جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

Original Article

Evaluation of Sulfur Mustard Effect on the Spermatogenesis Process of Mature Male Rats

Kooshesh L., M.Sc.,* Dashtnavard H., Ph.D., Bahadoran H., Ph.D., Karimi A.,Ph.D., Jafari M., Ph.D., Asadi MH., Ph.D.

**P.O.Box: Infertility Department, Zeinabieh Hospital, Shiraz, Iran*

Abstract

Purpose: The evaluation of sulphur mustard effect on the spermatogenesis process of mature male sprague-dawley rats.

Material and Methods: This research was carried out on 30 mature male albino rats, weighing about 200-300 gr. Animals were divided into four groups such as control, sham and experimental groups 1 & 2. Experimental groups 1 & 2 received a single injection of sulphur mustard dissolved in thyrod's buffer interaperitoneally with doses of 5 mg/Kg and 10 mg/Kg, respectively. Sham group contaminated with only thyrod's buffer and control group received nothing. After 10 days, the rats were dissected under general anaesthesia. Then the concentration of testosterone and estradiol were determined in blood aspirated from the heart of the rats. Also semen samples were collected from 1 cm of the left vas deference and sperm count was done. Finally, the general cells in tubules of the left testicular tissues were assessed according to the Johnsen Score methods.

Results: Following contamination with sulphur mustard, the rats showed dose related effects such as decrease of testosterone hormone, increase of estradiol hormone, decrease of sperm cells, decrease cells in tubular left tissue and decrease of the testicular weight.

Conclusion: Considering the above results, it can be concluded that the sulphur mustard causes disfunction of spermatogenesis in mature male albino rats.

Keywords: Sulphur mustard, spermatogenesis, Sperm count, Johnsen score method.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله تحقیقی

بررسی اثر سولفور موستارد بر فرآیند اسپرماتوژنزیس در موش صحرایی نر بالغ

✎ لیلا کوشش .M.Sc*، حسین دشت نورد .Ph.D*، حسین بهادران .Ph.D*، علی کریمی .Ph.D**،
مهوش جعفری .Ph.D***، محمد حسین اسدی .Ph.D**
* گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)
** گروه آمار و بهداشت دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)
*** گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)
تاریخ وصول: دی‌ماه ۸۵ ، تاریخ پذیرش: اسفندماه ۸۵

چکیده

هدف: بررسی اثر سولفور موستارد بر فرآیند اسپرماتوژنزیس در موش صحرائی نر بالغ

مواد و روشها: برای انجام تحقیق حاضر ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ آلبینو از نژاداسپراگو- داولی با وزن بین ۳۰۰-۲۰۰ گرم انتخاب شده و به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل، شم، آزمایش ۱ و آزمایش ۲ تقسیم شدند. در این میان گروههای آزمایش ۱ و ۲، عامل شیمیایی سولفور موستارد حل شده در بافر تیرود را به ترتیب با دوز ۵ mg/Kg و ۱۰ mg/Kg، و گروه شم تنها بافر تیرود را به صورت تزریقی و به فرم داخل صفاقی دریافت کردند. گروه کنترل هیچ ماده‌ای را دریافت نکرد. ۱۰ روز پس از تزریق، موشها در حالت بیهوشی تشریح شدند. به‌منظور بررسی میزان هورمونهای جنسی تستوسترون و استرادیول، ٤سی‌سی خون از قلب موشها جمع‌آوری شد. همچنین برای بررسی تعداد سلولهای اسپرم، ۱ سانتیمتر از انتهای مجرای دفران چپ جدا شده و پس از اسپرم گیری تعداد آنها شمارش شد. علاوه بر اینها با استفاده از روش Johnsen Score، جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم ساز بیضه چپ موشهای مورد آزمایش، بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج به‌دست آمده نشان دهنده آن است که آلودگی با سولفور موستارد می‌تواند باعث آثار وابسته به دوز شامل کاهش سطح هورمون تستوسترون، افزایش استرادیول، کاهش سلولهای اسپرم، کاهش جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم ساز بیضه بر اساس روش (Johnsen score) و وزن بیضه شود.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بیان شده می‌توان بیان کرد که عامل شیمیایی سولفور موستارد می‌تواند باعث نقصان در فرآیند اسپرماتوژنزیس شود.

