# اثر تجویز آلومینیوم خوراکی بر هورمون‌های جنسی موش صحرایی نر (Rat)

دکتر محمدرضا شهرکی * ، دکتر صالح زاهدی * ، دکتر علیرضا سرکاکی *


## خلاصه

**سابقه و هدف:** فلز آلومینیوم از طرق مختلف وارد بدن می‌شود و برای افزایش مصرف آن عوارضی گزارش کرده‌اند. احتمالاً آلومینیوم با تغییر و اختلال در کار کلسیم و روندهای بیولوژیک وابسته به آن موجب تغییر هورمون‌های جنسی و نیز از طریق رقابت با عنصر آهن باعث کم خونی می‌گردد. از این رو به منظور تعیین تاثیر تجویز آلومینیوم خوراکی بر هورمون‌های جنسی، این تحقیق بر روی موش‌های نر صحرایی انجام گرفت.

**مواد و روشها:** پژوهش حاضر به روش تجربی (Experimental) بر روی تعداد ۵۲ موش ۶ ماهه با وزن حدود ۳۱۸ گرم در ۴ گروه ۱۳ تایی، یک گروه شاهد و سه گروه تجربی صورت پذیرفت. گروه‌های تجربی غذای حاوی کلرور آلومینیوم با مقادیر ۰/۶۲۵، ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم در یک گرم غذا به مدت ۶۰ روز دریافت کردند و تاثیر آن را روی هموگلوبین، هماتوکریت و هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون بررسی شد و با آزمون t-test و آنالیز واریانس مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان هموگلوبین گروه شاهد ۱۴/۹۳±۰/۲۷ و در گروه‌های آزمایشی ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم آلومینیوم به ترتیب ۱۳/۲۴±۰/۲۷ و ۱۱/۸۴±۰/۳۵ ($P<0/01$) و میزان هماتوکریت گروه شاهد ۴۲±۰/۳۶ درصد و گروه تجربی ۲/۵ میلی‌گرم ۴۰±۱ درصد ($P<0/001$) بود. میزان FSH گروه ۲/۵ میلی‌گرم و هورمون LH و تستوسترون گروه‌های تجربی ۲/۵ و ۱/۵ به میزان معنی‌داری کمتر از گروه شاهد می‌باشد ($P<0/05$) و در سایر گروه‌ها اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

**نتیجه گیری:** افزایش غلظت بالای آلومینیوم در غذای موش صحرایی نر، موجب افزایش کم خونی و کاهش هورمون‌های جنسی می‌گردد.


**واژگان کلیدی:** آلومینیوم، LH، FSH، تستوسترون

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اهواز، گروه فیزیولوژی

## مقدمه

آلومینیوم فلزی است که در صنایع هواپیماسازی ، ظروف آشپزخانه و ترکیبی از آن به فرمول شیمیایی Al(OH)3 جهت زلال نمودن آب آشامیدنی به کار می‌رود تا املاح موجود در آب را ته‌نشین نماید (۱). این یون از طریق داروها، پوست صدمه دیده و دستگاه تنفس بویژه در کارگران صنایع و معادن آلومینیوم جذب و وارد بدن می‌شود (۲،۳،۴). در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که دیالیز می‌گردند این یون همراه مایع دیالیز وارد بدن می‌شود، به علاوه برای جلوگیری از افزایش فسفات خون برای این بیماران گیرنده فسفاتی تجویز می‌گردد (۵). رسوب آن در بافت‌های افراد مبتلا به کم خونی بیشتر از افراد سالم است (۶). تجربیات مشخص کرده که تزریق درون صفاقی کلرور آلومینیوم به موش صحرایی کلیرانس کراتینین را تغییر داده و غلظت ادراری یون‌های دو ظرفیتی چون کلسیم و منیزیم را کم می‌کند (۷). افزایش سطح سرمی این یون موجب اختلال در کار آنزیم‌هایی می‌شود که یک عنصر فلزی به عنوان کوآنزیم در ساختمان خود دارند (۸). مطالعه‌های اخیر بیانگر آن است که مسمومیت با این یون موجب کم خونی می‌گردد (۹،۱۰). تجربیات نشان داده که مسمومیت با آن اختلالاتی در یادگیری و حافظه ایجاد می‌کند و یکی از عوامل در نظر گرفته شده برای به وجود آمدن بیماری فراموشی دوران پیری (Alzheimer's disease) است (۱۱،۱۲). آلومینیوم بر سیستم نوروانداوکرین اثر کرده و موجب تاخیر بلوغ جنسی در موش صحرایی می‌گردد (۱۳). شواهد تجربی بیانگر آن است که در کارگران معادن آلومینیوم که سطح سرمی این یون بالا می‌باشد میزان هورمون‌های TSH و پرولاکتین کم شده و این گزارش علت کاهش را اثر آلومینیوم بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز عنوان می‌کند (۱۴).

