مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۷، تیر ۱۳۹۴، صفحه ۵۷-۵۱

اثرات تری سیکلازول بر آسیب های بافتی و تغییرات آنزیمی کبد در جنین موش های آزمایشگاهی

طیبه روشنایی (MSc)[۱]، مهر انگیز صدوقی (PhD)[۱]، اسماعیل فتاحی (PhD)[۲*]

۱-گروه زیست شناسی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاداسلامی
۲-گروه زیست شناسی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی

دریافت: ۹۳/۹/۱۰، اصلاح: ۹۳/۱۱/۱۵ ، پذیرش: ۹۴/۲/۱۶

خلاصه

سابقه و هدف: تری‌سیکلازول، از متداول ترین سموم تریازولی است که در کشاورزی برای کنترل بیماری بلاست برنج به کار می‌رود. به دلیل مصرف فراوان، پایداری بالا و اختلالات گوارشی، عصبی و کبدی از طریق سموم، این مطالعه به منظور بررسی اثرات سم تری سیکلازول بر آسیب های بافتی و تغییرات آنزیمی کبد در جنین موش های آزمایشگاهی انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش نر (n=۱۰) و ماده (n=۲۰) با حدود سنی۱۲-۱۰ هفته پس از جفت گیری و تایید بارداری براساس پلاک واژنی، بطور تصادفی به سه گروه کنترل (n=۶)، آزمایشی ۱(n=۷) و ۲ (n=۷) تقسیم شدند. موش ها در گروههای آزمایشی۱ و۲، سم تری سیکلازول را به ترتیب با دوز ۰/۵ و ۱/۵ میلی گرم بر کیلو گرم به صورت درون صفاقی دریافت کردند و گروه کنترل سمی دریافت نکرد. تمام حیوانات در شرایط اپتیموم نگهداری شده و در روز ۱۷ بارداری کشته شدند و جنین ها از بدن مادر خارج شدند و سپس برای شمارش هپاتوسیت ها و بررسی آسیب های بافتی از کبد جنین نمونه برداری انجام پذیرفت. سطوح آنزیمهای ALT، AST وALP با استفاده از کیت های آنزیمی شرکت کایمن و به روش رنگ سنجی اندازه گیری شد.

یافته‌ها: در ارزیابی میکروسکوپی تعداد هپاتوسیت‌ها، در گروه‌های آزمایشی ۱(۰/۸۵±۲۱/۳۵) و آزمایشی ۲(۱/۱۶±۲۳/۱) نسبت به گروه کنترل (۱/۲±۱۶/۹)، افزایش معنی داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$). سطح آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) در گروه های آزمایشی نسبت به گروه کنترل افزایش اما آلکالین فسفاتاز (ALP) کاهش نشان داد ($p<۰/۰۵$). از نظر هیستوپاتولوژیکی سم تری سیکلاوزل در کبد موجب نکروز، نفوذ سلول های آماسی، هیپرپلازی و دژنرسانس آبکی هپاتوسیت ها و هپاتومگالی شده است.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تغییرات آنزیمی و آسیب های بافت کبد به دوز وابسته بوده و سم تری سیکلازول می تواند سیستم متابولیتی بدن را به شکل جبران ناپذیری مختل نماید.

واژه‌های کلیدی: تری سیکلاوزل،آنزیم های کبدی، هپاتوسیت.

مقدمه

در سال های اخیر از آفت کش های مختلفی در کشاورزی جهت مبارزه با بیماریهای گیاهی و افزایش محصولات استفاده می گردد. اما نگرانی ها مربوط به صدمات حاصل از استفاده از اینگونه سموم بر محیط زیست و سلامت انسان می باشد. به دلیل بکارگیری نابجا و غیر معمول کشاورزان در مصرف سموم و همچنین پایداری و ماندگاری آن ها در محیط زیست عوارض گوناگونی از این گونه سموم در اثر تماس کوتاه مدت و دراز مدت ایجاد شده است، که عموماً تولید کننده ها و مصرف کننده ها از قبیل کشاورزان و باغ داران درگیر آن می باشند. (۳-۱). یکی از آفت کش هایی که امروزه و به ویژه در مناطق شمالی کشور مورد استفاده قرار می گیرد سم تری سیکلازول می باشد. تری سیکلازول یک قارچ کش سیستمیک و از گروه تری آزول ها است که برای مبارزه با بیماری بلاست برنج مورد استفاده قرار می گیرد (۵و۴). این سم یکی از عوامل شناخته شده در آلودگی محیط زیست، آب و محصولات غذایی است. پایداری آن در محیط طولانی بوده و بیش از ۱۱ ماه در خاک باقی می ماند و در برخورد با پوست و مخاط به آسانی جذب می شود (۶). میزان آسیب آفت کش‌ها به نحوه جذب، مقدار، نوع متابولیتها و ساختار سلولی بستگی دارد (۷). قارچ کش های تری آزولی با مهار آنزیم سیتوکروم CYP_{450} و سنتز کلسترول می توانند عملکرد اندام ها