کلید واژه‌ها: سولفور موستارد، اسپرماتوژنزیس، شمارش اسپرم، روش Johnsen Score

✎ آدرس مکاتبه: شیراز، میدان دفاع مقدس، بیمارستان زینبیه، بخش ناباورروری

E-mail: koosheshle@yahoo.com

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

سولفور موستارد یکی از شایع ترین عوامل شیمیایی مورد استفاده در جنگهای نوین می‌باشد. این عامل شیمیایی در طبیعت موجود نبوده [۱]و برای اولین بار در سال ۱۸۲۲ به‌صورت آزمایشگاهی ساخته شد و در سال ۱۹۱۷ به‌طور وسیع در جنگ جهانی اول مورد استفاده قرار گرفت و از آن به بعد در جنگهای مختلفی از جمله جنگ تحمیلی عراق علیه ایران به‌کار گرفته شد [۲]. سولفور موستارد به سه حالت جامد، مایع و گاز موجود است [۳]. این عامل در حالت مایع روغنی و بسیار فرار است. همچنین در این حالت از نظر خواص فیزیکی نوع خالص آن بی رنگ و بی بو، اما نوع ناخالص آن به رنگهای زرد کم رنگ، قهوه ای پر رنگ تا سیاه و با بویی شبیه به پیاز، خردل یا سیر می‌باشد [٤و٥]. این عامل شیمیایی دارای پایداری بالایی در محیط بوده و قدرت نفوذ آن بسیار زیاد است. همچنین میزان حلالیت آن در آب کمتر از ۱درصد بوده اما در بسیاری از حلالهای آلی و روغنی به خوبی حل می‌شود [٦]. از نظر شیمیایی یک تیواتر بوده [۲]و فرمول شیمیایی آن به‌صورت C4H8Cl2S است [۲].

عامل شیمیایی مذکور به علت ایجاد تاولهای پوستی و غشای موکوسی جزء عوامل شیمیایی تاولزا محسوب می‌شود [۷]. این عامل علاوه بر ایجاد تاول می‌تواند علایم کلینیکی زودرسی به صورت تاخیری و ۱ تا ۲٤ ساعت بعد از تماس و علایم کلینیکی دیررسی را پس از گذشت سالها از مواجهه با آن ایجاد نماید [۸]. علائم کلینیکی مذکور به علت واکنش عامل فوق با DNA، پروتئینها و سایر مولکولهای بدن ایجاد شده و شامل علایم چشمی، پوستی، تنفسی، گوارشی، عصبی، خونی، دستگاه تناسلی و ... هستند [۹]. در بیان علت ایجاد علایم فوق تاکنون مکانیزمهای مختلفی بیان شده است. در این میان مهمترین مکانیزم مطرح شده مربوط به توانایی آلکیلاسیون اجزای مختلف نوکلئوفیل موجود در سلولهای بدن توسط سولفور موستارد است. به‌طوری‌که فرآیند آلکیلاسیون در مراحل بعد به تحریک پروسه های تخریبی دیگری در سلول منجر است. در مکانیزم فوق، با توجه به اینکه ساختمان شیمیایی سولفور موستارد دارای دو گروه فعال کلرواتیل می‌باشد [۱۰]. این عامل می‌تواند با اجزای مختلف نوکلئوفیل موجود در سلولها پیوند کوالانسی تشکیل داده و منجر به انتقال گروه آلکیل به آنها گردد [٦و۱۰]. بر این اساس به عنوان یک عامل آلکیله کننده شناخته است [۱۱]. قابل توجه است که در میان ترکیبات داخل سلولی، DNA حساسترین مولکول هدف سولفور موستارد بوده [۱۲] و در ساختمان آن بیشترین بازی که مورد هجوم قرار می گیرد باز گوانین است [۱۰]. به‌طوری‌که به دنبال اتصال گروههای آلکیل به DNA دامنه ای از تغییرات سلولی ایجاد می‌شود. که به‌طور خلاصه عبارتند از : ۱- به علت ناپایداری گوانین آلکیله شده این گوانین از ساختمان DNA آزاد شده و از آنجا که در همانند سازی DNA قسمت بدون گوانین نمی تواند به عنوان الگوی همانند سازی عمل کند در نتیجه موجب وارد شدن یک نوکلئوتید اشتباه در ساختمان DNA شده و منجر به موتاسیون و غیر فعال شدن پروتئین حاصل از این ژن آسیب دیده می‌شود [۱۰]. ۲- تمایل گوانین آلکیله شده به تشکیل جفتهای بازی با تیمین بیشتر از سیتوزین است که این امر سبب اشتباه در کد کردن و در نهایت اختلال در ساخت پروتئین می‌شود [٦]. ۳- دو گوانین آلکیله شده در دو رشته DNA به‌صورت متقاطع به هم متصل شده و منجر به یک اختلال اساسی در عملکرد DNA می‌شود [۱۰]. ٤- در ترمیم DNA آسیب دیده احتمال خطا بسیار زیاد است. که این امر خود موجب موتاسیون DNA می‌شود [۱۰]. بنابراین با توجه به موارد فوق می‌توان گفت که آلکیلاسیون DNA توسط عامل سولفور موستارد می‌تواند موجب کارسینوژنز، موتاژنز و مهار تقسیم سلولی شود که بر این اساس سیستم خونساز و ایمنی،

بافتهای اپی تلیال و بافتهای زاینده به علت داشتن قدرت تقسیم بالا بیش از بقیه قسمتهای بدن در معرض آسیب ناشی از این عامل هستند [۶،۱۰و۱۳].

