Archive of SID

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره دوازدهم/ پائیز ۱۳۸۶/ ۳۱-۲۳

بررسی اثرات سدیم فلوراید بر روی القاء تغییرات تخریبی سلولهای قلبی در موش صحرایی بالغ

دکتر محمد جعفر رضایی[۱]، مرتضی ابوذری[۲]، دکتر شهره رضایی[۳]، دکتر بهرام نیکخو[۴]، مسعود علاسوند[۵]، رضا صالحی[۶]، دکتر فردین فتحی[۷]، پروین ثابتی[۸]

۱- PhD جنین شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کردستان، (مؤلف مسوول) Rezaiemj@hotmail.com

۲-کارشناس ارشد آناتومی، مربی گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۴- استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۵-کارشناس ارشد فیزیولوژی، مربی گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۶- کارشناس ارشد آمار، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۷- PhD آناتومی، استادیار گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۸- کارشناس ارشد بافت شناسی، مربی گروه بافت شناسی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

چکیده

زمینه و هدف: در طی پنجاه سال گذشته شواهد علمی متعددی نشان داده است که فلوراید احتمالاً می‌تواند سبب کاهش طول عمر، ایجاد سرطان، انواع اختلالات روانی، تشدید استئوپروز و شکستگی استخوان لگن در افراد مسن شود.

فلوراید می‌تواند پاسخهای التهابی را القا کرده و موجب توقف سیکل سلولی و القای نوعی از مرگ سلولی تحت عنوان آپوپتوزیس در سلولهای جانوری در محیط کشت گردد. اما اطلاعات ما در مورد اثرات فلوراید بر روی هیستولوژی قلب بسیار ناچیز است. در مدلهای حیوانی گزارشات اندکی در مورد اثرات سدیم فلوراید بر روی القای تغییرات تخریبی در قلب وجود دارد. در مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته اثرات دراز مدت سدیم فلوراید بر روی سلولهای قلبی بررسي شده است. هدف این مطالعه بررسی اثرات کوتاه مدت فلورزیس تجربی بر روی تغییرات هیستولوژیکی سلولهای میوکاردی در موش صحرایی است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۵۶ سر موش صحرایی بالغ نر نژاد Sprague dawley به طور تصادفی به گروههای تجربی و کنترل تقسیم شدند (هشت گروه، تعداد در هر گروه هفت سر). در گروههای آزمایشی سدیم فلوراید به میزان ۱۰mg/kg/dayو ۲۰ و به مدت ۱۴ و ۲۸ روز به صورت زیر پوستی تزریق شد. گروههای کنترل میزان هم حجمی از بافر فسفات را دریافت کردند. وزن قلب و وزن بدن در گروههای کنترل و آزمایش اندازه‌گیری شد و نمونه‌های قلب جهت مطالعات هیستولوژیکی آماده شدند و بصورت معمول رنگ‌آمیزی شدند. نتایج با استفاده از آزمون Student T-test آنالیز شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که وزن قلب و وزن بدن در گروههای آزمایشی در مقایسه با گروههای کنترل بطور معنی‌داری کاهش یافت. در گروه تجربی، میوکارد تغییرات دژنراتیوی را پس از تزریقات روزهای ۱۴ و ۲۸ نشان داد، این تغییرات شامل ظهور میوسیتهای هایپرکروماتیک و خونریزیهای کوچک بود. در این گروه میوسیتهای دژنراتیو تغییراتی نظیر ناپدید شدن هسته‌ها، فیبرینولیزیس را نشان دادند. همچنین افزایش سلولهای بینابینی در بافت همبندی میوکاردیوم روی داد. میزان آسیب میوکارد ارتباط با دوز فلوراید تزریق شده داشت ($p<۰/۰۵$). در حیوانات گروه کنترل، میوکارد هیچیک از تغییرات ذکر شده را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: تزریق سدیم فلوراید موجب کاهش معنی‌دار وزن بدن و وزن قلب در طی مراحل اولیه تزریق می‌شود. مطالعات هیستولوژیکی در طی این دوره تغییرات دژنراتیوی را در میوکارد نشان داد.

کلید واژه‌ها: میوکارد، هیستولوژی، سدیم فلوراید.

