مقاله

تغییرات هیستولوژیک بیضه موش صحرایی پس از مواجهه تحت حاد با سرب و درمان آن با دی-پنی سیلامین

◎ **دانیال روشندل*، مرگن کلوی*، ثریا غفاری M.Sc.*، محمد غراوی M.Sc.*،**

غلامرضا روشندل M.D.* ، محمدجعفر گلعلی‌پور Ph.D.*

* بخش بافت‌شناسی و جنین‌شناسی دانشکده پزشکی گرگان

تاریخ وصول: آبان‌ماه ۸۴، تاریخ پذیرش: آذرماه ۸۴

چکیده

هدف: ارزیابی میزان کارآیی دی-پنی سیلامین درکاهش عوارض ناشی ازمسمومیت با سرب بربیضه موش صحرایی.

مواد و روشها: در این تحقیق که یک مطالعه تجربی است ابتدا موشهای صحرایی نر بالغ، آب حاوی ۰/٤درصد استات سرب نوشیدند. پس از ۸ هفته ، ٦ موش انتخاب شده و پس از بیهوشی عمومی بیضه آنها خارج شد. موشهای باقی مانده به دو گروه ریکاوری و درمان تقسیم شدند که برای آنها به ترتیب آب مقطر و mg/kg/day ۳۵-۲۵ دی-پنی سیلامین خوراکی تجویز شد. تغییرات مورفولوژیک بافت بیضه در برشهای رنگ آمیزی شده با روش H&E بررسی شد.

یافته‌ها: پس از ۸ هفته مواجهه با سرب، ضخامت اپیتلیوم زایا و تعداد سلولهای سرتولی در موشهای مواجهه یافته با سرب نسبت به گروه کنترل ، به طور معنی داری کاهش یافته بود ($P<0.05$). پس از ریکاوری یا درمان ، ضخامت اپیتلوم زایا و تعداد سلولهای سرتولی در هر دو گروه کمتر از گروه کنترل بود ($P<0.05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مسمومیت خوراکی تحت حاد با سرب تغییراتی را در مورفولوژی بیضه ایجاد می کند که پس از قطع مواجهه با آن، حتی در صورت درمان با دی-پنی سیلامین هم برگشت پذیر نیستند .

کلیدواژه‌ها: استات سرب، بیضه، ریکاوری، دی-پنی سیلامین، موش صحرایی

مقدمه

سرب یکی از شناخته شده ترین و مهمترین آلاینده‌های محیط زیست است که برای بسیاری از بخشهای بدن سمی است [۲و۱]. طی سالهای اخیر، به‌دلیل استفاده بیش از حد از سرب در صنایع مختلف، میزان این عنصر در هوا، غذا و آب آشامیدنی چندین برابر افزایش یافته است که این عامل سرب را به یک خطر جدی برای سلامت انسانها تبدیل کرده است [۳].

مطالعات بسیاری نشان داده است که یکی از مهمترین عوارض ناشی از مسمومیت با سرب آثار آن بر سیستم تولید مثل است [٦-٤]. طی مواجهه با سرب، میزان این عنصر در

◎ آدرس مکاتبه: گرگان، دانشکده پزشکی، گروه بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، صندوق پستی ۵۵۳-۴۹۱۷۵ Email:danial_roshandel@yahoo.com

بافت بیضه به‌طور وابسته به دوز افزایش می یابد [٤ و ٥]. مسمومیت با سرب باعث افزایش چشمگیری در مرگ برنامه ریزی شده سلولها (آپوپتوز) در لوله‌های منی ساز در موشهای جوان در حال رشد می شود [٤]. این عارضه موجب اختلال در روند اسپرماتوژنز و ساختار بافتی و کاهش فعالیتهای آنزیمی در بافت بیضه می‌شود [٥] هم چنین آسیب سلولهای سرتولی از دیگر عوارضی است که در موشهای مواجهه یافته با سرب گزارش شده است [٦].

مطالعات متعددی نشان داده است که سرب می تواند در بافتهای سخت (مثل استخوان) ذخیره شده و طی سالهای متمادی مجددا وارد جریان خون شود و باعث بروز عوارض ناشی از مسمومیت با سرب حتی در صورت عدم ادامه مواجهه با آن شود [٧ و٨]. برخی بر این عقیده‌اند که این پدیده می‌تواند یکی از عوامل بروز بسیاری از بیماریها در سنین کهولت باشد [٧].