با توجه به آثار مخرب فوق می‌توان سولفورموستارد را به‌عنوان یک عامل محیطی موثر بر فرآیند اسپرماتوژنزیس و دستگاه تناسلی نر دانست. اما جمع آوری ومطالعه منابع کامپیوتری و نوشتاری نشان دهنده آن است که تحقیقات ناچیزی روی اثر سولفور موستارد بر فرآیند اسپرماتوژنزیس صورت گرفته است. بنابراین به علت کافی نبودن اطلاعات لازم در این زمینه، تحقیق حاضر بررسی تاثیر عامل فوق بر روند اسپرماتوژنزیس و دستگاه تناسلی نر مدنظر است.

مواد و روشها

در تحقیق حاضر تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ آلبینو (Albino) از نژاد اسپاراگوداولی (Sprague-dawley) با وزن بین ۳۰۰-۲۰۰ گرم به روش تصادفی ساده انتخاب شده و سپس به ٤ گروه کنترل، شم، آزمایش ۱ و آزمایش ۲ تقسیم شدند. شایان ذکر است که برای تطبیق موش ها با شرایط محیط حیوان‌خانه، موشها به مدت یک هفته قبل از شروع تحقیق در محل فوق نگهداری شدند و در تمام مدت تحقیق شرایط نوری و غذایی مناسب و یکسانی برای آنها فراهم شد.

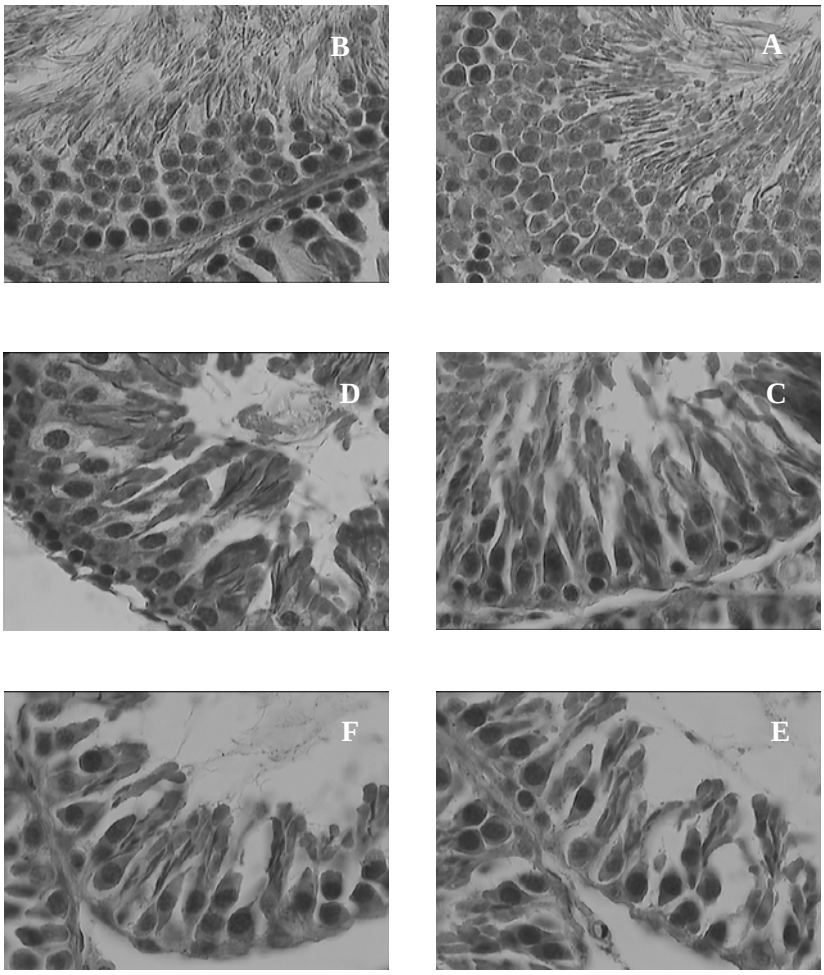
به منظور بررسی اثر سولفور موستارد بر فرآیند اسپرماتوژنزیس، موشهای گروه آزمایش ۱ و۲، عامل شیمیایی سولفور موستارد حل شده در بافر تیرود را به ترتیب با دوز ۵ mg/Kg و ۱۰ mg/Kg و گروه شم تنها بافر تیرود را به صورت تزریقی و به فرم داخل صفاقی دریافت کردند [١٤] و گروه کنترل هیچ ماده‌ای را دریافت نکرد. در تمام مدت تزریق جهت ایمنی از دستکش ضد حلال، عینک مخصوص کار با مواد فرار، ماسک فیلتر دار مخصوص مواد فرار و هود استفاده شد و کلیه لوازم استفاده شده برای تهیه و تزریق سولفورموستارد در حمامی از سود دو مولار ضد عفونی شد. ۱۰ روز پس از تزریق [۱۵]، موشها در حالت بیهوشی تشریح شده و پارامترهای مرتبط با فرآیند اسپرماتوژنزیس به صورت زیر بررسی شدند.