وصول مقاله: ۸۵/۷/۲۵ اصلاح نهایی: ۸۶/۸/۳۰ پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۱

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

آلودگی با فلوراید یکی از مشکلات زیست محیطی است که بر سلامت جوامع انسانی هم، اثرگذار است. سدیم فلوراید یکی از مواد زایدی است که در صنایع ایجاد می‌شود و هم اکنون به عنوان یکی از مواد آلاینده مطرح است. تحقیقات گذشته نشان داده است که آلودگی با فلوراید تغییرات تخریبی روند ساخت کلاژن و پیری را القا می‌کند. از عوامل القاءکننده سرطان است و سبب بروز تغییرات دژنراتیوی در سیستم عصبی می‌شود. این ماده تسریع‌کننده استئوپروز است و سبب ایجاد شکستگی در استخوانها می‌شود (۶-۱). مطالعات نشان داده است که این ماده القاءکننده مرگ سلولی است (۷) و سبب کاهش توان سیستم ایمنی بدن می‌شود (۸,۹). بر اساس مطالعاتی که صورت گرفته است مشخص شده است که در حدود ۵۰٪ از آبهای زیر زمینی آلودگی به فلوراید دارند. این مسئله از آن جهت اهمیت دارد که آب بیشتر روستاها از منابع زیر زمینی تأمین می‌شود. در همین زمینه مطالعات اپیدمیولوژیکی نیز نشان داده است که در این نواحی شیوع بیماریهای قلبی و عروقی بیشتر است (۱۰).

در نواحی صنعتی و شهری نیز با پیشرفت صنایع و استفاده از فلوراید در صنایعی از قبیل لاستیک سازی، ساخت پلاستیکهای سبک و تفلون، استفاده از این ماده در صنایع دارویی و حتی فلوروتراپی و..... سبب شده است که محققین در مورد عوارض جانبی فلوراید تحقیقاتی را انجام دهند (۸). لذا بررسی عوارض استفاده از فلوراید بصورت In vivo در مدل حیوانی حائز اهمیت است. از سوی دیگر گزارشاتی وجود دارد مبنی بر اینکه سدیم فلوراید می‌تواند سبب ایجاد تغییرات تخریبی در سلولهای قلبی شود. بر اساس مطالعاتی که در زمینه اثرات فلوروزیس بر روی خرگوش صورت گرفته است مشخص شد که سدیم فلوراید می‌تواند تغییرات دژنراتیوی را در سلولهای میوکاردی در دراز مدت ایجاد نماید (۱۰). با توجه به این که هم اکنون مسئله بیماریهای قلبی عروقی یکی از عوامل تهدیدکننده سلامتی انسانها در قرن حاضر است انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. در تحقیق حاضر اثرات کوتاه مدت سدیم فلوراید بر روی القای تغییرات مورفولوژیکی سلولهای قلب در مدل موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است. لازم به ذکر است که در مورد اثرات کوتاه مدت فلوروزیس بر روی سلولهای قلبی در این مدل آزمایشگاهی گزارشات اندکی وجود دارد.

روش بررسی

تحقیق حاضر برروی ٦٥ سر موش صحرایی نر بالغ شصت روزه نژاد Sprague dawley صورت گرفت. موشهای صحرایی در مرکز حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی کردستان نگهداری شدند و در طول دوره آزمایش دسترسی کافی به آب و مواد غذایی داشتند. این حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. موشهای صحرایی توزین و به صورت تصادفی در گروههای کنترل (چهارگروه) و آزمایش (چهارگروه) تقسیم شدند تعداد موشها در هر گروه هفت سر بود. در گروههای آزمایشی یک و دو سدیم فلوراید به ترتیب (با دوزهای mg/kg/day ۱۰ و ۲۰) بصورت زیر پوستی تزریق شد و در گروههای کنترل نیز میزان هم حجمی از آب مقطر بصورت زیر پوستی تزریق شد (۹).

www.SID.ir

Archive of SID

در روزهای ۱۴ و ۲۸ پس از تزریق سدیم فلوراید، موشها با استفاده از تزریق داخل صفاقی پنتوباربیتال سدیم بصورت عمقی بیهوش شدند و پس از اندازه‌گیری وزن بدن و وزن قلب، از ۱/۳ میانی بطن چپ رتهای مورد آزمایش نمونه‌گیری به عمل آمد.

در بخش مطالعات میکروسکوپی نمونه‌ها در فیکساتیو بوئن فیکس شدند. سپس نمونه‌ها به صورت روتین پروسس داده شدند و برشهایی با ضخامت ۸ میکرون از بلوکها تهیه شد. برشها با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و مطالعات هیستولوژیکی صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و انجام آزمون آماری Student T-test صورت گرفت.

یافته‌ها

نتایج کمی

اندازه‌گیری وزن قلب و وزن حیوان

در گروههای کنترل و آزمایش وزن بدن و وزن قلب موشهای صحرایی در زمان نمونه‌گیری اندازه‌گیری شد. نتایج مربوطه در جدولهای ۱ و ۲ آمده است. نتایج نشان می‌دهد که وزن بدن و وزن قلب در گروههای آزمایشی کاهش یافته است.