دی ـ پنی سیلامین یک داروی فلز گیر (شلاتور) است که از سالها پیش برای درمان مسمومیت با سرب مورد استفاده قرار می گیرد [٩ و ١٠]. تجویز این دارو می‌تواند باعث افزایش دفع ادراری سرب شود [١١] و در نتیجه این دارو به‌عنوان یک گزینه مناسب برای درمان مسمومیت مزمن با سرب به‌ویژه در افراد بالغ مطرح است [١٢]. اگر چه مصرف دی ـ پنی سیلامین در بسیاری از موارد با کاهش معنی دار سرب خون همراه است [١٣]، با این حال به‌دلیل اینکه دوره درمان آن نسبتا طولانی بوده و با عوارض جانبی بسیاری همراه است [١٣]، بنابراین استفاده از آن در درمان مسمومیت با سرب مورد تردید است.

در این مطالعه ابتدا آثار ناشی از مواجهه خوراکی تحت حاد با سرب بر بیضه موش صحرایی بررسی شده و سپس برگشت پذیری این عوارض در حضور یا عدم حضور دی ـ پنی سیلامین مطالعه شد.

مواد و روشها

٣٦ سر موش صحرایی نر ٨-٦ هفته‌ای از نژاد ویستار از انستیتو پاستورتهران تهیه شده و تحت شرایط ثابت دما (١ °C ± ٢٢) ، رطوبت (٥٠درصد) و نور (١٢ ساعت روشنایی و ١٢ ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به غذا و آب خوراکی نگهداری شدند.

این مطالعه در دو بخش انجام شد. در بخش اول آثار سرب بر مورفولوژی بیضه در موش‌های مواجهه یافته با آن سنجیده شد و در مطالعهٔ دوم برگشت پذیری این عوارض و تأثیر تجویز دی‌ـ پنی‌سیلامین بر این عوارض بررسی و مقایسه شد.

مطالعهٔ اول: در این مرحله موشها به طور تصادفی به سه گروه به شرح زیر تقسیم شدند: ١٢ موش کنترل منفی ، ٦ موش کنترل مثبت و ١٨ موش آزمون که به مدت ٨ هفته به ترتیب آب مقطر، محلول اسید استیک (٠/١٣درصد) و استات سرب محلول در آب مقطر (٠/٤درصد) به عنوان آب خوراکی روزانه، تجویز شد. به محلول حاوی استات سرب مقداری اسید کلریدریک ٥ نرمال اضافه شد تا از تشکیل نمکهای نامحلول سرب در آن جلوگیری شود [١٤]. pH محلولها و محدودهٔ ٦-٥/٥ بوده و این محلولها به طور روزانه تهیه می‌شدند. در پایان هفتهٔ هشتم درمانها قطع شده و ٦ موش از هر گروه انتخاب شدند (همهٔ موشهای گروه کنترل مثبت) و پس از بیهوشی با اتر، کشته شده و بیضه آنها خارج شد و در محلول بوئن تثبیت شد.

مطالعهٔ دوم: موشهای باقی مانده (٦ موش از گروه کنترل منفی و ١٢ موش از گروه آزمون) وارد مطالعهٔ دوم شدند. موشهای گروه آزمون به دو گروه ٦ تایی تقسیم شدند. برای گروه کنترل و ٦ موش از گروه آزمون (گروه ریکاوری) به مدت ٧ هفته آب مقطر تجویز شد. به گروه دیگر آزمون (گروه درمان) ابتدا یک هفته آب مقطر خورانده شده و سپس در یک دورهٔ ٦ هفته‌ای درمان خوراکی دی‌ـ پنی‌سیلامین با دوز mg/kg/d ٣٥-٢٥ اعمال شد (١٣). دی‌ـ پنی سیلامین به شکل کپسولهای ٢٥٠ میلی‌گرمی تهیه شد (Rubio , Spain). محتوای هر کپسول به طور کامل پودر شده و میزان مورد نظر به شکل پودر به موشها خورانده شد. درمان به‌صورت روزانه

در یک دوز و در زمان مشخص (تقریباً ۱ بعدازظهر) و با معدهٔ خالی (۲ ساعت قبل و ۱ ساعت پس از تجویز دارو) انجام شد.

سپس درمان قطع شده و موشها پس از بیهوشی، کشته شده و بیضه آنها خارج شد و در محلول بوئن تثبیت شد. در پایان ٦ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند که به شرح زیر بود:

I: گروه کنترل منفی (۸ هفته آب مقطر)

II: گروه کنترل مثبت (۸ هفته اسید استیک)

III: گروه آزمایش (۸ هفته استات سرب)

IV: گروه کنترل (۱۵ هفته آب مقطر)

V: گروه ریکاوری (۸ هفته استات سرب + ۷ هفته آب مقطر)

VI: گروه درمان (۸ هفته استات سرب + ۱ هفته آب مقطر + ٦ هفته دی- پنی سیلامین)

برای هر موش، بیضه راست خارج شده و وزن آن اندازه گیری شد. بیضه‌ها برای تثبیت شدن در حجم مناسبی از محلول بوئن قرار داده شدند و پس از انجام پروسه بافتی، از بلوکهای پارافینی برشهایی به ضخامت ٦-۵ میکرون تهیه شده و به‌روش H&E رنگ‌آمیزی شدند. برای مشاهده و عکس برداری از لامها از یک ویدئو میکروسکوپ (Olympius,BX51) استفاده شد.