روش استخراج سرم و اندازه گیری هورمونهای جنسی تستوسترون و استرادیول

به منظور تهیه سرم خون برای انجام آزمایشهای هورمونی با استفاده از سرنگ ۵ سی سی، مقدار ٤ سی سی خون از قلب حیوان گرفته و در شیشه های کلات برچسب زده و کد گذاری شده، ریخته شد. سپس لوله های کلات حاوی خون در دستگاه سانتریفیوژ قرار داده شد و سرم آنها استخراج شد. سرمهای جدا شده در لوله ها ی اپندورف کد گذاری شده ریخته شد و در دمای۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری و در نهایت میزان هورمونهای جنسی تستوسترون و استرادیول توسط سیستم RIA اندازه گیری شد.

روش جمع آوری و شمارش اسپرم

بعد از تشریح برای جمع آوری اسپرم، ۱ سانتی متر انتهایی مجرای دفران چپ جدا شده [١٦] و در ظرفی محتوی ٤ سی سی محلول HBSS (Hanks Balanced Salt Solution) قرارداده شد. پس از گذشت ۵ دقیقه و خروج اسپرم ها از مجرای دفران و ایجاد یک محلول همگن، با استفاده از سمپلر ۲۰ میکرو لیتری، یک قطره از محلول HBSS حاوی اسپرم روی لام نئوبار ریخته و بعد از قرار دادن لامل روی آن توسط کامپیوتر (نرم افزار intervideo) و میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۱۰ از خانه‌های ۱، ۳، ۷ و۹ عکس گرفته شد. سپس تعداد اسپرم‌های موجود در هر عکس شمارش و میانگین اعداد حاصل از شمارش اسپرم در خانه‌های مذکور محاسبه شد [۱۷].



شکل ۱. تصاویر میکروسکوپ نوری از لوله های اسپرم ساز بیضه در گروههای مختلف مورد آزمایش: A: گروه کنترل، B: گروه شم، CوD: گروه آزمایش ۱ و EوF: گروه آزمایش ۲، در بزرگنمایی: ۱۰۰۰×.

اندازه‌گیری وزن بیضه و بررسی جمعیت سلولی درون لوله‌های اسپرم ساز بر اساس روش Johnsen score

پس از تشریح هر موش، بیضه سمت چپ جدا شده و بعد از وزن کردن توسط ترازوی دقیق دیجیتالی، مراحل تثبیت، پردازش، برش و در نهایت رنگ آمیزی با هماتوکسیلین ـ ائوزین روی آن صورت گرفت. بعد از تهیه اسلاید از نمونه های تهیه شده، به منظور بررسی جمعیت سلولی درون لوله های اسپرم ساز از روش Johnsen Score [۱۸و۱۹] استفاده شد. بر اساس روش فوق از هر نمونه تعداد ۱۰ لوله اسپرم ساز به‌صورت تصادفی انتخاب شده [۲۰] و جمعیت سلولی درون آنها طبق جدول Johnsen (جدول۱)، و به‌وسیله میکروسکوپ نوری بررسی شد. سپس میانگین اعداد حاصل مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

جدول ۱. روش Johnsen Score

ظاهر هیستوپاتولوژی	امتیاز
توبولار اسکلروسیس	۱
فقط سلولهای سرتولی	۲
فقط سلولهای اسپرماتوگونیا	۳
توقف در اسپرماتوسیت اولیه	٤
تعداد زیادی اسپرماتوسیت بدون سلولهای اسپرماتید	٥
بدون اسپرماتید دیررس (late spermatids)، توقف در مرحله اسپرماتید	٦
بدون اسپرماتید دیررس (late spermatids)، تعداد زیادی اسپرماتید زودرس (early spermatids)	۷
تعداد کمی اسپرماتید دیررس (late spermatids)	۸
تعداد زیادی اسپرماتید دیر رس، توبولار اپیتلیوم نامنظم	۹
اسپرماتوژنزیس کامل	۱۰

آزمونهای آماری

اطلاعات به‌دست آمده توسط روشهای آماری ANOVA، T-Test و TUKEY مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