شواهد بیانگر آن است که بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که دیالیز می‌گردند و سطح سرمی آلومینیوم آنها بالا است، قدرت باروری کمتری دارند (۱۵). بدین ترتیب احتمال دارد که اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی به خاطر غلظت بالای آلومینیوم سرم این افراد باشد .

کلسیم در آزاد شدن ماده میانجی سیناپسی از انتهای آکسون نقش اساسی بازی می‌کند (۱۶) و از راههای مختلف از جمله کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ (Voltage-Sensitive- Calcium-Current) و کانالهای لیگاندی (Ligand-Gated Calcium-Current) وارد سلول‌های بدن می‌شود (۱۷). به علاوه، آلومینیوم قادر است کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ را مهار کند (۱۸) و کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ در رهایش هورمون (Gonadotropin-Releasing-Hormone) از انتهای آکسون نورون‌های سازنده آن که بیشتر در هسته کمانی (Arcuate Nucleus) هیپوتالاموس قرار دارند، دخیل می‌باشند (۱۹) و مشخص شده که اثر این هورمون بر سلول‌های گنادوتروپ دو نوع کانال کلسیمی حساس به ولتاژ L و T نیز وجود دارد (۲۰). این بررسی جهت تعیین اثر تجویز خوراکی آلومینیوم بر میزان هورمون‌های جنسی LH ، FSH و تستوسترون در موش‌های سفید آزمایشگاهی نر انجام گرفت.

## مواد و روشها

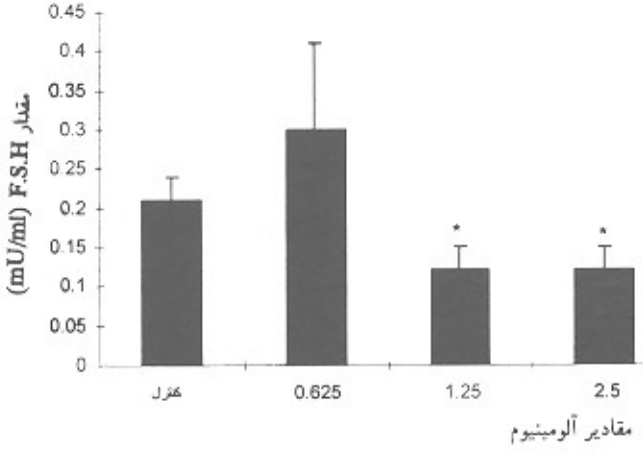
پژوهش حاضر به روش تجربی (Experimental) بر روی ۵۲ موش نر صورت پذیرفت. موش‌های صحرایی نر آلبینو ۷-۵ ماهه با وزن ۲۲۵ تا ۴۰۹ و میانگین ۳۱۸ گرم انتخاب شدند. حیوانات در شرایط دوازده ساعت

