مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات‌بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۴، صفحات ۳۰۰-۳۰۵ (زمستان ۱۳۷۸)

اثر هیدروکسید آلومینیوم زیاد در رژیم غذایی بر روی هموگلوبین،هماتوکریت و هورمونهای گنادوتروپ در موش صحرایی

سید منصور ملکوتی، صالح زاهدی‌اصل و محمدعلی احمدی
بخش فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی اهواز

خلاصه

آلومینیوم در زندگی انسان مصارف متنوع دارد، در بعضی از افراد آلومینیوم به مقدار بیشتری وارد بدن می‌شود، مانند کارگران معادن و جوشکاران آلومینیوم، و یا در افرادی که نارسائی کلیه دارند، تجمع این عنصر منجر به عوارض متعدد از قبیل نارسائی در فعالیت آنزیمها، سنتز پروتئین، فعالیت m-RNA، استئومالاسی، انسفالوپاتی و آنمی میکروسیتی هیپوکروم می‌شود. با توجه به اثرات وسیع آلومینیوم بر سیستم عصبی و اینکه کنترل ترشحات هورمونی تحت تاثیر محور هیپوفیز هیپوتالاموس است، این بررسی اثرات دریافت زیاد آلومینیوم خوراکی را روی غلظت پلاسمایی هورمونهای LH و FSH در موش صحرائی مطالعه می‌کند. بررسی روی دو گروه ۲۴ تایی از رات‌های نر بالغ (محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم) بعنوان گروههای شاهد و آزمون صورت گرفت. پس از وزن کردن، گروه شاهد تحت رژیم غذایی مخصوص موش و گروه آزمون تحت همان رژیم غذایی حاوی آلومینیوم هیدروکساید با غلظت ۱۶/۲ mg/g بمدت ۴۰ روز قرار گرفتند. در پایان دوره، موشها توزین و با قطع رگهای گردن، نمونه‌های خون جمع‌آوری و آزمایشات خونشناسی و هورمونی (با روش رادیوایمونواسی) صورت گرفت. هموگلوبین و هماتوکریت گروه آزمون پائین‌تر از گروه شاهد بود ($P< ۰/۰۰۰۱$). مقدار هورمون LH گروه آزمون ۰/۸±۰/۱۳ mIU/ml نیز کمتر از گروه شاهد ۱/۶۴ ±۰/۲۲ mIU/ml بود ($P< ۰/۰۰۵$)، اما در مقدار FSH دو گروه تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. بررسی نتایج نشان می‌دهد که آلومینیوم دریافتی توانسته است مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت را کاهش دهد و در مسمومیت با آلومینیوم، ترشح گنادوتروپینها از هیپوفیز دچار اختلال می‌شود.

واژگان کلیدی: آلومینیوم، هورمونهای گنادوتروپ، هموگلوبین، هماتوکریت

مقدمه

آلومینیوم فراوانترین فلز موجود در پوسته زمین است (۱). هرچند اثرات سمی آن بر روی گیاهان از سالیان قبل شناخته شده بود، اما اثرات سوء آن بر انسان طی سالهای اخیر مشخص شده است. مسمومیت با آلومینیوم می‌تواند منجر به آنمی (۲)، استئومالاسی (۳) و اختلالات عصبی گردد (۴). آلومینیوم از طریق آب آشامیدنی و مواد غذایی وارد بدن می‌شود، اما جذب آن از دستگاه گوارش ناچیز بوده و کلیه‌های طبیعی قادر به دفع آن می‌باشند (۵). آلومینیوم از عناصر غیرضروری بوده و به مقدار بسیار ناچیز یعنی ۷/۵-۰/۳ میکروگرم در لیتر سرم انسان وجود دارد (۶). غلظت آلومینیوم در سرم کارگران معادن آلومینیوم و جوشکاران آلومینیوم (۷) در بیماران با نارسایی کلیوی (۸ و ۹) و در افراد دیالیزی (۱۰) افزایش پیدا می‌کند. آلومینیوم بر فعالیت سلولهای سیستم عصبی از نظر آنزیمی (۱۱) و سیستم سنتز پروتئین آزاد سلولی و فعالیت m-RNA تاثیر می‌گذارد (۱۲). با توجه به عملکرد غیرطبیعی تیروئید در بیماران دیالیزی (۱۳) و وجود شواهدی دال بر اختلال در محور هیپوفیز- هیپوتالاموس و کاهش تستوسترون در این بیماران (۱۴) و همچنین وجود شواهدی دال بر افزایش آلومینیوم در خون افراد، در این بررسی سعی شده اثر تجویز زیاد آلومینیوم بصورت خوراکی بر میزان ترشح هورمون لوتئینی کننده هیپوفیز (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) در موش صحرایی نر ارزیابی گردد.