بررسی اثر سولفور موستارد بر میزان هورمونهای جنسی تستوسترون و استرادیول

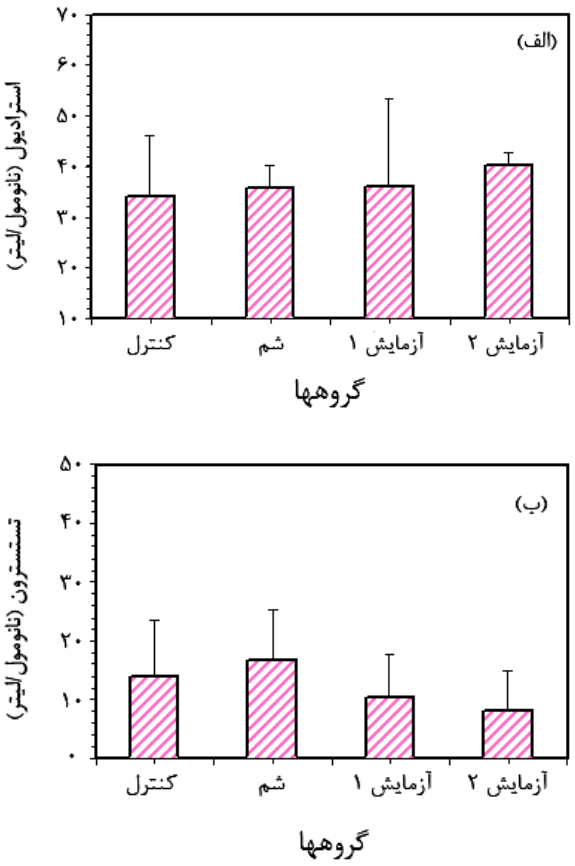
همان‌طور که در شکل ۲-ب ملاحظه می‌شود مقایسه میانگین سطح هورمون جنسی تستوسترون برحسب نانومول در لیتر در گروههای آزمایش ۱ (دوز ۵ mg/kg) و آزمایش ۲ (دوز ۱۰ mg/kg) نسبت به گروههای کنترل و شم کاهش یافته است. همچنین مقایسه نتایج فوق بین دو گروه آزمایش ۱و ۲ بیانگر آن است که سطح این هورمون در گروه آزمایش ۲ (دوز ۱۰ mg/kg) نسبت به گروه آزمایش ۱ (دوز ۵ mg/kg) کاهش یافته است. شایان ذکر است که مقایسه نتایج فوق از نظر آماری معنی‌دار نبوده است.

همچنین مقایسه سطح هورمون جنسی استرادیول بر حسب نانومول در لیتر بین گروههای کنترل، شم، آزمایش۱ و آزمایش۲ ، شکل۲- الف، نشان دهنده آن است که میزان این هورمون در گروههای آزمایش ۱ (دوز ۵mg/kg) و آزمایش۲ (دوز ۱۰mg/kg) نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. علاوه براین میانگین سطح هورمون جنسی فوق در گروه آزمایش ۲ (دوز ۵mg/kg) نسبت به گروه آزمایش ۱ (دوز ۱۰mg/kg) افزایش بیشتری را نشان می‌دهد. البته نتایج فوق از نظر آماری معنی دار نبوده است.

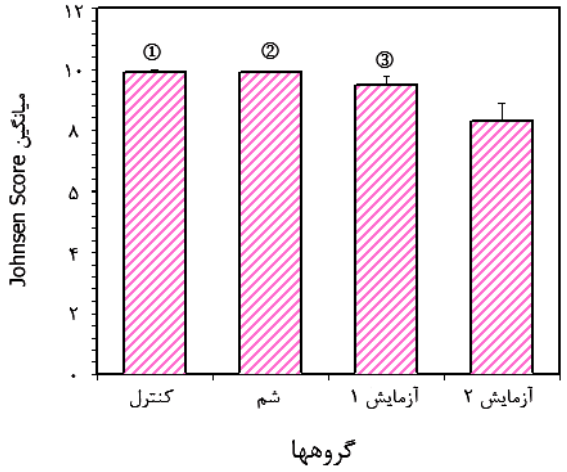
بررسی اثر سولفور موستارد بر وزن بیضه و جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم‌ساز آن

چنانچه در جدول ۲ ملاحظه می‌شود، میانگین وزن بیضه بر حسب گرم در دو گروه آزمایش ۱ (دوز ۵ mg/kg) و آزمایش ۲ (دوز ۱۰ mg/kg) نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. که مقایسه نتایج بین دو گروه کنترل و آزمایش ۲، از نظر آماری معنی‌دار است،($p<0.05$). همچنین میانگین وزن بیضه در گروه آزمایش ۲ (دوز ۱۰ mg/kg) نسبت به گروه آزمایش ۱ (دوز ۵ mg/kg) کاهش معنی‌دار یافته است، ($p<0.05$). به عبارت دیگر با افزایش دوز عامل سولفور موستارد میزان کاهش وزن بیضه نسبت به گروه کنترل بیشتر می‌شود.

رتبه بندی تصاویر میکروسکوپی گرفته شده از لوله های اسپرم ساز بیضه در گروههای مختلف، شکل ۱ طبق جدول Johnsen score، در شکل ۲ نشان داده شده است. با توجه به شکل ۳ می‌توان نتیجه گرفت که میانگین Johnsen score در لوله های اسپرم ساز بیضه در گروه آزمایش ۲ نسبت به گروههای کنترل، شم و آزمایش ۱ کاهش معنی داری یافته است،($p<0.05$).



