مقاله پژوهشی

بررسی اثرات مزمن کلرید آلومینیوم بر فراساختمان غشای پایه گلومرولی، مورفولوژی و مورفومتری بافت‌های کلیوی خرگوش

دکتر شهرام شهریاری [۱]، دکتر ایرج سهرابی حقدوست [۲]، دکتر امیر امنیت طلب* [۳]، دکتر فرخ قوام [٤]

تاریخ دریافت: 90/09/01 تاریخ پذیرش: 90/10/25

چکیده

پیش زمینه و هدف: آلومینیوم دارای اثرات سوء زیاد بر ساختارهای بیوشیمیایی، فیزیولوژیکی و حتی اختلالات رفتاری می‌باشد. هدف از این بررسی ارزیابی توأم تغییرات فراساختاری، مورفولوژی ومورفومتری ناشی از تزریق طولانی مدت کلرید آلومینیوم بر روی کلیه خرگوش می‌باشد.

مواد و روش کار: خرگوش‌ها به دو گروه تحت مطالعه و کنترل تقسیم شدند به گروه تحت مطالعه مقدار 12.5mg/kg کلراید آلومینیوم و به گروه کنترل نیز به همان مقدار آب دی یونیزه به صورت داخل صفاقی و به مدت هفت هفته و در شرایط بیهوشی تزریق شد. آماده سازی بافتی برای میکروسکوپ نوری و الکترونی به روش استاندارد به عمل آمد مطالعات کیفی و کمی (مورفولوژی و مورفومتری) بر روی تصاویر تهیه شده انجام شد. مطالعات کمی با استفاده از آنالیز آماری مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: متسع شدن توبول‌ها، ارتشاح شدید لنفوسیتی و فیبروزه شدن نسوج کلیوی (مورفولوژی)، آسیب قابل توجه به سد فیلتراسیون و افزایش ضخامت غشاء پایه و رسوب ذرات الکترون سخت در آن و کاهش میکروپرزها و واکوئله شدن سیتوپلاسم توبول‌های پروگزیمال (فراساختاری) و معنی‌دار بودن قطر متوسط اجزای بافتی کلیه ($p<۰/۰۵$) و معنی‌دار بودن متوسط ضخامت اجزای غشای پایه گلومرولی ($p<۰/۰۵$) (مورفومتری) حاصل شد.

بحث و نتیجه گیری: مطالعات گذشته نشان دهنده اثر آلومینیوم در ارگانل‌های سلولی بافت‌های مختلف متفاوت است نتایج این بررسی نشان دهنده تغییرات در اجزای غشای پایه گلومرولی، میکروپرزها،غشای هسته،میتوکندری و سیتوپلاسم سلول‌های توبولی می‌باشد. به نظر می‌رسد این تغییرات ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد، پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی و حتی تغییرات DNA هسته باشد.

کلید واژه‌ها: کلرید آلومینیوم، کلیه خرگوش، تغییرات فرا ساختاری، مورفومتری، مورفولوژی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره اول، ص ٤٠-۳۲، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده دامپزشکی، صندوق پستی ۹۶۹ تلفن ۰۹۱۴۴۴۱۴۶۱۳

Email: a.amniattalab@iaurmia.ac.ir

مقدمه

آلومینیوم یکی از عناصر بسیار فراوان در محیط و سومین فلز فراوان پوسته زمین می‌باشد (۸درصد پوسته زمین). بنابراین تصور می‌شود که این فلز از محیط، جذب بدن انسان می‌شود. این فلز در جهان اطراف ما هنوز یک فاکتور مهم علیه سلامت انسان به شمار می‌رود به‌طوری‌که تقریباً تمام انسان‌ها در تمام سنین مستعد عوارض ناشی از املاح سنگین نظیر سرب وآلومینیوم می‌باشند گر چه کودکان و نوزدان به علت تحمل کم‌تر نسبت به عوامل تراتوژن بیشتر در معرض خطر می‌باشند این فلز در همه جا یعنی آب، خاک، هوا و دریا یافت می‌شود و تقریباً در تمام محصولات غذایی از جمله ذرت،پنیر،نمک‌ها،علوفه، ادویه جایت و نیزدر وسایل آرایشی و آب‌های معدنی وجود دارد (۵-۱). ترکیبات آلومینیوم به شکل گسترده‌ای در پزشکی استفاده می‌شوند مثل آنتی اسیدها، بایندر های فسفات، آسپرین‌های بافری، واکسن‌ها و آلرژنهای تزریقی. مشخص شده است که خوردن ترکیبات آلومینیوم همراه با آب میوه‌ها یا اسید سیتریک

[۱] استادیارپاتولوژی، گروه دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یاسوج

[۲] استاد پاتولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

[۳] استادیارپاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحدارومیه (نویسنده مسئول)

[٤] استاد پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]

سبب افزایش مشخص در جذب معدی- روده‌ای و دفع ادراری آلومینیوم در افراد سالم می‌شود (۶). اخیراً محققان به این نتیجه رسیده‌اند که باران‌های اسیدی ناشی از دود حاوی سولفید کارخانجات می‌توانند کشاورزی و آب را تحت تأثیر قرار دهند. تخمین زده می‌شود که آلومینیوم محلول در آب اسیدی از طریق خوردن غذاها و آب جذب بدن انسان‌ها شود. (۵)

این فلز در سال ۱۸۲۷ کشف و ۲۰ سال بعد محصولات آن تولید شد. قرار گرفتن در معرض آلومینیوم تقریباً اجتناب ناپذیر است چرا که امروزه در آب، هوا و غذا همچنین داروها به عنوان یک ماده فعال یا یک ماده افزودنی موجود است. تا سال ۱۹۷۵ توجه جدی به آلومینیوم نشده بود. تا اینکه اولین مورد از آنسفالو پایتی ناشی از مقادیر بالای آلومینیوم در سلول‌های مغزی گزارش شد. ثابت شده است که وجود آلومینیوم در هپاتوسیت ها حتی در مقادیر جزئی با افزایش گونه‌های اکسیژن واکنشی و پر اکسیداسیون لیپیدی ارتباط دارد (۷). زنوبیوتیک‌های محیطی[1] نیز اشکال مختلف آلومینیوم هستند که باعث القای مسمومیت با واسطه رادیکال‌های آزاد می‌شوند (۸).