روش کار و مواد مورد استفاده

در این بررسی از موشهای صحرایی نر (Rat) بالغ به وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در دو گروه ۲۴ تایی و در قفسهای جداگانه هشت‌تایی در شرایط یکسان نگهداری شدند و در مدت آزمایش دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. به گروه شاهد غذای مخصوص تهیه شده از کارخانه خوراک دام و به گروه تست همان نوع غذا با محتوی هیدروکسید آلومینیوم (Merck, Art. 1901) به میزان ۱۶/۲ میلی‌گرم بازای گرم غذا داده شد. این مقدار سه برابر بیش از مقدار تجویز به بیماران خاص کلیوی است (۱۱). موشها قبل از شروع و پس از پایان دوره، وزن شدند. پس از چهل روز با بریدن شریان کاروتید، خون حیوانات جمع‌آوری شده و آزمایشات خونشناسی انجام گرفت. برای اندازه‌گیری هورمونها نمونه‌های خون سانتریفوژ و سرم تا زمان اندازه‌گیری در ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. اندازه‌گیریهای خونشناسی از روشهای معمول آزمایشگاهی (لام هماسیتومتر جهت شمارش گلبول‌های قرمز، روش سیانومتهموگلوبین با استفاده از اسپکتروفتومتر جهت هموگلوبین و روش میکروهماتوکریت با استفاده از لوله‌های موئین برای تعیین درصد حجمی گلبول‌های قرمز) صورت گرفت. هورمونها با روش رادیوایمونواسی و با استفاده از کیتهای آماده ساخت شرکت. Kodak U.K. (Amerlex kit) و گاما کانتر Kontron ساخت سوئیس اندازه‌گیری شدند.

ضریب تغییرات داخل اندازه‌گیری و بین اندازه‌گیری در حد مطلوب و مورد قبول بودند و بمنظور به حداقل رسانیدن این خطا نمونه‌های تست و شاهد یک در میان و بصورت دوتایی اندازه‌گیری شدند. نتایج حاصل از توزین و آزمایشات گروه‌های تست و شاهد با استفاده از آزمون Student t-test مورد مقایسه قرار گرفتند و مقادیر احتمال (P) کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شدند.

نتایج

در شروع آزمایشات، وزن موشهای گروه شاهد ۵ ± ۲۲۵ گرم با گروه تست ۷ ± ۲۳۴ گرم تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. پس از اتمام دوره آزمایش نیز مقایسه وزن اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. نتایج شمارش گلبولها نشان داد بین تعداد گلبولهای قرمز در میلی‌مترمکعب خون گروههای شاهد و تست اختلاف

معنی‌داری وجود ندارد در حالیکه درصد حجمی آنها در گروه تست ۰/۴۴± ۳۹/۵، بطور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد ۰/۷۵±۴۵/۸۲ بوده است، همچنین میزان هموگلوبین گروه تست ۰/۱۶± ۱۲/۴۷ گرم در دسی‌لیتر کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد با میانگین ۰/۱۹±۱۴/۴۸ گرم در دسی‌لیتر را نشان می‌دهد (P< ۰/۰۰۰۱) (جدول ۱). تعیین هورمونهای هیپوفیز قدامی نشان می‌دهد که غلظت هورمونهای LH در گروه تست mIU/ml ۰/۱۳± ۰/۸۵ نسبت به گروه شاهد mIU/ml ۰/۲۲± ۱/۶۴ کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد، در حالیکه مقایسه غلظت هورمون FSH تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد (نمودار ۱).