روشنایی و دوازده ساعت تاریکی با دمای ۳۵-۲۸ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگه‌داری گردیدند. سپس به طور تصادفی در چهار گروه ۱۳ تایی تقسیم شدند. گروه شاهد غذای معمولی و سه گروه دیگر از غذای تهیه گردیده حاوی کلرور آلومینیوم (Merck) با مقادیر ۰/۶۲۵ ، ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم در یک گرم غذا به مدت ۶۰ روز دریافت نمودند (۲۱). پس از گذشت مدت ۶۰ روز ، حیوانات با داروی تیوپنتال سدیم (نسدونال) به طور عمیق بیهوش و با بریدن گردن عمل خون‌گیری انجام گرفت. سرم تهیه شده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری هورمون‌های جنسی نگه‌داری گردیدند. اندازه‌گیری هورمون‌ها با استفاده از کیت‌های FSH و LH و تستوسترون که از طریق شرکت کاوشیار ایران تهیه می‌شد، با روش رادیوایمونواسی انجام و هموگلوبین و هماتوکریت با روش‌های متداول آزمایشگاهی اندازه‌گیری گردید. برای مقایسه نتایج t-test و آنالیز واریانس به کار رفت.

## یافته ها

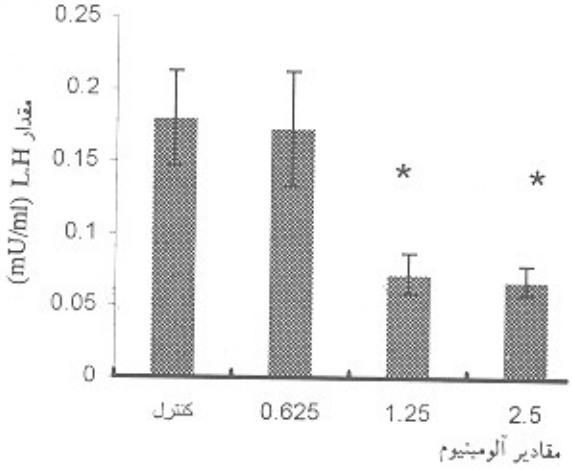
میزان هموگلوبین در گروه شاهد ۱۴/۹۳±۰/۲۷ و در گروه‌های آزمایشی که ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم آلومینیوم در یک گرم غذا دریافت کرده بودند به ترتیب ۱۳/۲۴±۰/۲۷ و ۱۱/۸۴±۰/۳۵ گرم در دسی‌لیتر بود که نسبت به گروه شاهد (P <۰/۰۱) کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. اختلاف میزان هموگلوبین گروه آزمایشی که ۰/۶۲۵ میلی‌گرم آلومینیوم در یک گرم غذا دریافت نموده‌اند با گروه شاهد معنی‌دار نیست. میزان هماتوکریت در گروه شاهد ۴۲±۰/۳۶ درصد و در گروه آزمایشی که مقدار ۲/۵ میلی‌گرم آلومینیوم در هر گرم غذا دریافت نمودند ۴۰±۱/۰۱ درصد است که اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد نشان می‌دهد (P< ۰/۰۰۱) . در صورتی که تفاوت بین گروه‌های آزمایشی که ۰/۶۲۵ و ۱/۲۵ میلی‌گرم آلومینیوم در گرم غذا دریافت کردند با گروه شاهد معنی‌دار نیست.

مقایسه نتایج هورمون FSH نشان می‌دهد که میزان این هورمون در گروه آزمایشی که ۲/۵ میلی‌گرم آلومینیوم در گرم غذا مصرف کرده‌اند ، اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد دارد (P< ۰/۰۵ ). در صورتی که میزان این هورمون در گروه‌های آزمایشی که ۰/۶۲۵ و ۱/۲۵ میلی‌گرم آلومینیوم با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد (نمودار ۱).