آلومینیم از سه طریق خوراکی، استنشاق، و پوست جذب می‌شوند.متأسفانه ماندگاری آلومینیم در بافت‌ها بالاست. ولی تا حدودی از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شود. آلومینیم سبب طیف وسیعی از اختلالات از جمله باعث آسیب بافت‌های عصبی، استخوان، کبد، کلیه، جنین، بیضه، چشم، قلب و ریه شده و نیز باعث کم خونی می‌شود (۱۲-۷،۲). از آنجا که سد فیلتراسیون از اهمیت بسیار مهمی در بافت‌های کلیوی محسوب می‌شود و عملکرد اولیه تصفیه خون در این سد تعریف می‌شود شاید مهم‌ترین عنصر بافتی کلیه باشد و تقریباً عمده نقص عملکردی مربوط به آن می‌باشد.

تاکنون مطالعاتی در رابطه با اثرات سمی املاح مختلف آلومینیوم بر روی بافت‌هایی مثل کلیه، مغز، کبد، استخوان، خون، جنین و اندام‌های تناسلی انجام شده است. در این مطالعه سعی شده است به صورت همزمان علاوه بر فراساختمان، تغییرات مورفولوژیک و مورفومتریک نیز در ساختارهای بافتی کلیه خرگوش مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش کار

خرگوش‌های نر سفید نیوزیلندی از انیستیتو پاستور تهران خریداری شد و پس از توزین به حیوان خانه[2] انتقال یافتند. حتی‌الامکان سعی شد که از اثرات جانبی حمل و نقل و استرس بر حیوانات جلوگیری شود. پس از یک دوره درمانی با آنتی بیوتیک به خرگوش‌ها اجازه داده شد که چند روز به محیط و هوای حیوان‌خانه عادت کرده و استراحت کنند. تغذیه آن‌ها از غذاهای پلت شده، کاهو، هویج، بود و آب به مقدار کافی در اختیارشان قرار داده شد. حیوانات در شرایط آزمایشگاهی استاندارد (۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰-۴۰ درصد و دوره تاریکی و روشنی منظم ۱۲/۱۲ ساعت) نگهداری شدند. تعداد ۲۰ سر خرگوش در دو گروه تیمار (n =10) و کنترل (n = 10) قرار گرفتند. به گروه تیمار (n=10) مقدار ۱۲/۵ mg/kg کلراید آلومینیوم به صورت داخل صفاقی، به مدت هفت هفته و در شرایط بیهوشی با کتامین (5mg/kg داخل عضلانی) توسط سرنگ انسولین تزریق شد. به گروه کنترل (n=10) با همان دوز و با شرایط گروه تیمار، آب دی‌یونیزه به صورت داخل صفاقی تزریق شد. نمونه‌ها بلافاصله بعد از بیوپسی جهت آماده سازی میکروسکوپ نوری در محلول ثبوتی بافر فرمالین ۱۰درصد به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شد و برای مطالعه میکروسکوپ نوری بعد از ثبوت بافتی، آبگیری با غلظت‌های صعودی اتانول، قالب گیری با پارافین و برش مقاطع ۵ میکرونی توسط دستگاه میکروتوم دوار در نهایت با روش هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ آمیزی شدند. آماده سازی مقاطع میکروسکوپ الکترونی مراحل آماده سازی به روش استاندارد انجام گرفت که به صورت خلاصه مراحل آماده سازی به شرح ذیل می‌باشد. بعد از ثبوت اولیه با گلوتارآلدهاید ۲/۵ درصد به مدت ۶ ساعت و ثبوت ثانویه با تتروکسید اسمیوم ۱ درصد به مدت ۲ ساعت با استون آبگیری، با رزین آرالدایت (نوع Medium شرکت Proscitech استرالیا) قالب گیری شدند. از قالب‌های اصلاح شده توسط دستگاه اولترا میکروتوم مدل Reichert – Jung ساخت ژاپن برش گیری شد. مقاطع نیمه نازک (۷۰۰-۵۰۰ نانومتری) با تولوئیدن به لو و مقاطع نازک ۵۰ نانومتری با یورانیل استات و سیترات سرب رنگ آمیزی شدند. تصاویر فراساختاری توسط دستگاه میکروسکوپ الکترونی Jeol ژاپنی مدلJEM – 200CX تهیه شده و در رایانه ذخیره شدند. نتایج حاصل از این تحقیق را از دو جنبه مورد بررسی قرار گرفت

الف- بررسی کیفی (مورفولوژیک):

در این بررسی با استفاده از فتومیکروگراف‌های بدست آمده به تغییرات ظاهری پیش آمده پرداخته شد.

