethal toxicity of some pesticides on growth parameters, haematological properties and total production of Nile tilapia Oreochromis niloticus L.) and water quality of ponds. Aquaculture Research, 37: 1079–1089; (2006)

Teimouri, F., Amirkabirian, N., Esmaily, H., Mohammadirad, A., Aliahmadi, A. and Abdollahi, M. Alteration of hepatic cells glucose metabolism as non- cholinergic detoxication mechanism in

www.SID.ir

Archive OF SID

counteracting diazinon - induced oxidative stress. J. Toxicol. Environ. Health. 25: 697-703; (2006)
31) Tos-Luty, S., Przebirowska, D.O., Latuszinska, J., Tokaraska, R.M. and Haratym, M.A. Dermal and oral toxicity of malathion in rats. Ann. Agric. Environ. Med. 10: 101-106; (2003)
32) Trottier, B.L., Fraser, A.R., Planet, G. and Ecobichon, D.J. Subacute toxicity of technical fenitrothion in male rats. Toxicology, 17: 29-38; (1980)
33) Wahlefeld, A.W. Triglycerides determinations after enzymatic hydrolysis; in methods of enzymatic analysis, Nergmer, H.V. (Ed), Academic Press, New York. vol. 4, pp: 18-31; (1974)
34) World Health Organization (WHO). Environmental health criteria no.153. Fenitrothoin. Geneva, World Health Organization; (1992)
35) Yamamoto, T., Egashira, T., Yoshida, T. and Kuroiwa, Y. Increase of adrenal weight in rats by the repeated administration of fenitrothion. Toxicol. Lett. 11: 187-191; (1982)
36) Zama, D., Meraihi, Z., Boubekri, N., Amrani, A., Tebibel, S. and Baali, N. Assessment of the changes in some diagnostics enzymes parameters in wistar albino rats treated with pesticides during gestation. Sciences & technologie. 23: 51-56; (2005)

www.SID.ir

Archive OF SID

www.SID.ir