بحث

نتایج توزین حیوانات نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌دار در وزن اولیه حیوانات گروه آزمون و شاهد وجود نداشت. پس از اتمام دوره آزمایش در وزن ثانویه دو گروه و درصد اختلاف وزن اولیه و ثانویه دو گروه نیز اختلاف معنی‌دار وجود ندارد، لذا میتوان نتیجه گرفت که گروهها یکسان تغذیه شده و غذای تهیه شده نیز قابل مصرف بوده است.

کاهش معنی‌دار مقادیر هماتوکریت و هموگلوبین گروههای تست نسبت به گروههای شاهد نشانگر این مسئله است که غذای محتوی هیدروکسید آلومینیوم توانسته است روی عناصر خونی اثر مورد انتظار را اعمال کند که احتمالاً به دلیل تجمع آلومینیوم در بدن و اثرات سوء آن می‌باشد. با توجه به اینکه در این بررسی مقدار آلومینیوم سرم اندازه‌گیری نشده است، از آنمی به عنوان شاخص در جهت ایجاد مسمومیت با آلومینیوم استفاده شده است. گزارشات موجود نیز موید این مسئله می‌باشند (۶، ۱۵ و ۱۶). سیستم گلبول‌ساز مغز استخوان برای ساخت گلبولهای قرمز نیاز مبرم به آهن دارد و آلومینیوم با اتصال به ترانسفرین باعث کاهش آهن در دسترس سلولهای اجدادی گلبولهای قرمز می‌شود، از طرف دیگر، تجمع آلومینیوم در داخل سلولها در اندامکهای رتیکولوم اندوپلاسمیک و میتوکندری بیشتر از سایر نقاط سلول است (۱۶ و ۱۷) و این مسئله باز دلیل دیگر بر حساسیت و تاثیرپذیری سلولهای اجدادی گلبولهای قرمز نسبت به تجمع آلومینیوم است، چرا که ایندو محل به ترتیب جایگاههای سازنده گلوبین و هم می‌باشند؛ و همچنین نشان داده شده است که آلومینیوم در محلهایی تجمع می‌یابد که رسپتور ترانسفرین بیشتری دارند (۱۸).

نتایج حاصل از اندازه‌گیری هورمون LH نشان می‌دهند که اختلاف معنی‌داری با کاهش LH در گروه تست نسبت به شاهد بوجود آمده است (P< ۰/۰۰۵)، هرچند در مورد FSH تفاوت معنی‌داری دیده نشد. این اثر آلومینیوم روی ترشح هورمونها اولین بار است که نشان داده می‌شود. بروز این تفاوت در LH و FSH با توجه به نظریات موجود دال بر متعدد بودن نوع سلولهای گنادوتروپ هیپوفیزی، در ارتباط با متفاوت بودن تعداد رسپتور GnRH آنها و میزان ترشح LH و FSH آنها (۱۹) دور از انتظار نیست؛ و همین تفاوت در تغییر میزان ترشح بین LH و FSH طی تحقیق بر کارگران معادن مس نیز دیده شده است (۲۰). ضمناً ترشح FSH به سایر فاکتورهای هیپوتالاموسی که همراه با GnRH آزاد می‌شوند، از قبیل GnRH Associated Peptide (GAP) بستگی دارد در حالیکه ترشح LH از این‌ها تاثیرپذیری نداشته و یا خیلی کم تحت تاثیر قرار می‌گیرد. همچنین استفاده از آنتی سرمهای GnRH منجر به کاهش سریع LH می‌شود، اما ترشح پایه FSH تا مدتها ثابت باقی می‌ماند (۱۹).

کاهش ترشح LH بر اثر افزایش آلومینیوم با توجه به طبیعی بودن FSH از چند مسیر می‌تواند بوجود آمده باشد. اول اینکه آلومینیوم بر سلولهای سنتز کننده GnRH اثر کرده و سنتز یا آزادسازی پیش هورمون GnRH را کاهش داده است، در نتیجه ترشح LH کاهش یافته اما با تاثیر GAP مقدار ترشح FSH تفاوت معنی‌دار پیدا نکرده