جدول ۱ :وزن بدن و وزن قلب موشهای صحرایی را در گروههای کنترل و آزمایشی (NaF:10mg/kg) نشان می‌دهد.

گروهها	دوهفته		چهارهفته	
پارامتر	کنترل	آزمایش	کنترل	آزمایش
وزن بدن(گرم)	۲۷۹/۲۵±۶/۳۷	۲۷۴/۲۵±۷/۱۷	۲۸۲/۲۵±۷/۰۴	××۲۶۶/۲۵±۵/۱
وزن قلب(گرم)	۲/۲۴±۰/۰۴	×۲/۱۸±۰/۰۲	۲/۲۸±۰/۰۵	××۲/۱۱±۰/۰۲

×: اختلاف معنی‌داری بین گروههای کنترل و آزمایش وجود دارد ($p<0/05$)

××: اختلاف معنی‌داری بین گروههای کنترل و آزمایش وجود دارد ($p<0/01$)

جدول ۲ : وزن بدن و وزن قلب موشهای صحرایی را در گروههای کنترل و آزمایشی (20mg/kg) نشان می‌دهد.

گروهها	دو هفته		چهار هفته	
پارامتر	کنترل	آزمایش	کنترل	آزمایش
وزن بدن(گرم)	۲۷۶/۵±۵/۱۱	×۲۶۲/۲۵±۶/۱۳	۲۸۵/۳۱±۸/۱	×۲۵۲/۵۲±۴/۸۵
وزن قلب(گرم)	۲/۲۲±۰/۰۲	۲/۰۷±۰/۰۲	۲/۳±۰/۰۵	۱/۹۱±۰/۰۴

×: اختلاف معنی‌داری بین گروههای کنترل و آزمایش وجود دارد ($p<0/01$)

مطالعات میکروسکوپی

مطالعات هیستولوژیکی در گروههای کنترل نشان داد که سلولهای قلبی دارای سارکوپلاسم مشخص با خطوط عرضی و هسته‌ای تقریباً یوکروماتین در مرکز سلولها هستند. این سلولها توسط بافت همبند ظریفی از یکدیگر جدا شده‌اند. هسته تقریباً یوکروماتین و سلولها توسط بافت همبند ظریفی از هم جدا شده‌اند (شکل ۱).

مطالعات هیستولوژیکی در گروه آزمایشی دو هفته با دوز ۱۰ mg/kg نشان داد که مورفولوژی سلولهای میوکاردی در گروه آزمایش تغییراتی را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. برخی از سلولهای میوکاردی منظره ائوزینوفیل تری داشتند (ظاهری تیره‌تر داشتند).

www.SID.ir

Archive of SID

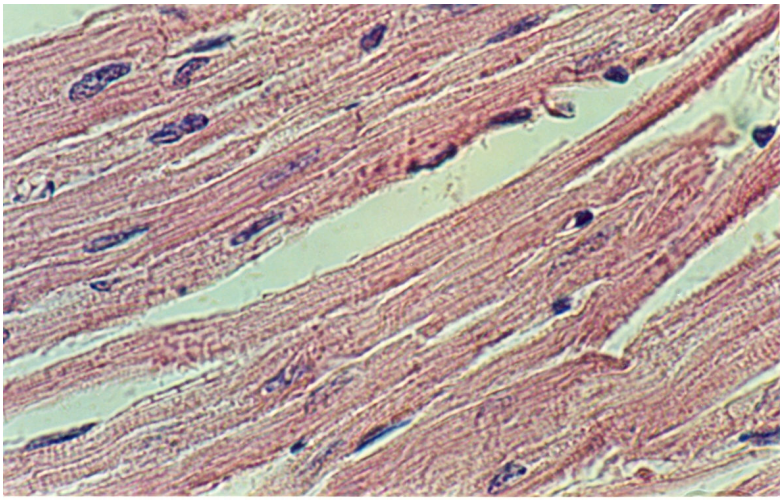
هسته این سلولهای ائوزینوفیلیک وضعیت هتروکروماتینی تری داشت و در ضمن جایگاه هسته بصورت اکسنتریک بود (در مقایسه با گروه کنترل).

مطالعات هیستولوژیکی نشان داد که در این گروه آزمایشی، نفوذپذیری رگهای خونی افزایش پیدا کرده و تعدادی ازگلبولهای قرمز در فضاهای خارج رگی و بین سلولهای میوکاردی مشاهده شد (شکل ۲). این تغییرات در گروههای کنترل مشاهده نمی‌شدند. شواهد هیستولوژیکی که نشانگر وقوع فیبرینولیزیس در این سلولهای ائوزینوفیلیک بود مشاهده شد. هسته این سلولها بصورت متراکم و در وضعیتی خارج از مرکز سلول قرار داشت (شکل ۳).