▣ این مقاله حاصل پایان نامه طیبه روشنایی دانشجوی کارشناسی ارشد تکوین جانوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر اسماعیل فتاحی
آدرس: آمل، جاده قدیم آمل به بابل، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت اله آملی، تلفن: ۰۱۱-۴۳۲۱۷۳۲۰
E-mail: esmail_fattahy@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.7.6]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.51]

ازجمله کبد را مختل سازند (۸). برخی از گزاراشات حاکی از تاثیر اینگونه سموم بر آنزیم های کبدی بویژه سیتوکروم ها می باشد که با تغییر فعالیت این آنزیم ها می تواند موجب تحریک و تکثیر سلولی گردد (۹). نتایج مطالعه Sancho و همکاران نشان داد که سم تری سیکلازول موجب افزایش میزان تری گلیسرید خون، گلوکز و لاکتات و عدم تغییر پروتئین تام می شود. همچنین این سم فعالیت آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز و لاکتات دی هیدروژناز را افزایش داده و موجب کاهش فعالیت آنزیم الکالین فسفاتاز می‌شود (۱۰). البته این گونه عوارض تنها به بافت کبد اختصاص ندارد و بافت های دیگر همانند بیضه را تحت تاثیر قرار داده و باعث افزایش میزان تستوسترون، وزن نسبی بیضه، قطر لوله های اسپرم ساز، تعداد رگ های خونی و فضای لومن می گردد (۱۱). برخی گزارش کرده اند که سموم تری آزولی با تولید رادیکال های آزاد و اکسیژن های واکنش پذیر با لیپیدها، پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک سلول واکنش داده و موجب شکستن پیوندهای شیمیایی و آسیب های سلولی می شوند. همچنین از اثرات این سموم می توان به پراکسیداسیون لیپیدی غشاء و القای مرگ سلولی اشاره کرد (۱۲). بافت کبد به عنوان بزرگترین غده بدن در متابولیسم داروها، سموم و ترکیبات مضر نقش بسزایی بر عهده دارد (۱۳). گرچه این ترکیبات در کبد به مواد بی ضرر تبدیل می شوند و مقدار زیادی از آن از بدن دفع می شود، ولی باقیمانده آن ممکن است بر عملکرد و ساختار بافت های بدن از جمله بافت کبد اثر منفی برجای گذارد. با توجه به نتایج تحقیقات ذکر شده و نقش کبد در تغییر ترکیبات بالقوه سمی و تاثیر عوامل خارجی بر آن، در این مطالعه اثرات سم تری سیکلازول بر آسیب های بافتی و تغییرات آنزیم های کبدی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش نر(n=۱۰) و ماده(n=۲۰) بالغ نژادNMRI با حدود سنی ۱۲-۱۰ هفته و وزن تقریبی بین ۳۵-۳۰ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور شمال کشور استفاده گردید. موش ها در قفس های استاندارد و در شرایط ۲±۲۳ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۵۵-۵۰ درصد، با دوره نوری۱۲ساعت روشنایی و۱۲ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. به منظور جفت گیری هر موش نر با دو موش ماده در یک قفس قرار گرفتند. موش ها پس از جفت گیری و تائید بارداری براساس پلاک واژنی، بطور تصادفی به سه گروه کنترل(n=۶)، آزمایشی۱ (n=۷) و ۲(n=۷) تقسیم شدند.