ب: بررسی کمی (مورفومتریک):

در این قسمت با استفاده از این ایده که اثرات سیتوتوکسیک فلزات سنگین باعث آسیب و آزار سلولی و در نتیجه باعث کاهش اجزای سلول می‌شود اقدام به اندازه‌گیری اندازه ضخامت اجزای سد پالایش گلومرول‌های کلیوی (غشای پایه) شامل: ضخامت

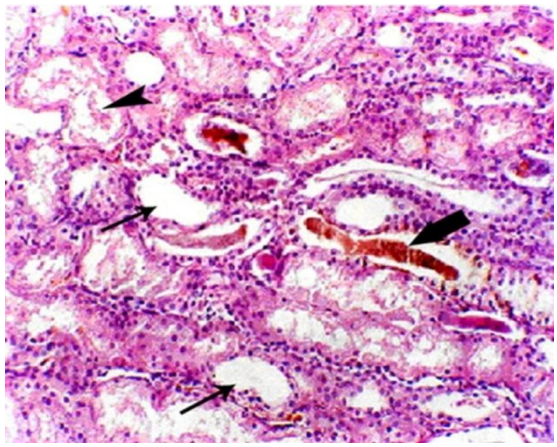
[1] environmental xenobiotics
[2] animal house

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]

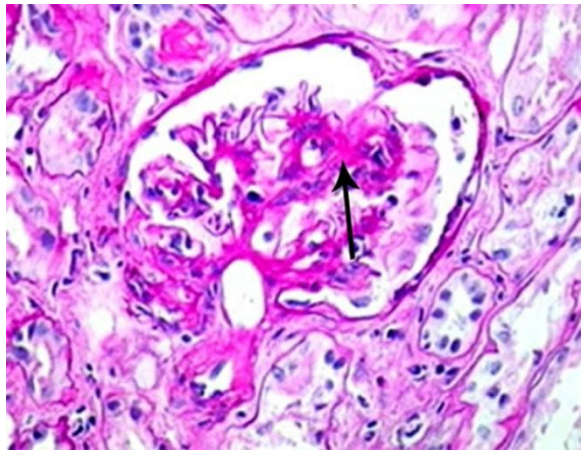
کلی غشاء، ضخامت ناحیه روشن در یک طرف، ضخامت ناحیه تیره و نسبت ضخامت ناحیه تیره به ضخامت کلی غشاء (درصد) با استفاده از نرم افزار Image tool و با مقیاس یک میکرونی اندازه‌گیری گردید. پس از مورفومتری عکس‌ها، میانگین هر یک از قطرهای اجزای بافتی کلیه و نیز ضخامت غشای پایه برای هر نمونه (از هر نمونه ۱۰ مقطع) به صورت جداگانه محاسبه گردید و سپس میانگین کل نمونه در فاز حاد و مزمن با گروه کنترل مقایسه گردید. سپس میانگین متغیرهای فوق با نرم افزار SPSS و روش‌های آماری Students T-Test و Two way Analysis با هم مقایسه و معنی‌دار بودن و یا نبودن آن‌ها مورد کنکاش قرار گرفت.

یافته‌ها

الف- نتایج مورفولوژیک (بررسی کیفی):

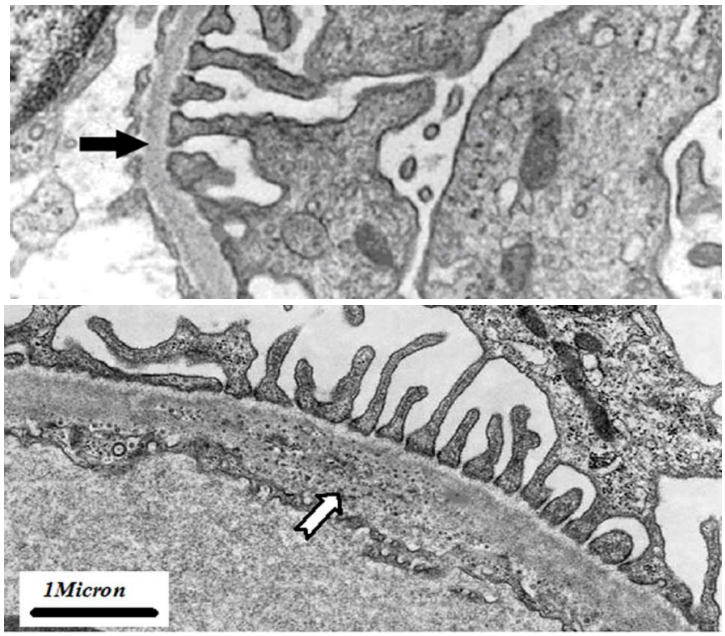


شکل شماره (۱): فتومیکروگراف نوری مقطعی از قسمت قشری کلیه گروه تحت مطالعه در خرگوش. در این مقطع تغییرات زیادی ازجمله متسع شدن واضح توبول‌ها (پیکان نازک)، بهم خوردن نظم باقتی وارتشاح لنفوسیتی در بینابین لوله‌ها، همچنین احتقان مختصر (پیکان ضخیم) و تغییرات نکروتیک در برخی توبول‌ها (سر پیکان) دیده می‌شود؛ رنگ آمیزی (H&E) بزرگ نمایی X۴۰۰