در گروه آزمایشی چهار هفته با دوز10 mg⁄kg (گروه آزمایشی شماره ۲) مورفولوژی سلولهای میوکاردی تغییراتی در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. این تغییرات مشابه با گروه آزمایشی شماره ۱ بود اما تغییرات به میزان بیشتری روی داد و سلولهای میوکاردی تیره به نسبت بیشتری مشاهده شدند این سلولها هسته‌ای داشتند که در مراحل پیکنوز واقع شده بود.

در گروه آزمایشی دو هفته با دوز 20 mg⁄kg (گروه آزمایشی شماره ۳) مورفولوژی سلولهای میوکاردی تغییراتی را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. در گروه آزمایشی شماره ۳ نکته قابل توجه حضور سلولهای میوکاردی تیره (ائوزینوفیل‌تر) بیشتری در مقایسه با گروههای آزمایشی قبلی بود.

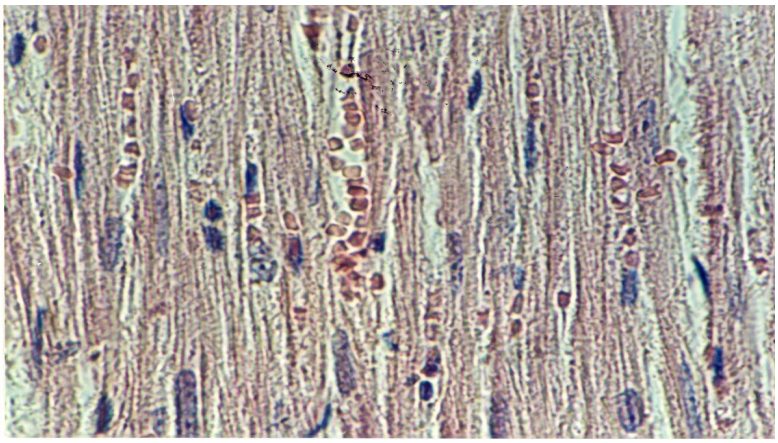
در گروه آزمایشی چهار هفته با دوز 20 mg⁄kg (گروه آزمایشی شماره ۴) تغییراتی مشابه گروههای آزمایشی شماره ۳ روی داد. در این گروه، سلولهای میوکاردی تیره با فراوانی بیشتری مشاهده شدند. در برشهای طولی میزان بافت همبندی افزایش بیشتری یافته بود البته جهت‌گیری عناصر رشته‌ای همبندی نامنظم بود و آرایش نامنظمی داشتند. در بافت همبند سلولاریتی افزایش قابل توجهی داشت (شکل ۴).



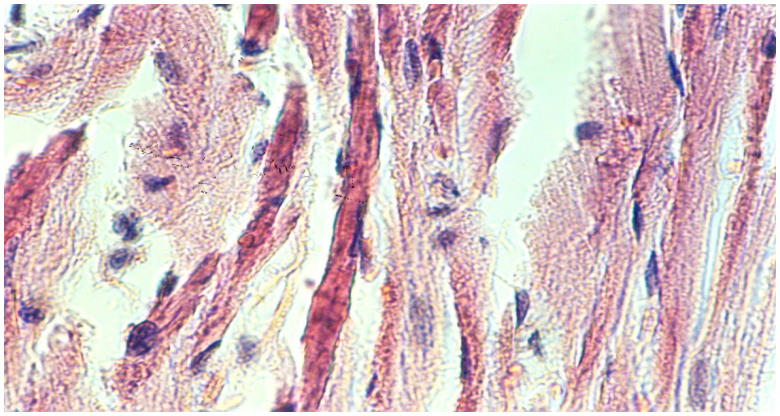
شکل ۱: سلولهای میوکاردی را در گروه کنترل نشان می‌دهد رنگ‌آمیزی H&E بزرگنمایی ۴۰۰×

www.SID.ir

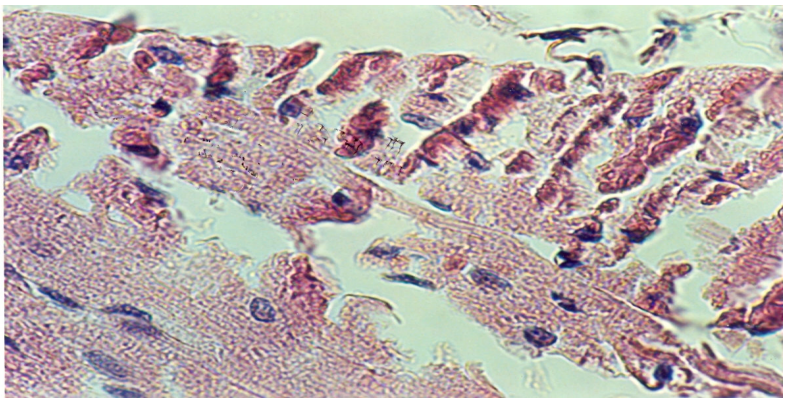
Archive of SID



شکل ۲: سلولهای میوکاردی را در گروه آزمایشی نشان می‌دهد افزایش نفوذپذیری مویرگهای قلبی و اینفلتراسیون سلولی در بین سلولهای میوکاردی قابل تشخیص است رنگ‌آمیزی H&E بزرگنمایی ۴۰۰×