شکل ۲. الف) مقایسه میانگین سطح هورمون جنسی استرادیول و ب) مقایسه میانگین سطح هورمون جنسی تستوسترون, در سرم موشهای صحرایی مورد مطالعه



شکل ۳. بررسی تغییرات میانگین Johnsen Score در گروه های مختلف مورد آزمایش

① اختلاف معنی دار با گروه آزمایش ۲ ($p<0.05$)

② اختلاف معنی دار با گروه آزمایش ۲ ($p<0.05$)

③ اختلاف معنی دار با گروه آزمایش ۲ ($p<0.05$)

جدول ۲. مقایسه میانگین وزن بیضه در موش صحرایی مورد مطالعه

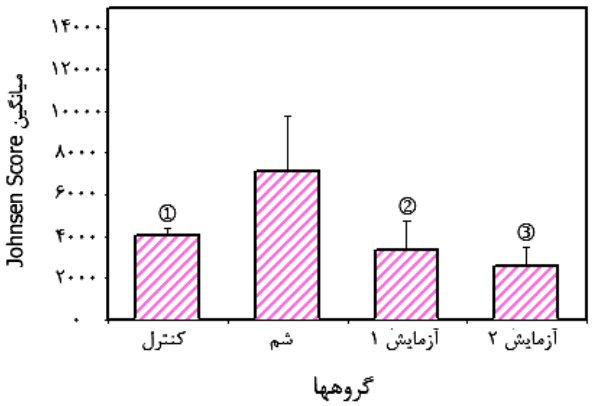
گروهها	کنترل	شم	آزمایش۱	آزمایش۲
Mean±SD	1/48±0/31	1/29±0/00697	**1/30±0/12	*1/01±0/13

* اختلاف معنی دار با گروه کنترل ($p<0.05$)

** اختلاف معنی دار با گروه آزمایش ۲ ($p<0.05$)

بررسی اثر سولفور موستارد بر تعداد سلولهای اسپرم

نتایج حاصل از شمارش اسپرم موشهای صحرایی نر مورد بررسی در تحقیق حاضر در شکل ٤ نشان داده شده است. بر اساس نمودار فوق میانگین تعداد سلولهای اسپرم در گروههای آزمایش ۱ و ۲ در مقایسه با گروههای کنترل و شم کاهش یافته است. که این کاهش تنها بین گروههای شم با هر کدام از گروههای کنترل و آزمایش معنی‌دار است، ($p<0.05$). همچنین مقایسه نتایج بین دو گروه آزمایش ۱ و۲ بیانگر کاهش بیشتر تعداد سلولهای اسپرم در گروه آزمایش ۲ (دوز ۱۰ mg/kg) نسبت به گروه آزمایش ۱ (دوز ۵ mg/kg) است که البته کاهش فوق از نظر آماری معنی دار نیست.



شکل ٤. مقایسه میانگین تعداد اسپرمها در موشهای صحرایی مورد مطالعه

① اختلاف معنی دار با گروه شم ($p<0.05$)

② اختلاف معنی دار با گروه شم ($p<0.05$)

③ اختلاف معنی دار با گروه شم ($p<0.05$)

بحث

میانگین سطح هورمون جنسی تستوسترون برحسب نانومول در لیتر در گروههای آزمایش ۱ (دوز ۵ mg/kg) و آزمایش ۲ (دوز ۱۰ mg/kg) نسبت به گروههای کنترل و شم کاهش یافته است که این کاهش در گروه آزمایش ۲ (دوز ۱۰ mg/kg) در مقایسه با گروه آزمایش ۱ (دوز ۵ mg/kg) بیشتر است. همچنین میانگین سطح هورمون جنسی استرادیول بر حسب نانومول در لیتر در گروههای آزمایش ۱ (دوز ۵mg/kg) و آزمایش۲ (دوز ۱۰mg/kg) نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است که این افزایش در گروه آزمایش ۲ (دوز ۵mg/kg) در مقایسه با گروه آزمایش ۱ (دوز ۱۰mg/kg) بیشتر است.

با توجه به تحقیقات گذشته می‌توان بیان کرد که آلودگی با سولفور موستارد می‌تواند باعث افزایش سطح هورمونهای LH[1] و FSH[2] آزاد شده از هیپوفیز قدامی شود [۲۱و۲۲]. به‌طور کلی بر اساس کنترل هورمونی تستوسترون، ساخت این

1. Luteinzing hormone
2. Follicle stimulating hormone

هورمون تحت کنترل LH بوده و همچنین سطح هورمون LH نیز به مقدار هورمون تستوسترون در خون وابسته است. به‌طوری‌که با افزایش هورمون LH سطح هورمون تستوسترون کاهش یافته تا توسط مکانیزم فیدبک منفی سطح هورمونی LH را در خون تنظیم نماید. بنابراین می‌توان گفت که یکی از علتهای کاهش سطح هورمون تستوسترون تاثیر عامل سولفور موستارد بر هیپوفیز قدامی و افزایش هورمون LH در خون است.

یکی از متابولیت‌های تستوسترون هورمون استرادیول است. این هورمون توسط سلولهای سرتولی و با استفاده از فرآیند آروماتیز تستوسترون تحت کنترل FSH ساخته می‌شود [۲۳]. با توجه به تاثیر عامل سولفور موستارد بر هیپوفیز قدامی و افزایش آزاد شدن هورمون FSH در خون می‌توان بیان کرد که یکی از علتهای دیگر کاهش هورمون تستوسترون و افزایش هورمون استرادیول در خون موشهای آلوده به سولفور موستارد، بالا رفتن میزان روند آروماتیز تستوسترون و تبدیل آن به استرادیول است.