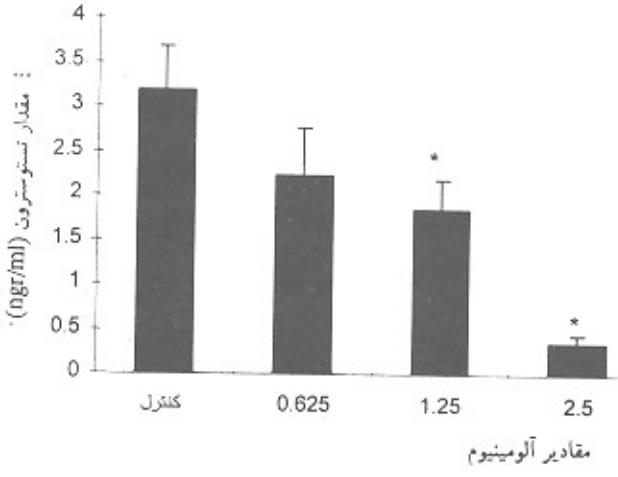

نمودار ۱- توزیع میزان ترشح FSH بر حسب مقادیر مختلف آلومینیوم تجویزی در ۵۲ موش آزمایشگاهی

بررسی نتایج هورمون LH نشان می‌دهد که میزان این هورمون در گروه‌های آزمایشی ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم آلومینیوم اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد (۰/۰۰۵ و P< ۰/۰۰۷) دارد ولی میزان این هورمون در گروه آزمایشی ۰/۶۲۵ میلی‌گرم آلومینیوم با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری ندارد (نمودار ۲).




نمودار ۲- توزیع میزان LH بر حسب مقادیر مختلف آلومینیوم تجویزی در ۵۲ موش آزمایشگاهی

مقایسه هورمون تستوسترون در گروه‌های آزمایشی ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم آلومینیوم اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد دارند (۰/۰۳ و ۰/۰۰۱ >P). در صورتی که تفاوت میزان این هورمون در گروه آزمایشی ۰/۶۲۵ میلی‌گرم آلومینیوم با گروه شاهد معنی‌دار نیست (نمودار ۳).




نمودار ۳- توزیع میزان تستوسترون بر حسب مقادیر مختلف آلومینیوم تجویزی در ۵۲ موش آزمایشگاهی

## بحث

گروه‌های آزمایشی که مقادیر بالای آلومینیوم در گرم غذا دریافت کرده بودند دچار کم خونی شدند که به صورت کاهش میزان هموگلوبین و هماتوکریت بروز نموده است. این نتایج یافته‌های Attman (۵) و همکارانش در سال ۱۹۸۸ را تایید می‌کند. در گزارش وی علت کم‌خونی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه ، کاهش میزان هموگلوبین بیان می‌شود(۵). در این پژوهش نیز احتمالاً این یون از طریق رقابت با عنصر آهن و ایجاد اختلال در سنتز هم (Heme ) میزان هموگلوبین را کاهش داده و با تقلیل این پروتئین گلبول‌های قرمز میکروسیت ایجاد نموده و موجب کاهش هماتوکریت گردیده است (۵،۳).

اندازه‌گیری هورمون‌های LH ، FSH و تستوسترون نشان داد ، گروه‌های آزمایشی که مقدار بالای آلومینیوم در گرم غذا دریافت نموده‌اند، ترشح هورمون‌های جنسی آنها نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است. با استفاده از نتایج این بررسی شاید بتوان دلیل کاهش ترشح هورمون‌ها را در بعضی گروه‌ها به صورت زیر توجیه کرد. با توجه به این که رهایش GnRH در ارتباط با کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ انتهای نورونهای عصبی موجود در Median Eminance می‌باشد (۱۶) و آلومینیوم توان کاهش این جریان کلسیمی از این کانال‌ها را دارد (۱۵)، پس تجویز خوراکی آلومینیوم با بعضی مقادیر و احتمالاً با افزایش غلظت آن در گردش خون و بعضی بافت‌ها می‌تواند ترشح این هورمون را کاهش دهد. اثر آلومینیوم در تغییر ترشح GnRH تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته و فقط نشان داده شده که آلومینیوم توان ایجاد اختلال در تولید مثل در موش صحرایی را دارا می‌باشد (۱۳). شاید اثرات مذکور در این بررسی‌ها نیز از همین طریق است. اثر GnRH روی سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز قدامی وابسته به کلسیم