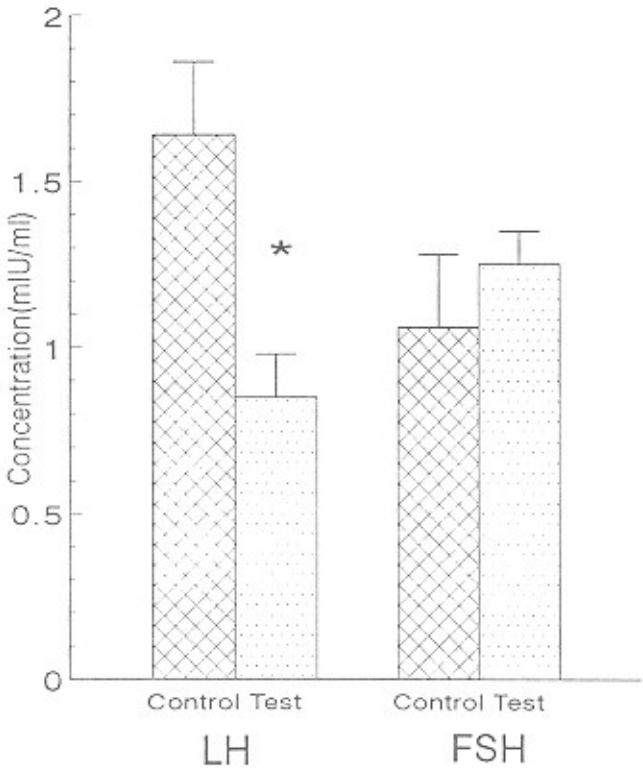
است. دوم، اتصال GnRH به گیرنده‌اش منجر به باز شدن کانالهای کلسیمی در غشاء گنادوتروپها شده و بلافاصله کلسیم داخل سلولی افزایش یافته و ترشح گنادوتروپین‌ها صورت می‌گیرد (۱۹). با توجه به شواهد، دال بر اثر مهاری آلومینیوم بر کانالهای وابسته به ولتاژ کلسیم (۲۱ و ۲۲)، کاهش LH می‌تواند بر اثر تاثیر آلومینیوم بر سلولهای گنادوتروپ هیپوفیز در سطح غشاء، با رقابت و ممانعت از ورود کلسیم بداخل سلول و یا با اثر روی پیامبرهای ثانویه در داخل سلول صورت گرفته باشد. با توجه به این اثرات، ترشح سایر هورمونهای هیپوفیزی نیز می‌توانند دچار اختلال گردند. در بیمارانی که دیالیز داخل صفاقی داشته‌اند، ترشح هورمونهای تیروئیدی تغییر می‌یابند هر چند در مورد گنادوتروپها نتایج با یافته این بررسی کاملاً یکسان نیست (۲۳). احتمال تاثیر آلومینیوم بر کل محور هیپوفیز هیپوتالاموس نیز دور از انتظار نیست.

تشکر و قدردانی

انجام این تحقیق با استفاده از امکانات اداری و مالی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز صورت گرفته است. بدینوسیله تشکر و قدردانی خود را از مسئولین و پرسنل دانشکده پزشکی اعلام می‌داریم. قسمتی از نتایج این بررسی در یازدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی تبریز ارائه گردیده است.

جدول ۱) مقایسه تعداد گلبول‌های قرمز و درصد حجمی گلبول‌های قرمز و هموگلوبین بین گروه‌های شاهد (۱۴= تعداد) و مورد (۴۱ = تعداد، به رژیم غذایی آلومینیوم اضافه شده است) در موشهای صحرائی سفید نر

	گروه	میانگین	خطای معیار	P Value
RBC /µL	شاهد	۸۸۱۰۷۱۴	۳۳۸۸۸۰	۰/۰۸
	مورد	۸۸۰۹۲۸۵	۲۳۰۶۹۲	
Hct (%)	شاهد	۴۵/۸۲	۰/۷۵	۰/۰۰۰۱
	مورد	۳۹/۵	۰/۴۴	
Hb (g/dL)	شاهد	۱۴/۴۸	۰/۱۹	۰/۰۰۰۱
	مورد	۱۲/۴۷	۰/۱۶	