شایان ذکر است که با وجود کاهش وابسته به دوز هورمون تستوسترون و افزایش وابسته به دوز استرادیول در گروههای آزمایش نسبت به گروه کنترل، اما نتایج فوق از نظر آماری معنی دار نیست. که علت آن می‌تواند ناشی از دوز پائین سولفور موستارد و یا نحوه آلوده ساختن موشها به عامل سولفور موستارد باشد.

میانگین جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم ساز بیضه بر اساس روش Johnsen score در گروه آزمایش ۲ نسبت به گروههای دیگر مورد مطالعه کاهش معنی داری یافته است که این نشان دهنده تاثیر کاهنده و وابسته به دوز عامل سولفور موستارد بر جمعیت سلولهای فوق است. از آنجا که DNA یکی از مهمترین مولکولهای هدف برای آسیبهای ایجاد شده توسط سولفور موستارد است [۱۲]، بنابراین یکی از آسیبهای شدید مربوط به این عامل متوجه سلولهایی با قدرت تکثیر و تقسیم سلولی بالا است که منجر به مهار تقسیم سلولی در آنها می‌شود [۲۷-۲٤]. مهار تقسیم سلولی می‌تواند ناشی از توانایی سولفور موستارد برای اتصال به DNA و آلکیلاسیون آن و ایجاد جهش به‌دنبال آلکیلاسیون در آن باشد. این جهش خود می‌تواند به علت جایگزینی اشتباه و ترمیم غلط باز آلی آلکیله شده ایجاد شود [۱۲]. با توجه به اینکه سلولهای زایای موجود در بیضه نیز دارای تقسیم سلولی بالایی هستند؛ بنابراین می‌توانند تحت تاثیر عامل سولفور موستارد قرار گرفته و تقسیم سلولی در آنها مهار می‌شود. که این خود منجر به کاهش جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم ساز بیضه می‌گردد.

تعداد سلولهای اسپرم در گروه آزمایش ۲ در مقایسه با سه گروه کنترل، شم و آزمایش ۱ کاهش یافته است که این کاهش تنها بین دو گروه آزمایش ۲ و شم معنی دار است که در تایید نتایج فوق می‌توان به مطالعات انجام شده توسط عزیزی (Azizi) و همکاران [۲۱] و گراف (Graef) و همکارانش [۲۸] اشاره کرد. این کاهش وابسته به دوز در تعداد سلولهای اسپرم در موشهای آلوده به سولفور موستارد را می‌توان به کاهش جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم ساز بیضه و کاهش سطح تستوسترون آزاد شده از سلولهای لایدیک در موشهای آلوده به عامل شیمیایی فوق نسبت داد.

وزن بیضه در گروه آزمایش ۲ نسبت به گروه آزمایش ۱ و کنترل کاهش معنی داری یافته است که این کاهش را می‌توان ناشی از کم شدن جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم ساز بیضه یا کاهش بافت بینابینی لوله های اسپرم ساز دانست. به‌طور کلی وزن و اندازه بیضه ارتباط مستقیمی با عملکرد آن دارد بنابراین کاهش وزن آن باعث نقصان در عمل اسپرماتوژنزیس و تولید هورمون آندروژن در بیضه می‌شود [۲۹و۳۰].

با توجه به نتایج به‌دست آمده در تحقیق حاضر که نشان

دهنده کاهش در تعداد سلولهای اسپرم گرفته شده از انتهای مجرای دفران، کاهش در جمعیت سلولی موجود در لوله های اسپرم ساز بیضه بر اساس روش Johnsen score، کاهش در سطح هورمونهای جنسی تستوسترون و کاهش وزن بیضه در موشهای آلوده به سولفور موستارد است، می‌توان نتیجه گرفت که عامل شیمیایی سولفور موستارد می‌تواند باعث نقصان در فرآیند اسپرماتوژنزیس شود.

تقدیر و تشکر

تحقیق حاضر در گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... انجام شده است، بنابراین نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند که از زحمات کارشناسان آزمایشگاههای گروه آناتومی، به‌ویژه آقای مهدوی کمال تشکر را داشته باشند.

References

1. **Fact About Sulfur Mustard.** Department of Health & Human services, USA, www.bt.cdc.gov.
2. Mustard Gas: Definition and Much more From Answers.com, www.answers.com/topic/mustard-gas.
3. Mustard Gas: Public Health Emergency Preparedness, www.nyc.gov/html/doh/html/bt/bt_fact_mustard.shtml.
4. **Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, et al., eds.** The Merck index. An encyclopedia of chemicals drugs and biologicals. 12th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Inc., 1996, p1082.
5. **Munro NB, Talmage SS, Griffin GD, Waters Lc, Watson AP, King JF, Hauschild V.** The sources, fate, and toxicity of chemical warfare agent degradation products. Environ Health Perspect, 1999; 107(12):933-73.