شکل ۳: سلولهای میوکاردی را در گروه آزمایشی نشان می‌دهد افزایش نفوذپذیری مویرگهای قلبی و اینفلتراسیون سلولی در بین سلولهای میوکاردی سلولهای میوکاردی ائوزینوفیل تر و فیبرینولیزیس محدود قابل تشخیص است رنگ‌آمیزی H&E بزرگنمایی ۴۰۰×



شکل ۴: سلولهای میوکاردی را در گروه آزمایشی نشان می‌دهد سلولهای میوکاردی تیره‌تر (ائوزینوفیل تر) به تعداد بیشتری مشاهده می‌شوند رنگ‌آمیزی H&E بزرگنمایی ۴۰۰×

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

در تحقیق حاضر تغییرات آناتومیکی و هیستولوژیکی قلب موش صحرایی بالغ پس از تزریق زیر پوستی سدیم فلوراید بررسی شد. بر اساس یافته‌های این مطالعه استفاده از سدیم فلوراید در دوزهای ۱۰ میلی‌گرم و ۲۰ میلی‌گرم و در زمانهای ۲ و ۴ هفته پس از تزریق سبب القای تغییراتی در قلب موش صحرایی می‌شود. این تغییرات شامل کاهش وزن بدن و قلب بود. مطالعه حاضر نشان دادکه این کاهش وابسته به دوز و دوره زمانی تزریق است. در گروههای آزمایشی چهار هفته و بخصوص در دوز mg/kg ۲۰ این کاهش معنی‌دار بود. در خصوص کاهش وزن بدن و وزن قلب به دنبال استفاده از فلوراید در نمونه‌های حیوانی گزارشی نیافتیم.

در این زمینه مطالعات اپیدمیولوژیکی که در سال ۱۹۹۰ صورت گرفته نشان داده است که در جوامعی که آب آشامیدنی آنها در معرض آلودگی به فلوراید قرار گرفته‌اند درصد بیشتری از آنها به بیماریهای کلیوی مبتلا شده‌اند. نتایج این مطالعات نشان داده است که در این جوامع میانگین وزن بدن در مقایسه با سایر جوامع کمتر است (۱۱,۱۲).

در تحقیق حاضر مشاهده شد که وزن قلب در گروههای دو هفته‌ای و چهار هفته‌ای در مقایسه با گروه کنترل کاهش پیدا می‌کند، در این خصوص از دیگر محققین گزارشی نیافته‌ایم اما بر اساس مطالعاتی که صورت گرفته است مشخص شده است که سدیم فلوراید بر روند ساخته شدن کلاژن اثر مهاری دارد (۱۸-۱۳). با توجه به اینکه کلاژن عمده‌ترین پروتئینی است که در بدن یافت می‌شود بنابراین کاهش وزن بدن بدنبال استفاده از سدیم فلوراید در تحقیق حاضر می‌تواند ناشی از اثرات احتمالی این ماده بر روی مهار ساخته شدن کلاژن و یا القای مکانیسمهای دژنراتیوی در این پروتئین باشد.

بر اساس یافته‌های این مطالعه استفاده از سدیم فلوراید در گروههای آزمایشی ۲ و ٤ هفته‌ای، سبب القای تغییرات تخریبی در سلولهای عضله قلب می‌شود. بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر اثرات سدیم فلوراید در این مطالعه وابسته به دوز سدیم فلوراید و وابسته به مدت زمان تزریق است. به گونه‌ای که مطالعات کیفی نشان داد تغییرات تخریبی در گروههای آزمایشی چهار هفته‌ای بیشتر از گروه آزمایشی ۲ هفته‌ای بود.