نمودار ۱) مقایسه هورمون لوتئین ساز و هورمون محرک فولیکول بین گروه‌های شاهد (۲۴= تعداد) و مورد (۲۴= تعداد، به رژیم غذایی آلومینیوم اضافه شده است) در موشهای صحرائی سفید نفر. *۰/۰۵ >P

مـــراجـــع

1. Anderson WP, Haupin WE. Aluminium and aluminium alloys. Kirk-Othmer Concise Encyclopedia of Chemical Technology. New York. NY: John Willey & Sons; 1978; 75-78.
2. Short AIK, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1980; 17:226-233.
3. Ward MK, Feest TG, Elisa HA, et al. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a waterborn etiologic agent, probably aluminium. Lancet 1978; i 841-845.
4. Alfery AC, Legendre GR, Kachny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminoum intoxication. N Engl J Med 1976; 294:184-188.
5. Alfrey AC. Aluminium. Adv Clin Chem 1983; 23:69-91.
6. Piazza V, Galli F, Villa G, et al. Erythropoietin, aluminium and anaemia in patients on haemodialysis. Lancet 1990; 28:255-256.
7. Elinder C, Aherengrart L, Lidums V, et al. Evidence of aluminium accumulation in aluminium welders. Br J Ind Med 1991; 48:735-8.
8. Nolan CR, Califano JR, Butzin CA. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminium absorption. Kidney Int 1990; 38:937-941.
9. Andreoli SP, Bergstin JM, Sherrard DJ. Aluminium intoxication from aluminium containing phosphate binders in children with azotemia not undergoin dialysis. N Engl J Med 1984; 310:1079-84.
10. Allain P, Mauras Y, Krari N, et al. Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after adminisration of sucralfate. Br J Clin Pharmac

1990; 29:391-395.

11. Xu Zx, Melethil S, Fox L, et al. Mechanism of aluminium-induced inhibition of hepatic glycolysis: Inactivation of Phosphofructokinase. J Pharmacol Therapeut 1990; 254:301-305.
12. Nicholls D, Speares G, Asina S, et al. Translatability of mRNA from brain of infant rabbits exposed chronically to aluminium. Int J Biochem 1990; 22:119-25.
13. Senneseal JJ, Verbeelen DL., Jonckeer MH. Thyroid dysfumction in patients on regular hemodialysis. Nephron 1985; 41:141-145.
14. Schaefer RM, Kokot F, Wernze H, et al. Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erthyropoietin: A possible role for prolactin. Clin Nephro 1989; 31:1-5.
15. Rosenlof K, Fyhrquist F, Tenhuen, et al. Erythyropoietin, aluminium and anaemia in patients on haemodialysis. Lancet 1990; 335-247-253.
۱۶. طاهر م، مشتاقی س.ع.ا، مطالعه مکانیسم اثرات آلومینیوم با پیدایش کم‌خونی میکروسیتیک و درمان مسمومیت آلومینیوم با دزفروکسامین در ارتباط با بیماران دیالیزی. یازدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران، تبریز، ۱۳۷۲.
17. Shi B, Haug A. Aluminium uptake by neuroblastoma cells. J Neurochem 1990; 55:551-558.
18. Florence A, Gauthier A, Ponsar C, et al. An experimental animal model of aluminium overload Neurodeneration 1994; 3:315-23.
19. Steiner RA, Cameron JL, Endocrine control of reproduction. In: Patton F, Steines S, editors. Textbook of physiology, vol.2. 21th ed Philadelphia: W.B. Sanders; 1989, P.1294-7.
۲۰. رضوانی‌پور م، ستدگل ح. بررسی رابطه میان غلظت سرمی مس و گنادوتروپین‌ها در مردان بالغ شاغل در مجتمع مس شهید باهنر کرمان، یازدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران، تبریز، ۱۳۷۲.
21. Koening ML, Jope RS. Aluminium inhibits the fast phase or voltage-dependent calcium influx into synaptosomes. J Neurochem 1987; 49:316-320.
22. Busselberg D, Platt B, Haas HL., et al. Voltage gated calcium channel currents of rat dorsal root ganglion cells are blocked by aluminium. Brain Res 1993; 662:163-168.
23. Diez JJ, Iglesias P, Selgas R. Pituitary dysfunctions in uremic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. Adv Perit Dial 1995; 11:218-24.