برای تخمین میزان سرب در بافت بیضه روش رنگ آمیزی با رودیزونات سدیم به کار گرفته شد [۱۵]. برای این کار تعدادی از مقاطع بافتی (۱۵-۱۰ مقطع برای هر موش) به‌طور تصادفی انتخاب شده و با روش استاندارد رنگ آمیزی شدند. سپس مقاطع رنگ آمیزی شده با بزرگنمایی ٤۰۰ و ۱۰۰۰ برابر بررسی شدند و گرانولهای قرمز یا تیره در زمینه سبز روشن، به‌عنوان تجمع نمکهای سرب در نظر گرفته شدند [۱۵]. شدت تجمع سرب بر اساس میزان این گرانولها در هر مقطع برای مقایسه گروهها استفاده شد.

برای شمارش سلولها در لوله‌های منی ساز، مقاطع رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین و ائوزین به‌طور تصادفی برای هر موش انتخاب شدند [١٦]. برای هر نمونه، ۳۰ لوله منی ساز گرد یا نسبتا گرد به‌طور تصادفی انتخاب شده و ضخامت اپیتلیوم زایا به‌همراه تعداد سلولهای آن در هر لوله اندازه‌گیری شد (Olysia bioreport). لوله‌ها بدون توجه به مرحله‌ای که در آن قرار دارند در بزرگنمایی ٤۰ برابر انتخاب شده و محاسبات مورد نظر در بزرگنمایی ٤۰۰ برابر انجام شد. ضخامت اپی‌تلیوم زایا از محل غشای پایه تا آخرین مرحله تکامل (اسپرماتیدها) در نظر گرفته شد که بر حسب میکرومتر بیان شد. سلولها نیز بر اساس شکل سیتوپلاسم و هسته آنها [۱۷] شمارش شدند. در هر لوله تعداد سلولهای سرتولی، اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه تعیین شد.

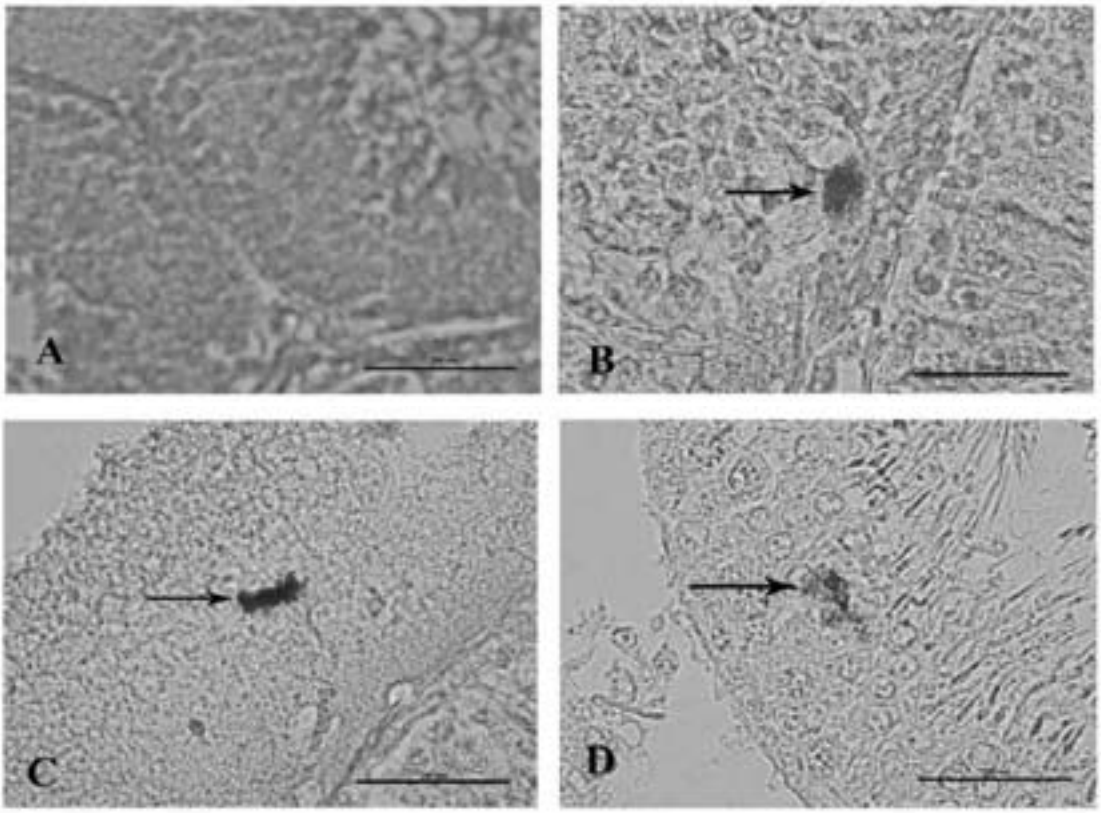
داده‌ها وارد نرم افزار SPSS 12 شده و میانگین داده‌ها در هر گروه با آزمون t-test تعیین شد. برای مقایسه میانگین داده‌ها در بین گروه‌ها از آزمون ANOVA استفاده شد. داده‌ها با $P<0.05$ معنی دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