٦. **حیدری غ.** عوامل جنگ شیمیایی: سم شناسی و درمان. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا.. (عج)، تهران، ایران، ۱۳۸۱، ۵۵-۱٤٤.

7. Sulfur Mustard, www.wikipedia.com
8. Medical Management Guidelines (MMGs) for Blister Agents: Sulfur Mustard Agent H or HD (C4H8Cl2S) Sulfur Mustard Agent HT Agency for Toxic Substances and Disease Regitry, www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg165.html
9. **Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmodi M, Jalali I, Attaran D, Maleki M.** Evaluation of Delayed Toxic Effect of Sulfur Mustard Poisoning in Severly Intoxicated Iranian Veterans: A Cross Sectional Study. J Med CBRDef. 2005; 3:1-32.

۱۰. **مهرانی ح، کشاورز م.** جنبه های پطشکی دفاع شیمیایی، موسسه انتشاراتی گلبان و دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، تهران، ایران، ۱۳۸۰، ٤٤-۳٦.

11. Alkilation, www.Wikipedia.com.
12. Papirmeister B. Excitement in vesicant research yesterday, today, and tomorrow. In: Proceedings of the medical defense bioscience review held in Baltimore, Vol. 1. Springfield, VA: US Department of Commerce, Maryland on 10-13 May1993 1-14.

۱۳. **فروتن ع.** جنگ شیمیانی عراق و تجارب پزشکی آن. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، ۱۳۸۲، صفحات ۵۵-۵۲.

14. **Hassan ZM, Ebtekar M.** Modeling for Immunosupression by Sulfur Mustard. Int Immunopharmacol 2001; 1:605-10.
15. **Aich S, Manna CK.** Histophisiological Changes of the Testicular Tissue due to Busulphan Administration in the Wild Indian house Rat. J Acta Biol Hung 2001 ; 52(1): 105-16.
16. Industrial Reproductive Toxicology Discussion Group (IRDG). Rat Sperm Morphological Assessment., Guideline Document Edition 1, 2000; 1-13. www.section.info/ssat/apr282.html

17. **Narayana K, Prashanthi N, Nayanatara A, Harish Chandra Kumar H, Abhilash K, Bairy KL.** Effects of methyl parathion (o,o-dimethyl o-4-nitrophenylphosphorothioate) on rat sperm morphology and sperm count,but not fertility, are associated with decreased ascorbic acid level in the testis. Mut Res-Genet Toxicol Environ Mut, 2005; 588 : 28–34.
18. **Glander HJ, Horn LC, Dorschner W, Paasch U, Kratzsch J.** Probability to retrieve Testicular Spermatozoa in Azoospermic Pation. J Asian Androl 2000; 2:199-205.
19. **Johnsen SG.** Testicular biopsy and score count- a method for registration of spermatogenesis in human testies: normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones 1970; 1: 2-25.
20. **Ahmed F.A, Jequier AM, Cummins JM, Whelan J.** Differentially expressed DNA sequences following recovery from unilateral testicular torsion in rat, Biochimica et biophysica Acta 2001; 1535: 192-9.
21. **Azizi F, Keshavarz A, Roshanzamir F, Nafarabadi M.** Reproductive function in men following exposure to chemical warfare with sulphur mustard. Med War 1995; 11:34-44.
22. **Safarinejad MR.** Testicular effect of mustard gas. Urology 2001; 58: 90-94.
23. Estradiol, www.wikipedia.com.
24. **Lin P, Bernstein IA, Vaughan FL.** Bis(2-chloroethyl)sulfide (BCES) disturbs the progression of rat keratinocytes through the cell cycle. Toxicol Lett 1996; 84: 23-32.
25. **Lin P, Vaughan FL, Bernstein IA.** Formation of interstrand DNA cross-links by bis-(2-chloro-ethyl)sulfide (BCES): A possible cytotoxic mechanism in ratkeratinocytes. Biochem Biophys Res Commun 1996; 218: 556-61.
26. **Smith WJ, Sanders KM, Ruddle SE, et al.** Cytometric analysis of DNA changes induced by sulfur mustard. J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol, 1993; 12(4): 337-47.
27. **Smith WJ, Martens ME, Gross CL.** Biochemical and flow cytometric studies of the mechanism of action of sulfur mustard using human cells in culture. In: Salem H, Katz SA, eds. Advances in animal alternatives for safety and efficacy testing.Washington, DC: Taylor and Francis, 1998; 99-101.
28. **Graef I, Karnofsky DA, Jager VB, Krichevsky B, Smith HW.** The clinical and pathologic effects of the nitrogen and sulphur mustards in laboratory animals. Am J Pathol 1948; 24:1-47.
29. **Rai J, Pandey SN, Srivastava RK.** Effect of immobilization stress on Spermatogenesis of Albino Rats, J Anat. Soc India 2003; 52(1): 55-7.
30. **Ono K, Sofikitis N.** A Novel Mechanism to Explain the Detrimental Effect of Left Cryptorchidism on Right Testicular Functions. Yonago Acta Medica 1997; 40: 79-89.