در این مطالعه از سم تری سیکلاوزل با درجه خلوص۹۵ درصد از شرکت گل سم گرگان استفاده گردید. سپس محلول تری سیکلازول با غلظت‌های مورد نظر در آب مقطر آماده و روزانه در یک ساعت معین به موش ها تزریق گردید. گروههای آزمایشی۱ و ۲، سم تری سیکلازول را به ترتیب با دوز مکرر ۰/۵ و ۱/۵ میلی‌گرم بر کیلو گرم به صورت درون صفاقی دریافت کردند و گروه کنترل سمی دریافت نکرد. تمام حیوانات در شرایط اپتیموم نگهداری شده و در روز ۱۷ بارداری کشته شدند و جنین ها از بدن مادر خارج شدند و سپس نمونه برداری انجام پذیرفت. جهت مطالعه بافت شناسی، کبد از جنین خارج شد و قسمتی از آن در فرمالین ده درصد تثبیت گردید. پس از انجام مراحل روتین تهیه بافت، برش هایی به ضخامت ۵ میکرون به صورت سریالی تهیه گردید و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند. برای هر گروه ۱۰۰ برش که تمام قسمت های کبد را در بر می‌گرفت مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد سلولهای هپاتوسیت با استفاده از میکروسکوپ نوری زایس مجهز به صفحه چشمی مدرج و کادر مستطیل مانند به ابعاد ۱۵×۲۵ میکرومتر در سطحی برابر با ۳۷۵ میکرومتر مربع انجام گرفت. همچنین برش های بافتی از لحاظ هیستوپاتولوژیکی مورد بررسی قرار گرفتند. برای اندازه گیری فعالیت آنزیم های ALT، AST و ALP، قسمتی از بافت کبد با بافر ۱۷ میلی مولار فسفات و با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه هموژن شد و سپس به روش رنگ سنجی و با استفاده از کیت های آنزیمی شرکت کایمن آمریکا اندازه گیری شد. به منظور بررسی آزمون فرضیه های تحقیق از آنالیز واریانس یکطرفه و برای مقایسه تفاوت میانگین بین گروهها از آزمون توکی استفاده گردید و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

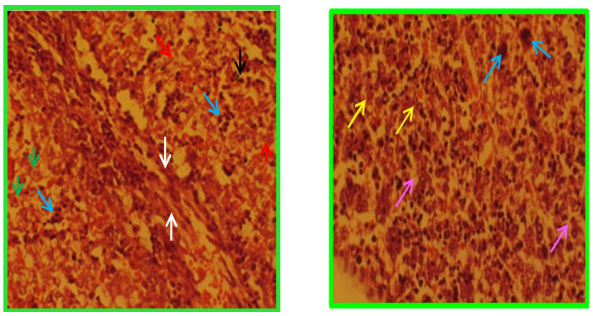
یافته ها

تعداد هپاتوسیت ها: بررسی میکروسکوپی از مقاطع بافت کبد نشان داد که تعداد هپاتوسیت ها در گروههای آزمایشی ۱ و۲ نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری پیدا کرده است. همچنین تعداد این سلولها در گروه آزمایشی ۲ نسبت به گروه آزمایشی ۱، افزایش بیشتری نشان داد و از لحاظ آماری معنی دار بود ($p<۰/۰۵$)(جدول۱).

اندازه گیری آنزیم های کبدی: بررسی فاکتورهای فعالیت آنزیم کبدی پس از دوره آزمایش نشان می دهد که سم تری سیکلازول موجب تغییر در آنزیم های مورد بررسی شده است. آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (ALT) در گروه‌های آزمایشی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد ($p<۰/۰۵$). این افزایش در گروه آزمایشی با دوز ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه آزمایشی با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم نمایان تر بوده است. آنزیم آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) در گروه های آزمایشی ۱ و ۲ نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری پیدا کرده است ($p<۰/۰۵$). اما بررسی ها نشان داد که میزان آنزیم آلکالین فسفاتاز (ALP) در گروههای آزمایشی ۱و۲ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری یافته است ($p<۰/۰۵$) (جدول۱).