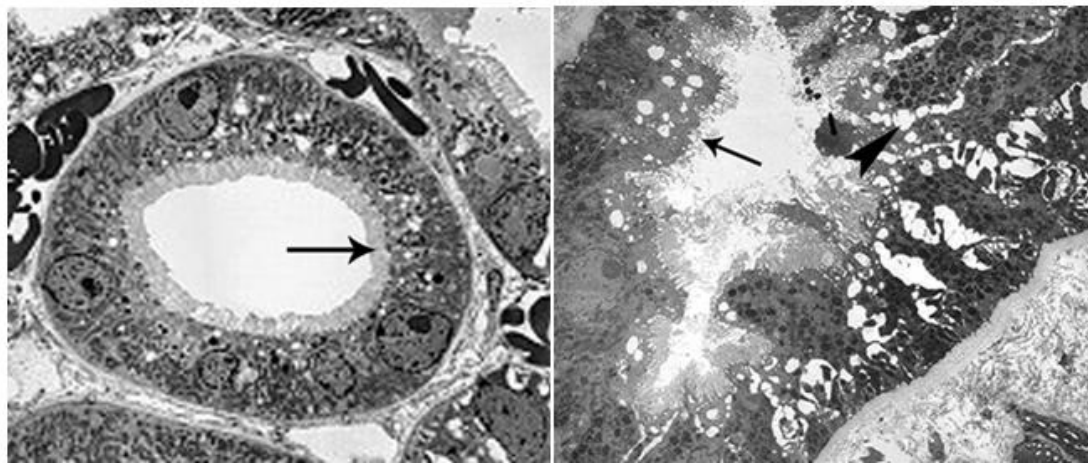


شکل شماره (۲): فتومیکروگراف نوری مقطعی از قسمت قشری کلیه گروه تحت مطالعه در خرگوش.همان‌گونه که ملاحظه می‌شود بافت‌های موجود در این مقطع تغییرات زیادی ازجمله فیبروزه شدن واضح نسوج کلیوی بهم خوردن نظم باقتی دیده می‌شود؛ رنگ آمیزی PAS بزرگ نمایی X ۴۰۰

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]



شکل شماره (۳): فتومیکروگراف الکترونی مقطعی از فراساختمانی سد فیلتراسیون ادراری (غشای پایه گلومرول کلیوی) گروه کنترل (تصویر بالا) و تحت مطالعه (تصویر پایین) در خرگوش. به ضخیم شدگی کاملاً مشخص و وجود ذرات الکترون دنس (پیکان سفید) غشای پایه در گروه تحت مطالعه نسبت به گروه کنترل (پیکان سیاه) توجه نمایید؛ بزرگ نمایی X۱۵۰۰۰



شکل شماره(۴): فتومیکروگراف الکترونی مقطعی از یک لوله خمیده نزدیک گروه کنترل (تصویر سمت چپ) و تحت مطالعه (تصویر سمت راست) در کلیه خرگوش. در گروه تحت مطالعه میکروپرزها به شدت کم پشت (پیکان سیاه) و نامنظم شده و اکوئل‌های فراوانی در سیتوپلاسم سلول‌ها (سر پیکان) مشاهده می‌شود و نظم سلولی بهم ریخته است ؛ بزرگ‌نمایی X۱۲۰۰

ب: جنبه‌های مورفومتریک (بررسی کمی)

جدول شماره (۱) مقایسه میانگین قطر متوسط اجزای بافتی کلیه یعنی میانگین قطر لوله‌های خمیده نزدیک، لوله خمیده دور، جسمک کلیوی، لوله جمع‌کننده، بخش ضخیم قوس هنله و نازک هنله در خرگوش‌های گروه کنترل و تحت مطالعه (تزریق طولانی مدت کلرید آلومینیم) را نشان می‌دهد. با دقت در نتایج این جدول ملاحظه می‌شود میانگین قطر لوله‌های خمیده نزدیک، لوله خمیده دور، جسمک کلیوی، لوله جمع‌کننده، بخش ضخیم قوس هنله و نازک هنله در گروه کنترل و تیمار آنالیزهای آماری نشان می‌دهد که میانگین قطر اجزای بافتی را در کل نمونه‌ها طی قرار داشتن در

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]

معرض مزمن کلرید آلومینیوم اختلاف میانگین قطرهای اجزای بافتی کلیه یعنی میانگین قطر لوله‌های خمیده نزدیک، لوله خمیده دور، جسمک کلیوی، مجرای جمع‌کننده، بخش ضخیم قوس هنله و نازک هنله در بین دو گروه معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۵).

همچنین آنالیز آماری نتایج مندرج در جدول شماره (۲) که میانگین اندازه ضخامت اجزای سد پالایش گلومرول‌های کلیوی (غشای پایه) کلیه در گروه تحت مطالعه و کنترل کلرید آلومینیوم را نشان می‌دهد بیانگر این نکته است که میانگین اندازه ضخامت تمامی اجزای سد پالایش گلومرول‌های کلیوی (غشای پایه) شامل: ضخامت کلی غشاء، ضخامت ناحیه روشن در یک طرف، ضخامت ناحیه تیره و نسبت ضخامت ناحیه تیره به ضخامت کلی غشاء (درصد) در خرگوش‌های گروه کنترل و تیمار در کل نمونه‌ها در بین دو گروه معنی‌دارمی‌باشد (P<۰/۰۵).

جدول شماره (۱): مقایسه‌ی میانگین قطر متوسط اجزای بافتی قشر کلیه در گروه تحت مطالعه و کنترل در معرض کلرید آلومینیم مربوط به کل نمونه‌ها

متغیر آماری / اجزای بافتی		میانگین (میکرون)	انحراف معیار	دامنه پایینی (میکرون)	دامنه بالایی (میکرون)	ارزش P
لوله خمیده نزدیک	تیمار	212.21	0.44	206.71	219.84	
	کنترل	180.28	0.56	176.82	184.71	0.003
لوله خمیده دور	تیمار	210.22	1.45	206.79	213.87	
	کنترل	175.33	2.32	171.66	179.88	0.000
جسمک کلیوی*	تیمار	155.22	0.88	151.77	158.86	
	کنترل	125.13	0.49	120.44	129.73	0.001
لوله جمع کننده	تیمار	279.84	0.38	271.11	288.33	
	کنترل	255.05	0.77	251.44	259.83	0.000
قوس هنله (قطعه ضخیم)	تیمار	133.13	1.13	127.72	138.77	0.000
	کنترل	115.69	2.19	111.18	119.74	
قوس هنله (قطعه نازک)	تیمار	78.27	1.29	72.18	84.36	0.000
	کنترل	55.66	0.93	51.48	59.84	

* فقط جسمک کلیوی با درشت نمایی ۱۰۰و بقیه بافت‌ها با درشت‌نمایی ۴۰۰ مورفومتری شده است.