در مطالعه حاضر مطالعات هیستولوژیکی نشان داد که در سلولهای میوکاردی گروههای آزمایشی دو هفته و چهار هفته‌ای سلولهایی با سیتوپلاسمی تیره‌تر (ائوزینوفیل‌تر) مشاهده شدند این سلولها در گروههای کنترل مشاهده نشدند، وجود این سلولها نشان دهنده تغییرات تخریبی و فیبرینولیزیس در سلولهای قلبی است این سلولها در مقایسه با سایر سلولهای قلبی ابعاد کوچکتری داشتند و هسته این سلولها در مقایسه با سلولهای دیگر ظاهری چروکیده و جایگاهی خارج از مرکز سلول داشتند. این تغییرات نشان دهنده وجود تغییرات تخریبی در سلولهای قلبی است. ویژگی‌های این سلولهای آسیب دیده بسیار شبیه به ویژگی‌های مرگ سلولی است که تحت عنوان مرگ شبه آپوپتوزی از آن نام برده می‌شود. Takemura و همکارانش در بررسیهایی که در مورد مرگ سلولهای قلبی پس از انفارکتوس انجام داده‌اند وجود سلولهای میوکاردی تیره‌ای را گزارش دادند که بر اساس یافته‌های ایشان این سلولها سلولهای آسیب دیده‌ای هستند که دچار نوعی از مرگ سلولی به نام مرگ آپوپتوتیکی شده‌اند (۱۹).

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعات ما در سال ۲۰۰۵ در رابطه با اثرات کوتاه مدت دگزامتازون بر روی سلولهای قلبی نوزاد موش صحرایی نشان داد که دگزامتازون سبب ایجاد تغییرات تخریبی در سلولهای قلبی می‌شود و بررسیهای فراساختاری نشان داد که سلولهای میوکاردی تیره (ائوزینوفیل‌تر) که پس از استفاده از دگزامتازون مشاهده می‌شوند سلولهایی هستند که وارد پروسه مرگ آپوپتوزی شده‌اند (۲۰). بنابراین بر اساس ویژگیهای مورفولوژیکی سلولهای دژنراتیوی که در تحقیق حاضر مشاهده شد می‌توان گفت که سدیم فلوراید در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم سبب القای تغییرات تخریبی در سلولهای میوکاردی می‌شود و نوع مرگ سلولی احتمالاً آپوپتوتیکی است. البته لازم است برای تشخیص قطعی نوع مرگ سلولی آپوپتوتیکی از تکنیکهای ایمونوهیستوشیمیایی و مشاهدات میکروسکوپی الکترونی استفاده کرد.

در سال ۲۰۰۱ Shashi و همکارانش اثرات سدیم فلوراید را بر روی سلولهای عضلانی قلبی در خرگوش بررسی کرد بر اساس یافته آنان سدیم فلوراید در دراز مدت یعنی هشت هفته پس از تزریق به صورت زیر پوستی سبب القای تغییرات تخریبی در بافت قلبی می‌شود بر اساس یافته‌های ایشان سدیم فلوراید در دوزهای ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم سبب القای تغییرات تخریبی در قلب می‌شود. ایشان به فیبرینولیزیس در قلب اشاره کردند اما به حضور سلولهای تیره میوکاردی که در تحقیق حاضر مشاهده شده است اشاره‌ای نکرده‌اند (۱۰).

در سال ۲۰۰۵ یافته‌های Cicek و همکارانش نشان داد که اضافه کردن سدیم فلوراید در آب آشامیدنی (در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در لیتر) در دراز مدت یعنی پس از ۶ ماه سبب ایجاد تغییراتی در سطح آنزیمهای آنتی اکسیدان در قلب می‌شود اما به ماهیت تغییرات سلولهای قلبی اشاره‌ای نکرد (۲۱).

سؤالی که پیش می‌آید این است که سدیم فلوراید از چه راههایی سبب القای تغییرات تخریبی می‌شود؟

ظاهراً سدیم فلوراید بر روی سیکل سلولی اثرگذار است. مطالعاتی که در سال ۲۰۰۳ توسط zhang و همکارانش در مورد اثرات سدیم فلوراید روی رشد سلول صورت گرفته است نشان داده است سیکل سلولی و مرگ سلول (آپوپتوزیس) در سلولهای استئوبلاست تحت اثر سدیم فلوراید قرار می‌گیرد. مطالعات آنان نشان داده است که با استفاده از ماده سدیم فلوراید درصد سلولهایی که وارد مرحله (آپوپتوزیس) می‌شوند، افزایش می‌یابد. سیکل سلول (چرخه سلولی) و مرحله همانند سازی تحت تأثیر سدیم فلوراید قرار می‌گیرد و زمان سیکل سلولی کاهش پیدا می‌کند (۲۲).

مطالعاتی که توسط Refsnes و همکارانش در سال ۲۰۰۳ صورت گرفته، نشان داده است که سدیم فلوراید باعث القای آپوپتوزیس و افزایش مرگ سلولهای پوششی ریه از طریق پروتئین کیناز c وآنزیمهای وابسته به کلسیم می‌شود (۲۳).