رنگ آمیزی رودیزونات نشان دهنده تجمع گرانولهای سرب در بیضه موشهای مواجهه یافته با سرب بود که بیشترین تراکم آن در نزدیکی غشای پایه بود. تجمع نسبتا شدید گرانولهای سرب در بسیاری از مقاطع موشهایی که پس از ۸ هفته مواجهه با سرب کشته شده بودند مشاهده شد.

در موشهای کنترل (اعم ازکنترل مثبت و کنترل منفی)، هیچ گونه تجمعی از گرانولهای سرب مشاهده نشد. در گروههای ریکاوری و درمان، اغلب مقاطع دارای تجمع کم یا متوسطی بودند ولی در این گروهها هم مواردی از تجمع شدید سرب به چشم می خورد (شکل ۱).

افزایش وزن بدن موشها (body weight gain) پس از ۸ هفته مواجهه با سرب در گروه آزمون به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل منفی کمتر بود (٧٦ گرم در برابر ٦۰ گرم، $P<0.05$)، اطلاعات در جدول ۱ نشان داده شده است. پس از درمان با دی- پنی سیلامین، افزایش وزن به حالت طبیعی بازگشت و تقریبا با گروه کنترل برابر بود، ولی در گروه ریکاوری افزایش وزن ۲۸درصد کمتر از این دو گروه بود که البته این تفاوت معنی‌دار نبود. وزن بیضه نیز دچار تغییر معنی داری نشد.



شکل ۱ رنگ آمیزی رودیزونات سدیم جهت مشاهده رسوبات نمکهای سرب در بافت بیضه.

A: مقطعی از گروه کنترل منفی که هیچ گونه تجمعی از گرانول های سرب در آن به چشم نمی خورد.

B : مقطعی از گروه آزمایش که نشاندهنده تجمع شدید گرانول های سرب در نزدیکی غشای پایه است.

C : تجمع نسبتا شدید گرانول های سرب در بافت بیضه از یک موش گروه ریکاوری.

D : مقطع دیگری از گروه ریکاوری که نشاندهنده میزان متوسطی از تجمع سرب در بافت بیضه است. چنین نمایی بیشتر در گروه های ریکاوری و درمان مشاهده می شد.

رنگ آمیزی : رودیزونات سدیم با زمینه لایت گرین. بزرگنمایی ۱۰۰۰× .

جدول ۱ افزایش وزن بدن در گروههای کنترل منفی (n=۱۲) ، کنترل مثبت (n=۶) و آزمون (n=۱۸) در پایان مطالعه اول اعداد به‌صورت (Mean±SD) نمایش داده شده‌اند

گروه	وزن در ابتدای مطالعه	وزن در پایان مطالعه اول	افزایش وزن
کنترل منفی	۱۶۲/۵۸±۲۵/۰۴	۲۳۹/۲۵±۳۴/۳۳	۷۶/۶۷±۱۳/۳۵
کنترل مثبت	۱۷۲/۵۰±۸/۶۹	۲۳۸/۵۰±۱۰/۷۸	۶۶/۰۰±۱۰/۸۶
آزمون	۱۷۰/۲۸±۱۵/۵۰	۲۳۱/۱۱±۲۲/۲۴	۶۰/۸۳±۱۲/۸۱*