جدول شماره (۲): میانگین اندازه ضخامت اجزای سد پالایش گلومرول‌های کلیوی (غشای پایه) کلیه در گروه تحت مطالعه و کنترل در معرض کلرید آلومینیوم در خرگوش

گروه‌ها / متغیرهای غشای پایه	تیمار	کنترل	ارزش P
ضخامت کلی غشاء	*679.15±0.521	*219.55±0.001	0.000
ضخامت ناحیه روشن در یک طرف	*72.26±0.657	*51.52±0.483	0.000
ضخامت ناحیه تیره	*590.25±0.006	*138.27±0.039	0.000
نسبت ضخامت ناحیه تیره به ضخامت کلی غشاء (درصد)	*%86.91±0.762	*%62.97±0.328	0.000

ارقام فوق به صورت Mean + SE می‌باشد

* ارقام فوق بر حسب نانومتر می‌باشد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]

معنی‌دار بودن اجزای بافتی فوق بر اساس بررسی‌های مورفومتریک نشان می‌دهد که کلرید آلومینیوم در درازمدت تغییرات قابل توجهی ایجاد می‌کند و کاملاً با یافته‌های مورفولوژیک نیز مطابقت دارد. در مجموع یافته‌های مورفولوژیک و مورفومتریک حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که اگر کلیه در معرض طولانی مدت با آلومینیوم کلراید باشد؛ باعث آسیب‌های وسیع بافتی در سد فیلتراسیون کلیه می‌گردد.

بحث و نتیجه گیری

تحقیق حاضر نشان می‌دهد که در گروه تحت مطالعه تغییرات زیادی از جمله متسع شدن واضح لوله‌ها، بهم خوردن نظم بافتی و ارتشاح شدید لنفوسیتی و همچنین احتقان مختصر دیده می‌شود وجود اتساع نشان‌دهنده کاهش عملکرد لوله‌ها در باز جذب مواد فیلتره شده در سد پالایشی محسوب می‌شود این وضعیت بدین‌گونه تفسیر و توجیه می‌شود که آلومینیم با تخریب اندامک‌های سلولی باعث مختل شدن فعالیت سلول‌های پوشاننده سطح لوله‌ها می‌شود که این امر منجر به کاهش جذب ترشحات داخل لوله‌ها شده و در نتیجه ضمن کاسته شدن ارتفاع سلول‌ها، به علت حجم زیاد ترشحات جذب نشده به خصوص باعث اتساع لوله‌ها می‌شود. یافته‌های حاصل از این بررسی با یافته‌های سایر محققان مطابقت دارد (۱۳). آلومینیم در طولانی مدت باعث آسیب فراوان به اجزای سلولی نظیر میکروپرزها، میتوکندری و هسته لوله‌های خمیده دور و در نتیجه سوء بازجذب و از دست دادن آب و املاح می‌شود یافته‌های حاصل از این بررسی با یافته‌های سایر محققان مطابقت دارد (۱۴،۸). از آنجا که تحقیقات نشان می‌دهند املاح فلزی سنگین از جمله آلومینیم باعث اسکلروتیک شدن بافت‌های کلیوی می‌شود. در یک بررسی توجیهی، اقدام به رنگ‌آمیزی اختصاصی نمودیم که وضعیت استرومای بافت‌های کلیوی را بهتر نشان دهد که در واقع هدف بررسی بافت‌های همبندی ظریف در نسوج کلیه می‌باشد. بررسی فاز مزمن بر اساس نتایج مورفولوژیک نشان می‌دهد که عناصر بافتی غیرطبیعی دارای واکنش مثبت به رنگ آمیزی PAS افزایش یافته‌اند و نیز تغییرات زیادی ازجمله فیبروتیک شدن واضح نسوج کلیوی، بهم خوردن نظم بافتی و ارتشاح لنفوسیتی دیده می‌شود. با دقت در تصاویر به وضوح می‌توان پی‌برد که خوردن آلومینیم با واکنشی فیبروتیک و اسکلروتیک شدن استرومای قشر کلیه همراه خواهد بود فیبروتیک و اسکلروتیک شدن قشر کلیه نظم لوله‌ها را بهم زده و در نهایت پاسخ برگشت‌ناپذیری را در بافت‌های کلیوی ایجاد خواهد نمود. یافته‌های حاصل از این بررسی با یافته‌های سایر محققین مطابقت دارد (۱۴). از آنجا که سد فیلتراسیون از اهمیت بسیار مهمی در بافت‌های کلیوی محسوب می‌شود و عملکرد اولیه تصفیه خون در این سد تعریف می‌شود شاید فیلتراسیون مهم‌ترین عنصر بافتی کلیه باشد و تقریباً عمده نقص عملکردی کلیه مربوط به آن می‌باشد در مطالعه حاضر از لحاظ مورفولوژیک و مورفومتریک این قسمت از گلومرول‌ها (غشای پایه) با استفاده از فتومیکروگراف الکترونی مورد بررسی دقیق قرار گرفته است. با دقت در فتومیکروگراف‌های الکترونی، ضخیم شدگی کاملاً مشخص و وجود ذرات الکترون سخت در غشای پایه در گروه تحت مطالعه نسبت به گروه کنترل مشخص می‌شود و این یافته‌ها نشان می‌دهد در صورتی که بافت‌های کلیوی در مدت طولانی در معرض آلومینیم قرار گیرند باعث تغییرات شدید درسد فیلتراسیون ادراری می‌شود به عبارت دیگر آلومینیوم باعث افزایش شدید ضخامت غشای پایه می‌شود. از طرف دیگر رسوبات الکترون سخت در ضخامت غشای پایه به وضوح قابل رؤیت می‌باشد. افزایش ضخامت غشای پایه به دنبال تیمار با آلومینیم شاید یک واکنش دفاعی سلول‌های تولید کننده اجزای غشای پایه باشند این واکنش دفاعی شامل تولید یک بافت شبیه همبند و سرشار از ماتریکس خارج سلول است که این امر به تدریج باعث افزایش ضخامت غشای پایه می‌شود. افزایش ضخامت غشای پایه باعث کاهش در فیلتراسیون ادراری و یا عبور کنترل نشده پلاسما از این سد می‌شود. همچنین وجود رسوبات الکترون سخت در غشای پایه باعث بهم زدن ساختار بیوشیمیایی ظریف عناصر متشکله غشای پایه از جمله هپارین سولفات می‌شود. یافته‌های حاصل از تحقیق با یافته‌های سایر محققان مطابقت دارد (۱۵،۱۲،۸). نتایج یک بررسی نشان می‌دهد فلوراید آلومینیوم ساختار و اعمال غشاهای سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد طوری که فلوراید آلومینیوم باعث آشفتگی ساختار DMPC[1] که نوعی از لیپید های موجود در غشای تک لایه خارجی گلبول قرمز می‌باشد شده است در نتیجه می‌تواند شکل گلبول‌های قرمز انسان را تغییر دهد و احتمال دارد انتقال یونی را از طریق تغییرات پیشرفته در ترشح کلر از رأس سلول و ممانعت خفیف از فعالیت ATPase تغییر دهد (۱۶).