می‌باشد که از طریق کانال‌های حساس به ولتاژ و لیگاندی کلسیم صورت می‌پذیرد (۲،۲۰). بررسی‌ها بیانگر آن است که آلومینیوم به صورت وابسته به غلظت بر روی کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ اثر مهاری دارد و نیز می‌تواند در انتقال پیام توسط سیستم کانال‌های لیگاندی ایجاد اختلال کند (۱۶،۲۱). پس علت کاهش ترشح LH در این مطالعه می‌تواند به خاطر اختلال در انتقال سیگنال در رسپتورهای GnRH بر روی سلول‌های گنادوتروپ نیز باشد که احتیاج به بررسی جداگانه دارد. کاهش غلظت تستوسترون در سرم گروهی که آلومینیوم زیاد دریافت کرده‌اند نیز دیده می‌شود. این کاهش می‌تواند اولیه و مربوط به اختلال در عملکرد بیضه‌ها باشد. بررسی‌ها نشان داده که تجویز آلومینیوم زیاد باعث کاهش اندازه بیضه‌ها می‌گردد(۲۲). کاهش در اندازه بیضه‌ها نه تنها سبب کاهش در فعالیت اسپرم سازی بیضه‌ها می‌شود بلکه به احتمال زیاد بر روی سلول‌های لیدیگ نیز اثر گذاشته و احتمالاً سبب تقلیل اندازه آنها می‌گردد. از طرفی، این کاهش فعالیت بیضه‌ها می‌تواند به دلیل کاهش ترشح LH ، FSH باشد چون گنادوتروپین‌ها بویژه LH بر سلول‌های لیدیگ اثر نموده و موجب افزایش ترشح تستوسترون می‌شود. در این بررسی چون میزان گنادوتروپین‌ها کم شده ، ممکن است از این طریق کاهش ترشح تستوسترون را در پی داشته باشد. این بررسی باتجربه Agarwal و همکارانش (۱۳) در سال ۱۹۹۵ که بیانگر اثر آلومینیوم بر رشد و تولید مثل هم خوانی دارد. هر چند که در بررسی Agarwal و همکاران اندازه‌گیری هورمون‌های جنسی انجام نگرفته اما آنها تاخیر بلوغ جنسی حیوانات مورد مطالعه را با افزایش آلومینیوم مرتبط می‌دانند (۱۳). نتایج حاصل از بررسی حاضر با مطالعه Alessio و همکارانش (۱۴) در سال ۱۹۸۹ که نشان دهنده اثر آلومینیوم بر روی تغییرات هورمونی کارگران معادن آلومینیوم می‌باشد تایید می‌کند. پژوهش Alessio کاهش TSH و پرولاکتین در کارگرانی مشاهده گردید که سطح سرمی آلومینیوم آنها بالا است (۱۴). به علاوه، نتایج این بررسی با تجربه ملکوتی (۲۳) در سال ۱۳۷۲ هم خوانی دارد .

## References:

۱ - واسر غیاثی م (مترجم) . شیمی عمومی توصیفی . چاپ اول . جلد دوم. اصفهان : انتشارات دانشگاه صنعتی اصفهان؛ ۱۳۶۸: ۵۷۲-۵۶۷.

2. Liukkonen LH. Piepponen S. Leaching of aluminium from aluminium dishes and packages. Food Addit Contam. 1992; 9: 213-223.

3. Whitehead MW. Farrar G. Christie Gl. Blair JA. Thompson RPH. Jonahan JP. Mechanisms of aluminium absorption in rats. J Clin Nutr. 1997; 156: 1446-1452.

4. Domingo JL. Gomez M. Sanchez LL. Liobet JM. Cobella J. Effect of various dietary constituents on gastrointestinal absorption of aluminium from drinking water and diet. Res

Commun Chem Pathol Pharmacol. 1993; 79: 377-380.