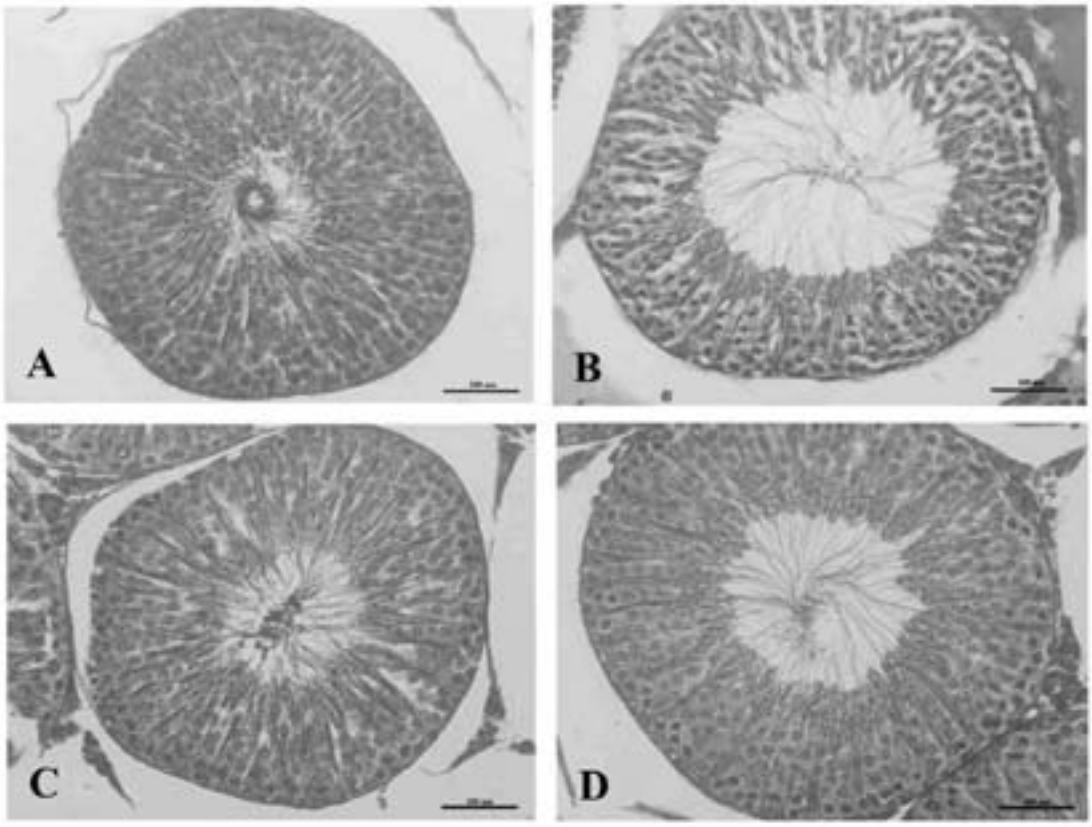
- کنترل منفی : ۸ هفته آب مقطر
- کنترل مثبت : ۸ هفته اسید استیک ۰/۱۳درصد
- آزمایش : ۸ هفته استات سرب ۰/۴درصد

*معنی دار در مقایسه با گروه کنترل منفی.

ضخامت اپیتلیوم زایا در موشهای گروه آزمون به‌طور معنی‌دار کمتر از موشهای کنترل بود (شکل ۲). این کاهش در مقایسه با گروه‌های کنترل منفی و مثبت به ترتیب ۲۸ و ۲٤درصد بود (P<0.05). پس از درمان با دی-پنی سیلامین، این میزان ۱٦/٥درصد افزایش یافت (P<0.05). با این حال ضخامت اپیتلیوم زایا در گروه‌های ریکاوری و درمان هم چنان به طور معنی دار کمتر از گروه کنترل بود (جدول ۲).

در موشهای گروه آزمون، کاهش معنی‌داری در تعداد سلولهای سرتولی در مقایسه با گروه کنترل منفی (۲٥درصد، P<0.05) و کنترل مثبت (۱۸/٥درصد، P<0.05) مشاهده شد. تعداد سلولهای سرتولی نیز پس از درمان و ریکاوری هم چنان کمتر از گروه کنترل بود (P<0.05). اطلاعات در جدول ۲ نشان داده شده است.

تعداد سلولهای اسپرماتوگونی و اسرماتوسیت اولیه پس از مواجهه یافتن با سرب تغییری نشان نداد و این تعداد در گروههای کنترل منفی و مثبت و گروه آزمون تقریبا یکسان بود.



شکل ۲ تغییرات اپیتلیوم زایا در گروههای کنترل منفی آزمون، ریکاوری و درمان.

A: نمونه ای از لوله منی ساز طبیعی که در مقاطع موشهای کنترل منفی مشاهده شد.

B : کاهش شدیدضخامت اپیتلیوم زایا در گروه آزمون ۸ هفته پس از مصرف خوراکی استات سرب.

C و D : مقاطعی مربوط به لوله منی ساز در گروه ریکاوری و درمان که نشاندهنده بهبود نسبی وضعیت اپیتلیوم زایا پس از قطع مواجهه با سرب در این دو گروه است.