نتایج تحقیقی که طی آن موش‌های صحرایی به مدت طولانی در معرض لاکتات آلومینیوم قرار داشتند و چهار روز پس از تولد هپاتکتومی نسبی (۶۵درصد) شده بودند نشان داد که آلومینیوم و آسیب کبدی باعث بدتر شدن فعالیت‌های کلیوی شده که احتمالاً با افزایش حالت اکسیداتیودرکلیه ها می‌باشد. چرا که آلومینیوم و هپاتکتومی باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش گلوتاتیون (GSH) و فعالیت گلوتاتیون پر اکسیداز (GSH-Px) شد

[1] dimyristoylphosphstidylcholine

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]

(۱۷). نتایج نشان می‌دهد که تغییرات متعددی ممکن است در عملکرد کلیوی موش‌های صحرایی که به مدت طولانی در معرض آلومینیوم قرار گرفته‌اند ایجاد شود بدون اینکه نارسایی کلیوی مشخص و ترشح مقدار زیادی پروتئین صورت گرفته باشد با وجود اینکه مقدار زیادی آلومینیوم در بافت کلیوی این موش‌ها اندازه‌گیری شده بود. کاملاً مشخص است که این‌گونه نارسایی‌ها در حالات استرس و یا آزمایشات تنظیم یونی به وجود می‌آیند که به همین دلایل قسمت‌های کلیوی متفاوت به عنوان اهداف واقعی پیشنهاد می‌گردد و نشان می‌دهد که دستگاه‌های انتقال توبولی کلیه می‌توانند مسمومیت کلیوی القا شده با آلومینیوم تحت تأثیر قرار گیرند. از طرف دیگر دفع بیشتر پروتئین‌ها همراه با فعالیت بالاتر آلکالین فسفاتاز در ادرار در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. فعالیت بالاتر آلکالین فسفاتاز می‌تواند نشانه از دست دادن غشاهای لبه مسواکی رأس سلول‌های توبول‌های پیچیده نزدیک باشد. همچنین آن‌را به عنوان یک اثر سیتوتوکسیک مزمن کلیوی آلومینیوم در استفاده از میکروسکوپ نوری و الکترونی گزارش کرده‌اند. این نتایج وجود آتروفی تعدادی از توبول‌ها، فیبروز بینابینی و در تعدادی از گلومرول‌ها اسکلروزیس نسبی را نشان داد (۶). نتایج نشان می‌دهد وقتی ترکیبات آلی آلومینیوم مثل مالات، تارترات و ایزوسیترات به موش‌های سوری تزریق شدند غلظت‌های کبدی و کلیوی آلومینیوم بیشتر از وقتی است که از سیترات آلومینیوم تزریقی استفاده شده باشد. همچنین ترشح از ادرار آلومینیوم در استفاده از اسیدهای آلی بیشتر است (۵). همچنین با توجه به نتایج مورفولوژیکی تغییرات لیزوزومی در بافت‌های کبدی حیوانات تحت مطالعه در اثر تجویز آلومینیوم زیاد مشابه فلزات لیزوزوموتروپیک مثل مس، آهن، جیوه، طلا (Au) و تیتانیوم (Ti) می‌باشد. این تغییرات لیزوزومی نه تنها توسط فلزات بلکه داروهایی مثل آنتی بیوتیک ها، مشتقات فنوتیازینی و داروهای ضد التهابی و ضد انگلی دارای چنین اثراتی هستند از این نظر این تغییرات طرحی مشابه بیماری‌های ذخیره لیزوزومی دارند. در بین اندامک‌های داخل سلولی در سلول‌های مختلف لیزوزوم مهم‌ترین اندامکی است که اعمال آن دفاع از حیات سلول در برابر مسمومیت با سموم مثل فلزات می‌باشد (۱۸). در بررسی دیگری که موش‌های صحرایی مورد تزریق داخل صفاقی آلومینیوم قرار گرفتند چون ضایعات بافت کبد در همه قسمت‌های آن مشاهده شد می‌تواند نشانه رسیدن آلومینیوم به تمام ساختارهای کبد باشد و می‌توان پیشنهاد کرد که تعدادی از ذرات فلزی از سد ماکرو فاگوسیت ها عبور کرده‌اند (۷). همچنین نتایج میکروسکوپ الکترونی نگاره نشان داد رسوب آلومینیوم، آهن و نیز بیان گیرنده ترانسفرین به صورت معنی‌دار در کبد موش‌های بالغ متعاقب قرار گرفتن در معرض آلومینیوم تغییر یافت. در موش‌های پیر درمان شده با آلومینیوم ضخامت اندوتلیالی افزایش و منافذ آن مثل آکتین اطراف سینوزوئیدی کاهش یافت. بنابراین آلومینیوم رسوب کلاژن و لامینین را تحریک کرده و در نتیجه دریافت طولانی مدت سولفات آلومینیوم روند پیری را در کبد موش‌های سوری بالغ تسریع می‌کند (۱۹).