مطالعات دیگری که توسط chen و همکارانش در سال ۲۰۰۳ صورت گرفته، نشان داده است که سدیم فلوراید در محیط کشت و در غلظتهای میلی‌مول سبب القای مرگ سلولی می‌شود آنان جهت تشخیص مرگ سلولی از تکنینک Tunel و فلوسیتومتری استفاده کردند (۲۴). مطالعات Tokunaga و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نشان داده که در محیط کشت، غلظتهای در حد میلی‌مولار سدیم فلوراید باعث القای مرگ سلولی (آپوپتوزیس) از طریق فعال‌کردن آنزیمهای کاسپاز و

www.SID.ir

Archive of SID

تکه‌تکه شدن DNA در سلولهای توموری می‌شود. آنها نشان دادند که مرگ سلول در این مرحله ناشی از کاهش در مصرف گلوکز توسط سلول است (۲۵).

مطالعات Yu و همکارانش در سال ۲۰۰۲ نشان داده است که سدیم فلوراید سبب القای مرگ سلولهای کلیوی می‌شود. بر اساس گزارش ایشان نوع مرگ سلولی از نوع آپوپتوزیس است (۲۶).

در مورد سایر مکانیسمهای عمل سدیم فلوراید مطالعات Anuradha در سال ۲۰۰۱ نشان داده است که سدیم فلوراید ممکن است از طریق استرس اکسیداتیو والقاء پراکسیداسیون لیپیدها و اثر بر روی پتانسیل غشاهای میتوکندری سبب شود که ماده‌ایی به نام سیتوکروم c به سیتوپلاسم آزاد شود و از این طریق باعث به راه افتادن واکنشهایی شود که در نهایت منجر به مرگ سلول می‌شود (۲۷).

مطالعات دیگری توسط Anuradha در سال ۲۰۰۰ صورت گرفته است که در مورد مکانیسم مرگ سلول توسط سدیم فلوراید نشان می‌دهد که فلوراید در سلولهای (hl-۶۰) از طریق فعال‌کردن آنزیمهای کاسپاز ۳ در نهایت سبب آسیب به DNA و مرگ سلول می‌شود (۲۸). با توجه به یافته‌های این محققین و یافته‌های تحقیق حاضر احتمال دارد که سلولهای تیره میوکاردی که پس از تزریق سدیم فلوراید در گروههای آزمایشی مشاهده شد همان سلولهایی باشند که وارد مراحل مرگ آپوپتوزیس شده‌اند.

در تحقیق حاضر میزان فضاهای بین سلولی در گروههای آزمایشی در مقایسه با گروههای کنترل افزایش یافت (ادم). حضور سلولهای خونی در بین سلولهای میوکاردی نشان داد که میزان نفوذپذیری رگهای خونی نیز افزایش یافت در این خصوص نیز گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد سدیم فلوراید می‌تواند بر روی نفوذپذیری رگهای خونی اثر بگذارد. بر اساس گزارشات موجود فلوراید با تخریب سد خونی- مغزی- نخاعی سبب تغییر در نفوذپذیری مویرگهای مغزی و نخاعی می‌شود و به این ترتیب روند تغییرات تخریبی در سیستم عصبی فعال می‌شود (۸).

نتیجه‌گیری

بطور کلی یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که سدیم فلوراید در دوزهای ۱۰mg/kg و ۲۰ سبب تغییراتی در وزن موش صحرایی و وزن قلب می‌شود. مطالعات هیستولوژیکی نیز نشان داد که سدیم فلوراید سبب القای تغییرات تخریبی در سلولهای میوکاردی می‌شود.

References

1. Uslu B. Effect of fluoride on collagen synthesis in the rat. Res Exp Med (Berl) 1983; 182(1): 7-12.
2. Phyllis J, Mullenix. Fluoride exposure during pregnancy links to learning disabilities: Attention deficit and behavior disorders. Neurotoxicology and Teratology 1995; 17(2): 25-29.
3. Varner JA, Jensen KF, Horvath W and Iisaacson R. Chronic administratIon of aluminum-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: Alterations in neuronal and cerebrovascular integrity fluoride. Environmental research 1998; 31(2): 91-95.
4. Bhatnagar M, Rao P, Sushma J, Bhatnagar R. Neurotoxicity of fluoride: neurodegeneration in hippocampus of female mice. Indian J Exp Biol 2002; 40(5): 546-54.
5. Zhang Z, Xu X, Shen X, Xu X. Effect of fluoride exposure on synaptic structure of brain areas related to learning-memory in mice. Wei Sheng Yan Jiu. Jul 1999; 28(4): 210-2.
6. Sogaard CH, Mosekilde L, Schwartz W, Leidig G, Minne HW, Ziegler R. Effects of fluoride on rat vertebral body biomechanical competence and bone mass. Bone 1995; 16(1): 163-9.