رنگ آمیزی : H&E ، بزرگنمایی :٤۰۰ × .

جدول ۲ شاخصهای مورفولوژیک شامل میانگین ضخامت اپیتلیوم زایا، تعداد سلولهای سرتولی، اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه درلوله های منی ساز در گروههای ٦ گانه (n=٦) اعداد به صورت (Mean±SD) نمایش داده شده‌اند.

گروه	ضخامت اپیتلیوم پایه (میکرون)	تعداد سلول سرتولی	تعداد اسپرماتوگونی	تعداد اسپرماتوسیت اولیه
کنترل منفی	۱۱۷/٦±۲۳/۳	۱٤/۲±٤/۳۷	۳۱/۲±۱۰/۰	٤۱/۸±۱۰/٤
کنترل مثبت	۱۱۲/۸±۲۱/٦	۱۳/۰±۳/۸۰c	۳۰/۷±۱۰/۹c	٤۰/۸±۱۱/۰
آزمایش	۸۵/۹±۱٦/۲ab c	۱۰/٦±٤/۲۱ab c	۳۱/٤±۱۱/٤	٤۱/۷±۱۳/۳
کنترل	۱۱۸/۳±۲۷/۰	۱۵/٤±٤/۸۳	۳۳/٤±۱٤/۱	٤٦/٤±۱۲/۳
ریکاوری	۹۲/۰±۱۹/۱ab c	۱۱/۱±۳/۵۵a b c	۲۹/٤±۱۳/۷	٤۲/٦±۱۱/۵
درمان	۹۹/٤±۲۲/۳a b cd	۱۱/۸±۳/۳۳a c	۳۲/۰±۹/۷	٤۲/۷±۹/۳

a : معنی دار در مقایسه با گروه کنترل منفی.

b : معنی دار در مقایسه با گروه کنترل مثبت.

c: معنی دار در مقایسه با گروه کنترل.

d: معنی دار در مقایسه با گروه آزمون.

پس از ۷ هفته، تعداد هر دو رده سلولی در گروه کنترل افزایش یافت در حالی‌که این تعداد در دو گروه ریکاوری و درمان ثابت بود، در نتیجه تعداد اسپرماتوگونی به میزان ۱۲درصد و ۱۰درصد در گروههای ریکاوری و درمان کمتر از کنترل بود. هم چنین کاهش ۸/۵درصد در تعداد اسپرماتوسیت اولیه در هر دو گروه نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که هیچ یک از این اختلافات معنی دار نبودند (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه برای تخمین میزان تجمع سرب در بافت بیضه از روش رنگ آمیزی رودیزونات سدیم استفاده شدکه در آن گرانولهای سرب به رنگ قرمز یا تیره در زمینه سبز روشن (light green) مشاهده می شوند [۱۵] . نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی نشان داد که سرب به میزان زیادی در بافت بیضه موشهای مواجهه یافته با آن تجمع یافته بود . تجمع گرانولهای سرب پس از قطع مواجهه ، در دوره ریکاوری و هم چنین درمان کاهش یافت که میزان آن در بین این دو گروه تفاوت چندانی نداشت.

در مطالعات گذشته، افزایش وابسته به دوز میزان سرب در بافت بیضه، در موش یافته با سرب مشاهده شده بود [٤ و۵]. پیتر (Peter) دریافت که سرب خون پس از قطع مواجهه با آن به سرعت کاهش می یابد [۱۸]، ولی دربررسی متون مطالعه ای در زمینه غلظت سرب در بیضه پس از قطع مواجهه با آن مشاهده نشد.

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که در حیوانات آزمایشگاهی مواجهه یافته با سرب، میزان افزایش وزن بدن (body weight gain) دچار کاهش می شود [۱۹ و۲۰] که این مسئله در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد، این امر می‌تواند به‌دلیل اختلال در جذب روده ای برخی از عناصر مهم در اثر مسمومیت با سرب باشد [۲۱ و۲۲]. مطالعه ای نشان داد که کاهش وزن در اثر مسمومیت با سرب پس از یک دوره ریکاوری برگشت پذیر است [۱۹] ولی این موضوع در مطالعه ما مشاهده نشد.

در مورد تاثیر سرب بر وزن بیضه اختلاف نظر وجود دارد [۲۰ و۲۳]. در مطالعه حاضر وزن بیضه در موشهای مواجهه یافته کاهش یافته بود که البته این کاهش معنی‌دار

نبود. در این مطالعه، پس از درمان با دی- پنی سیلامین، وزن بیضه از هر دو گروه ریکاوری و کنترل به‌طور غیر معنی دار کمتر بود، در حالی‌که افزایش وزن بدن در این گروه کاملا مشابه گروه کنترل بود.