در بررسی دیگری ضایعات گلومرولی نادر در خرگوش‌های نر متعاقب تزریق وریدی لاکتات آلومینیوم مشاهده شدند. سلول‌های مزانژیال گلومرولی متورم و یافته‌های دیگر در گلومرول‌ها شامل میکروآنوریسم واسکروزسگمنتال بود. مکانیسم القایی توسط لاکتات آلومینیوم در تغییرات گلومرولی مشخص نیست. با این حال ممکن است سیر بیماری‌زایی در ارتباط با رسوب آلومینیوم در سلول‌های مزانژیال و در نتیجه لیز شدن این سلول‌ها و در نهایت ایجاد میکروآنوریسم باشد. در مورد تغییر اسکلروتیک می‌توان آن‌را نیز نتیجه میکروآنوریسم تعبیر کرد. با توجه به نتایج می‌توان پیشنهاد کرد آلومینیوم سبب ایجاد ضایعات گلومرولی در خرگوش می‌شود (۱۵). در بررسی دیگری اثرات سمی نیتریلوتری استات آلومینیوم بر روی کبد، کلیه و سیستم اعصاب مرکزی موش صحرایی در مقادیر مختلف ارزیابی شد. صدمات کبدی و کلیوی شامل نکروز انعقادی میدزونال منتشر هپاتوسیت‌ها و نکروز حاد توبول‌های پروگزیمال کلیه و در مغز آتروفی سلول‌های عصبی مغز و دمیلیناسیون ساقه مغز مشاهده شد. نتایج این تحقیق نشان داد آلومینیوم در دوز پایین می‌تواند مسمومیت تولید کند به شرطی که با شلاتور مشخص آن داده شود (۲۰).

در یک بررسی که بر روی تجمع آلومینیوم در بخش قشری کلیه خرگوش انجام شده است عنوان شده که داروهای مسدود کننده کانال‌های کلسیم مثل وراپامیل[1]، دیلتیازم[2] ولانتانوم[3] تجمع آلومینیوم را در قشر کلیه به میزان ۶۵-۷۳ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. با توجه به آن می‌توان پیشنهاد کرد مرحله وابسته به کلسیم در تجمع آلومینیوم در قشر کلیه نقش دارد (۲۱). همچنین در تحقیق دیگری که اثرات محافظتی آلفا توکوفرول (ویتامین E) بر روی آسیب بافتی و فرا ساختاری کلیوی ناشی از تزریق آلومینیوم به موش‌های صحرایی مطالعه شد پیشنهاد شده است که آلومینیوم باعث تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی و در نتیجه زوال اکسیداتیو لیپید های سلولی، پروتئین‌ها وDNA سلولی می‌شود. در این تحقیق نشان داده شد تجویز ویتامین E می‌تواند اثرات محافظتی بر روی صدمات میکروسکوپی

[1] verapamil
[2] diltiazem
[3] lanthanum

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]

و فرا ساختاری ناشی از آلومینیوم داشته باشد. در گروهی که فقط آلومینیوم دریافت کرده بودند در گلومرول ها و توبول های پروگزیمال و کپسول‌های بومن تورم، چسبندگی، خونریزی، افزایش در ماتریکس مزانژیال و فیبروز مشخص در بافت بینابینی وجود داشت. در گروهی که آلومینیوم و ویتامین E دریافت کرده بودند سلول‌های توبولی کلیوی تقریباً ظاهری نرمال داشتند (۹). استنوز جزیی در ناحیه کپسولی جسمک های کلیوی مشاهده شد. ساختار توبولی و بازوفیلی سیتوپلاسمیک و شفافیت مجرای قابل مشاهده در اغلب توبول های قشری کلیه مشابه گروه کنترل بود (۲۲).

قرار گرفتن در معرض آلومینیوم می‌تواند باعث آسیب در اکثر بافت‌های بدن شود. در کلیه‌ها آلومینیوم علاوه بر گلومرول‌ها می‌تواند باعث صدمه به توبول‌های پروگزیمال، دیستال و جمع کننده شود که نتایج مورفومتریک این مطالعه آن‌را تأیید می‌کند. با نگرش در مطالعات پیشین و حاضر به نظر می‌رسد مکانیسم اثر سلولی ترکیبات آلومینیوم در بافت‌های مختلف تا حدودی متفاوت است به این مفهوم که ارگانل‌های خاصی در بافت‌ها هدف اثر آلومینیوم قرار می‌گیرند مثل: میتوکندری در استخوان و کلیه (۲۳،۱۴)، لیزوزوم در کبد (۱۸)، شبکه اندوپلاسمیک و پروتئین‌های اسکلت سلولی در سیستم عصبی (۲۶،۲۵،۲۴)، غشای پایه و غشای سلولی در کلیه، کبد و گلبول‌های قرمز (۱۹،۱۶،۱۵)، هسته سلول و میکروپرزها در کلیه (۱۴)، غشای هسته و میتوکندری و شبکه اندوپلاسمیک دانه دارو ریبوزوم در بیضه و کلیه (۲۶،۸). علاوه بر این شدت مسمومیت و ضایعات ناشی از آن بستگی به دوز، مدت زمان قرار داشتن در معرض آن، نوع ترکیب و شلاتور آلومینیوم دارد. نتایج فراساختاری و مورفومتری کلیه در این بررسی نشان دهنده تأثیر و تجمع آلومینیوم در غشای پایه گلومرولی، صدمه و کاهش میکروپرزهای سلول‌های پوششی لوله‌های خمیده نزدیک موثر در کاهش باز جذب مواد و یون‌ها، و اکوئوله شدن سیتوپلاسم سلول‌های توبولی (نشانه تغییرات غیر قابل برگشت سلولی) می‌باشد.در ضمن توصیه می‌شود به منظور جلوگیری از اثرات آلومینیوم از وسایل حاوی آن کمتر استفاده شود و از آنتی اکسیدان‌ها مثل ویتامین E به منظور کاهش اثرات رادیکال‌های آزاد ناشی از آلومینیوم استفاده شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان کمال تشکر را ازمرکز میکروسکوپ الکترونی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز دارند.