www.SID.ir

Archive of SID

7. Song JS, Park YD, Hyun JW, Kim JH. Induction of apoptosis by sodium fluorosilicate treatment in human osteogenic sarcoma (HOS) cells. Anticancer Res 2005; 25(1A): 391-5.
8. Jain SK, and Susheela AK, Effect of sodium fluoride on antibody formation in rabbits, Environmental research 1987; 44: 117-125.
9. Shiela Gibson, Effects of fluoride on immune system function Complementary Medical Research 1992; 6: 111-113.
10. Shashi A. Histopathology of myocardial damage in experimental fluorosis in rabbits. Fluoride Research Report 2001; 34(43): 43-50.
11. Vilber AO, Bello and Hillel J, Gitelman. High fluoride exposure in hemodialysis patients. American Journal of Kidney Diseases 1990; 15: 320-324.
12. Y Yoshisa, Experimental studies on chronic fluorine poisoning. Japanese journal of Industrial Health 1959; 1: 683-690.
13. Miao Q, Xu M, Liu B, You B. In vivo and in vitro study on the effect of excessive fluoride on type I collagen of rats. Wei Sheng Yan Jiu 2002; 31(3):145-7.
14. AK Susheela and Mohan Jha. Effects of fluoride on cortical and cancellous bone composition. IRCS Medical Sciences: Library Compendium 1981; 9(11): 1021-1022.
15. Susheela AK and Mukerjee D. Fluoride poisoning and the effect of collagen biosynthesis of osseous and nonosseous tissue. Toxicological European Research 1981; 3(2): 99-104.
16. Sharma YD. Effect of sodium fluoride on collagen cross-link precursors. Toxicological Letters. 1982; 10: 97-100.
17. Sharma YD. Variations in the metabolism and maturation of collagen after fluoride ingestion. Biochemica et Biophysica Acta, 1982; 715: 137-141.
18. Marian Drozdz. Studies on the influence of fluoride compounds upon connective tissue metabolism in growing rats. and effect of sodium fluoride with and without simultaneous exposure to hydrogen fluoride on collagen metabolism. Journal of Toxicological Medicine 1984; 4: 151-157.
19. Genzou Takemura, Michiya Ohno, Yukihiro Hayakawa, Jun Misao, Motoo Kanoh, Atsuko Ohno, and et al. Role of apoptosis in the disappearance of infiltrated and proliferated interstitial cells after myocardial infarction. Circulation Research. 1998; 82: 1130-1138.
20. Rezaie MJ, Rezazadeh M, Abuzary M, Alsavand M, Ghidary E, Rezaie S,and Fatholahpour A. Ultrastructural changes of myocyte induced by dexamethasone injection in new born rat .Iranian Heart Journal 2005; 6(4): 55-62.
21. Cicek E, Aydin G, Akdogan M, Okutan H. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. Hum Exp toxicol 2005; 24(2): 79-87.
22. Zhang Y, Sun G, Jin Y, Wang Y. Effects of fluoride on cell cycle and apoptosis in cultured osteoblasts of rats. Wei sheng yan jiu 2003; 32(5): 432-3.
23. Refsnes M, Schwarze PE, Holme JA, Lag M.Fluoride-induced apoptosis in human epithelial lung cells, A549 cells): role of different G protein-linked signal systems. Hum Exp Toxicol Mar 2003; 22(3): 111-23.
24. Chen J, Chen X, Yang K, Xia T, Xie H. Studies on DNA damage and apoptosis in rat brain induced by fluoride. Zhonghua yu fang yi xue za zhi Jul 2002; 36(4): 222-224.
25. Tokunaga T, Morshed SR, Otsuki S, Takayama F, Satoh T, Hashimoto K, and et al. Effect of antioxidants, oxidants, metals and saliva on cytotoxicity induction by sodium fluoride. Anticancer Res. 2003; 23(5A): 3719-26.
26. Yu R, Xia T, Wang A, Chen X. Effects of selenium and zinc on rat renal apoptosis and change of cell cycle induced by fluoride Article in Chinese Zhonghua yu fang yi xue za zhi 2002; 36(4): 219-21.
27. Anuradha CD, Kanno S, Hirano S. Oxidative damage to mitochondria is a preliminary step to caspase-3 activation in fluoride-induced apoptosis in HL-60 cells. Free radic boil med 2001; 31(3): 367-73.
28. Anuradha CD, Kanno S, Hirano S. Fluoride induces apoptosis by caspase-3 activation in human leukemia HL-60 cells. Arch Toxicol 2000; 74(4-5): 226-30.

www.SID.ir