کاهش معنی‌داری که در ضخامت اپیتلیوم زایای موشهای مواجهه یافته با سرب در مطالعه حاضر مشاهده شد ممکن است به‌دلیل آسیب سلولهای زایا باشد [۵ و ۱۶].از آنجایی‌که در مطالعه حاضر تعداد سلولهای اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه تقریبا ثابت بود، بنابراین این پدیده ممکن است به‌دلیل کاهش تعداد سلولهای اسپرماتید باشد [۱۶].

از طرفی شواهدی وجود دارد که نشان‌دهنده آثار سمی سرب بر سلولهای سرتولی در محیط کشت است [۲۴] که این می تواند دلیل کاهش معنی دار تعداد این سلول در مطالعه حاضر باشد. همچنین افزایش اندازه واکوئلها و لیزوزومها در سلولهای سرتولی در موشهای مواجهه یافته با سرب مشاهده شده است [۶ و ۲۵]، با این وجود مطالعه دیگری نشان داد که سلولهای سرتولی پس از مسمومیت خوراکی با سرب در موشها بدون تغییر باقی می مانند [۱۶].

در مطالعه حاضر هیچ‌گونه تفاوت آماری را در تعداد اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه پس از مواجهه با سرب مشاهده نشد. باترا (Batra) و همکارانش دریافتند که در موشهای مواجهه یافته با سرب، تعداد اسپرماتوگونی نوع A و همچنین رده‌های دیگری از سلولهای زایا، به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد [۱۶]. در مطالعه دیگری نیز توقف کامل اسپرماتوژنز در موشهای مواجهه یافته با سرب مشاهده شد [۶].

شواهد چندانی در مورد برگشت پذیری آثار ناشی از مسمومیت با سرب بر بافت بیضه وجود ندارد. با این حال، سوکل (Sokol) در مطالعه‌ای دریافت که تغییرات ایجاد شده در اثر مواجهه خوراکی با سرب در سیستم تولید مثل، پس از قطع مواجهه و طی یک دوره ریکاوری در موشهای نابالغ (۲۷ روزه) برگشت پذیر اند، در حالی‌که این برگشت پذیری در موشهای بالغ (۵۲ روزه) بسیار کمتر است [۲۶].

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، نه تنها برگشت‌پذیری بسیار کمی در کاهش ضخامت اپیتلیوم زایا و تعداد سلولهای سرتولی مشاهده شد، بلکه تعداد اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه نیز از میزان طبیعی کمتر بود. این پدیده می‌تواند تأیید کننده فرضیه مطرح شده مبنی بر ادامه آثار سرب بربدن حتی در صورت قطع مواجهه با آن باشد [۸].

بررسی متون هیچ مطالعه ای را در مورد تاثیر دی-پنی‌سیلامین بر دستگاه تولید مثل شامل بیضه نشان نداد. در مطالعه ما، پس از ۶ هفته درمان با دی- پنی سیلامین، هیچ گونه تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه ریکاوری و درمان وجود نداشت.

یکی از محدودیتهایی که در استفاده از دی-پنی سیلامین وجود دارد، دوره طولانی مدت درمان با این داروست [۱۳ و۲۷]. در مطالعه حاضر، پس از یک دوره درمان ۶ هفته ای کاهش محسوسی در میزان تجمع سرب در بافت بیضه مشاهده نشد. همچنین ضخامت اپیتلیوم زایا و تعداد سلول سرتولی در گروه درمان به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. این یافته‌ها نشان می دهند که تجویز دی-پنی سیلامین در دوز و مدت به کار گرفته شده در این تحقیق تاثیری بر عوارض ناشی از سرب بر بافت بیضه ندارد.

این مطالعه نشان داد که مواجهه با سرب تغییراتی در شاخصهای مورفولوژیک بیضه بوجود آورد که پس از قطع مواجهه با آن این تغییرات بهبود نیافته و حتی درمان با دی-پنی سیلامین هم تاثیر چندانی در کاهش این عوارض ندارد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله مراتب تشکر وتقدیر خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه به‌دلیل تقبل هزینه‌های طرح و از خانم دکترژیلا اصغری ، جناب آقای بازوری و آزمایشگاه بافت شناسی و بخش حیوانات دانشکده پزشکی گرگان بابت همکاریهای صمیمانه اعلام می دارند.