References:

1. Bentur Y. The three most common occupational exposures reported by pregnant women: an update. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 429-37.
2. Yousef MI. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. Toxicology 2004; 199: 47-57.
3. EI-Demerdash FM. Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. J Trace Elem Med Biol 2004; 18:113-21.
4. Sharma P, Mishra KP. Aluminium-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: Response to combined administration of Tiron and glutathione. Reprod Toxicol 2006; 21:313-21.
5. Kametani K, Nagata T. Aluminum accumulation in several organs of mice orally administered with aluminum chloride as detected by EDX-HVTEM. Ann Microsc 2007; 7: 84-94.
6. Khattab IKF. Histological and ultrastructural studies on the testis of rat after treatment with aluminium chloride. Aust J Basic Appl Sci 2007; 1: 63-72.
7. Bogdanovic M, Janeva BA, Bulat P. Histological changes in rat liver after a single high dose of aluminium. Arh Hig Rada Toksikol 2008; 59: 97-101.
8. Kutlubay R, Oguz OE, Can B, Guven CM, Sinik Z, Tuncay LO. Vitamin E protection from testicular damage caused by intraperitoneal aluminium. Int J Toxicol 2007; 26: 297-306.
9. Lu ZY, Gong H, Amemiya T. Aluminum chloride induces retinal changes in the rat. Toxicol Sci 2002; 66: 253-60.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]

10. Domingo LJ. Reproductive and developmental toxicity of aluminum: a review. Neurotoxicol Teratol 1995; 17: 515-21.
11. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. Nephrol Dial Transpl 2002; 17:9-12.
12. Moshtaghie AA. Aluminium distribution in rat liver sub cellular fractions in relation to neurological disease in hemodialyzed patients. J Islam Acad Sci 1994; 7:215-20.
13. Jattar BM. Histological and histochemical alterations in the kidney induced by Aluminium. Ann Saudi Med 2003; 23(1-2):10-5.
14. Głuszek J, Adamczak H. Aluminum in chronic renal failure: Rocz Panstw Zakl Hig 1993; 44:43-8.
15. Hong CB, Fredenburg AM, Dickey KM, Lovell MA, Yokel RA. Glomerular lesions in male rabbits treated with aluminium lactate: with special reference to microaneurysm formation. Exp Toxicol Pathol 2000; 52:139-43.
16. Suwalsky M, Norris B, Villena F, Cuevas F, Sotomayor P, Zatta P. Aluminum floride affects the structure and functions of cell membranes. Food Chem Toxicol 2004; 42:925-33.
17. Mahieu S, Millen N, Gonzalez M, Contini CM, Elias MM. Alteration of the renal function and oxidative stress in renal tissue from rats chronically treated with aluminum during the initial phase of hepatic regeneration. J Inorg Biochem 2005; 99:1858-64.
18. Kametani K, Nagata T. Quantitative elemental analysis on aluminum accumulation by HVTEM-EDX in liver tissues of mice orally administered with aluminum chloride. Med Mol Morphol 2006; 39: 97-105.
19. Stacchiotti A, Lavazza A, Ferroni M, Sberveglieri G, Bianchi R, Rezzani R et al. Effects of aluminium sulphate in the mouse liver: similarities to the aging process. Exp Gerontol 2008; 43:330-8.
20. Ebina Y, Okada S, Hamazaki S, Midorikawa O. Liver, kidney, and central nervous system toxicity of aluminum given intaperitoneally to rats: a multiple-dose subchronic study using aluminum nitrilotriacetate. Toxicol Appl Pharm 1984; 75: 211-18.
21. Cacini W, Yokel RA. Accumulation of aluminum by rabbit renal cortex. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1988; 59:93-105.
22. Kutlubay R, Oguz OE, Guven C, Can B, Sinik Z, Tuncay LO. Histological and ultrastructural evidence for protective effects on aluminium-induced kidney damage by intraperitoneal administration of α-tokopherole. Int J Toxicol 2007; 26:95-101
23. Plachot JJ, Witmer CG, Halpern S, Mendes V, Bourdeau A, Fritsch J et al. Bone ultrastructure and x-ray microanalysis of aluminum-intoxicated hemodialyzed patients. Kidney Int 1984; 25: 796-803.
24. Forbes SM, Ghribi O, Herman MM, Savory J. Aluminum-induced dendritic pathology revisited: cytochemical and electron microscopic studies of rabbit cortical pyramidal neurons. Ann Clin Lab Sci 2002; 32: 75-86.
25. Malluche HH. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. Nephrol Dial Transpl 2002; 17:21-4.
26. Meshitsuka M. Biochemical and molecular biological insights into aluminum toxicity in biology and medicine. Greece: WSEAS Press; 2011. P. 411-14.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-09-25]