5. Attman P. Aluminium chelation therapy in dialysis patients. Evidence for inhibition of hemoglobin synthesis by low levels of aluminium. Lancet. 1988; 7: 1012-1015.
6. Liu GX. Nordberg GF. Nephrotoxicities of aluminium and/or cadmium - metallothionin in rats: creatinine excretion and metabolism of selected essential metals. Pharmacol Toxicol. 1995; 77: 155-160.
7. Carlos A. Mechanism of aluminium - induced microcytosis, Lessons from accidental aluminium intoxication. Kidney Int. 1995; 47: 164-168.
8. Jones DL. Kochian LV. Aluminium interaction with plasma membrane lipids and enzyme metal binding sites and its potential role in all cytotoxicity. Febs lett. 1997; 400: 51-57.
9. Rosenlof K. Fyhrquist F. Thenhunen R. Erythropoientin, aluminium and anemia in patients on hemodialysis. Lancet. 1990; 335: 247-249.
10. Greger JL. Chang MM. Macneil GG. Tissue turnover of aluminium and Ga -68 effect of iron status (43796). Neuropharmacology. 1994; 207: 89-96.
11. Yokel RA. Allen DD. Meyer JJ. Studies of aluminium neurobehacioral toxicity in the intact Mammel. Cell Mol Neurobiol. 1994; 14: 791-808.
12. Mills LR. N-Type Ca2+ channels are located on somata dendrites a subpopulation of dendritic spines on live hippocampal pyramidal neurons. J Neurosci. 1994; 14: 6815-6824.
13. Agarwal SK. Ayyash L. Gourley CS. Levy J. Faber K. Evaluation of developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. Food Chem Toxicol. 1995; 34: 49-53.
14. Alessio L. Apostoli P. Ferioli A. Sipio DI. Mussi I. Rigosa C. Albertini A. Behaviour of biological indicators of internal dose and some neuro- endocrine test in aluminium workers. endocrine. 1989; 80(4): 290-300.
15. Yamamoto Y. Sofikitis N. Miagawa I. Effect of chronic renal failure on hypothalamo - pituitary - testicular axis function and fertility in rats. Int J Uorol. 1996; 3: 484-490.
16. Busselberg D. Platte B. Michal D. Carpenter DO. and Hass HL. Mammalian voltage activated calcium channel current are blocked by Pb2+ , Zn2+ , AL3+. Neuropharmacology. 1994; 71: 1491-1497.
17. Koenig ML. Jope RS. Aluminium inhibits the fast phase of voltage - depenent calcium

influx in to synaptosome. J Neurochem. 1987; 49: 316-320.

18. Miyake A. Role of calcium ion in reprodictive physiology. Nippon Sanka Fujinka Zasshi. 1992; 44: 976-981.

19. Tse A. Tse FW. Almers W. Hill B. Rhythmic exocytosis stimulated by GnRH - induced calcium oscillations in rat gonadortopes. Science. 1993; 260: 82-84.

20. Stutzin A. Stojilkovic SS. Catt KJ. Rojas E. Characteristics of two types 0 calcium channels in rat pituitary gonadotrophs. Am J Physiol. 1989; 257: c865-c874.

21. Haug A. Shi B. Vitorello V. Aluminium interaction with phosphoinositide - associated signal transduction. Arch Toxicol. 1994; 68: 1-7.

22. Domingo JL. Platemain JL. Paternain JM. Corbella LJ. The effects of aluminium ingestion on reproduction and postnatal survival in rats. Life Sci. 1987; 41: 1127-1131.

۲۳- ملکوتی م. اثر آلومینیوم زیاد در رژیم غذایی روی هورمون‌های هیپوفیزی در موش صحرایی . پایان نامه جهت دریافت کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی . دانشگاه علوم پزشکی اهواز ؛ ۱۳۷۲ : ۵۰.