References

1. **PJ, Todd AC**. Lead poisoning. West J Med 1994 Aug; 161(2):187-90.
2. **Gidlow DA**. Lead toxicity. Occup Med (Lond) 2004 Mar; 54(2):76-81.
3. **Tuula E**. Tuormaa.The adverse effects of lead. J Orthomol Med 1995; 10 (3 & 4): 149-164,
4. **Adhikari N, Sinha N, Narayan R, Saxena DK.** Lead-induced cell death in testes of young rats .J Appl Toxicol . 2001; 21 (4): 275-7.
5. **Batra N, Nehru B, Bansal MP**. Influence of lead and zinc on rat male reproduction at biochemical and histopathological levels. J Appl Toxicol .2001 Nov-Dec; 21 (6): 507-12.
6. **Boscolo P, Carmignani M, sacchettoni-Logroscino G, Ranelletti FO, Artese L, Preziosi P**. Ultrastructure of the testis in rats withb blood hypertension induced by long term lead exposure. Toxicol Lett 1988; 41, 129-137.
7. Vig EK, HU H.Lead toxicity in older adults.J Am Geriatr Soc 2000; 48(11):1501-6.
8. **Han S, Qiao X, Kemp FW, Bogden JD**. Lead exposure at an early age substantially increased lead retention in the rat. Environ Health Prospect. 1997 Apr; 105(4):412-7.
9. **Hoffman U, Segewitz G**. Influence of chelation thrapy on acute lead intoxication in rats. Arch Toxicol.1975 Nov 20; 34 (3): 213-25.
10. **Burns CB, Currie B**. The efficacy of chelation therapy and factors influencing mortality in lead intoxicated petrol sniffers. Aust N Z J Med. 1995 Jun; 25(3):197-203.
11. **Lyle WH**. Penicillamine in metal poisoning.J Rheumatol Suppl. 1981; 7:96-9.
12. **Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Narro-Juarez A**. Mobilization of lead in patients with chronic poisoning by that metal.Oral penicillamine. Arch Invest Med 1990; 21(3):279-83.
13. **Shannon M, Graef J, Lovejoy FH Jr**. Efficacy and toxicity of D-penicillamine in low-level lead poisoning. J Pediatr. 1988; 112(5):799-804.
14. **Ronis MJ, Aronson J, Gao GG, Hogue W, Skinner RA, Badger TM, Lumpkin CKJV.** Skeletal Effects of Developmental Lead Exposure in Rats. Toxicol Sci 2001; 62(2):321-9.
15. Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histologic techniques. Longman group UK, 1990.
16. **Batra N, Nehru B, Bansal MP.** Reproductive potential of male portan rats exposed to various levels of lea with regard to inc status.Br J Nutr. 2004; 9193:1887-91.
17. **Fawcett DW, Raviola E**. Bloom and Fawcett, a textbook of histology.12th Ed, New York: Champan and Hall, 1994.
18. **Peter F, Strung G.** effects of ingested lead on concentration of blood and tissue lead in rabbits. Clin Biochem 1983 Jun; 16(3):202-5.
19. **Falke HE, Zwennis WC.** Toxicity of lead acetate to female rabbits after chronic subcutaneous administration. 1. Biochemical and clinical effects.Arch Toxicol 1990; 64(7): 522-9.

20. **Wadi SA, Amad G**. Effects of lead on the male reproductive system in mice. J Toxicol Environ Health 1999; 56970:513-21.
21. **Antonowicz J, Andrzejczak R, Kuliczkowski K, Smolik R.** Levels of trace elements in the serum and erythrocytes and some parameters of erythrocyte heme metabolism (FEP, ALA-D, ALA-U) in copper foundry workers. Pol J Occup Med Environ Health 1991; 4(4):339-47.
22. **Morawiec M**. Effects of harmful trace elements on iron zinc and copper: their interactions in animals and humans. II. Lead. Rocz Panstw Zakl Hig 1991; 42(2):121-6.
23. **Pinon-Lataillade G, Thoreux-Manlay A, Coffigny H, Masse R, Soufir JC.** Reproductive toxicity of chronic lead exposure in male and female mice. Hum Exp Toxicol 1995 Nov; 14(11):872-8.
24. **Adhikari N, Sinha N, Saxena DK**. Effect of lead on sertoli-germ cell coculture of rat. Toxicol Lett 2000 27: 116(1-2):45-9.
25. **Murthey RC, Saxena DK, Gupta SK, Chandra SV**. Lead induced ultrastructural changes in testis of rats. Exp Pathol 1991; 42, 95-100.
26. **Sokol RZ**. Reversibility ot the toxic effect of lead on the male reproductive axis. Reprod Toxicol 1989; 3(3):175-80.
27. Shannon MW, Townsend MK. Adverse effects of reduced-dose d-Penicillamine in children with mild-to-moderate lead poisoning. Ann Pharmacother 2000; 34(1): 15-8.