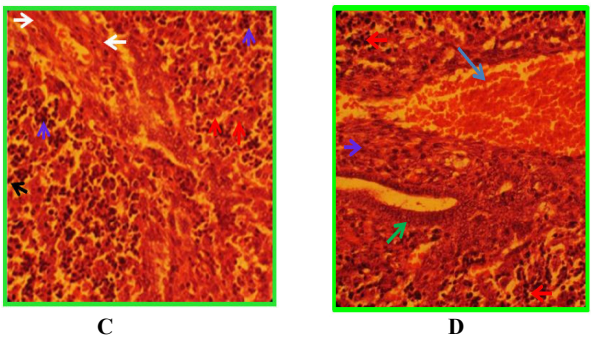
بررسی آسیب های بافتی کبد: بررسی بافت کبد در جنین های تیمار شده با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلو گرم از سم تری سیکلازول (گروه آزمایشی۱) تغییرات هیستوپاتولوژیکی نشان داد. تغییرات در هپاتوسیت ها به صورت نکروز و دژنرسانس آبکی می باشد. همچنین نفوذ سلولهای آماسی و فیبروز در بافت کبد نیز از دیگر آسیب های بافتی حاصل از تزریق سم تری سیکلازول بود (شکل۱). افزایش سلولهای کوپفر در ساختار بافتی نیز مشاهده شد. بررسی برش های بافت کبد در گروه آزمایشی ۲ که سم را با دوز ۱/۵ میلی گرم بر گیلو گرم به صورت درون صفاقی دریافت کردند بیانگر میزان آسیب دیدگی گسترده تر بافت کبد می باشد. آسیب های کبدی شامل: نکروز و دژنرسانس آبکی در هپاتوسیت ها (شکل۱) و فیبروز در ناحیه تریاد شده اند. هیپرپلازی مجاری صفراوی یکی از مهم ترین تغییراتی است که درکبد جنین ها با دوز ۱/۵میلی گرم بر کیلوگرم دیده می شود. باتوجه به آثار تخریبی سم با دوز بیشتر، افزایش سلولهای کوپفر بافت کبدی این گروه در مقایسه با گروه آزمایشی۱، بسیار بیشتر می باشد(شکل۱).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.7.6]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.51]



A B

(A): گروه کنترل؛ شرایط کامل نرمال بافتی، هپاتوسیت ها (پیکان زرد)، فضای سینوزوئید(پیکان صورتی)، مگاکاریوسیت (پیکان آبی). (B): گروه آزمایشی ۱: فیبروز (پیکان سفید)، نفوذ سلولهای تک هسته ای آماسی (پیکان آبی)، دزنرسانس آبکی سلول ها (پیکان سبز)، نکروز در هپاتوسیت ها (پیکان قرمز)، سلول کوپفر(پیکان سیاه)



C D

(C): گروه آزمایشی۲ :فیبروز (پیکان بنفش). هیپرپلازی مجاری صفراوی(پیکان سبز) پرخونی(پیکان آبی)، نفوذ سلول های آماسی (پیکان نارنجی). (D): گروه آزمایشی۲: فیبروز بسیار شدید (پیکان سفید) نفوذ سلول های تک هسته ای آماسی (پیکان بنفش). نکروز در هپاتوسیت ها (پیکان قرمز)، سلول کوپفر (پیکان سیاه)

شکل۱. فتومیکروگراف از کبد جنین های ۱۷روزه رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین و ائوزین (بزرگ نمایی برابر۴۰۰)

جدول۱. مقایسه میانگین آنزیم های کبدی و تعداد هپاتوسیتها در گروه های آزمایشی با گروه کنترل در موش های آزمایشگاهی

پارامتر / گروه ها	گروه کنترل Mean±SE	گروه آزمایشی۱ (۰/۵ mg/kg) Mean±SE	گروه آزمایشی ۲ (۱/۵ mg/kg) Mean±SE
آنزیم ALT (IU/L)	۲۲۱±۷۲^{c}	۶۱۰±۲۵۸^{b}	۱۴۰۱±۲۶۵^{a}
آنزیم AST (IU/L)	۲۶۲/۳±۱۳^{a}	۳۰۳/۳±۵۹/۵^{b}	۸۹۲±۲۲۵^{c}
آنزیم ALP (IU/L)	۱۸۸±۸^{a}	۱۰۸±۲۲^{b}	۹۳±۱/۵^{b}
تعداد هپاتوسیتها (میکرومتر مربع)	۱۶/۹±۱/۲^{c}	۲۱/۳۵±۰/۸۵^{b}	۲۳/۱±۱/۱۶^{a}

میانگین های موجود در هر ردیف که حداقل دارای یک حرف مشترک هستند در $p<0/05$ اختلاف معنی داری با هم ندارند.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر سم تری سیکلازول سبب افزایش سطح آنزیم های ALT و AST در گروه های آزمایشی نسبت به گروه کنترل گردید. اما سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز در گروه دریافت کننده سم نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. تعداد هپاتوسیت ها در گروه دریافت کننده تری سیکلازول افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد. آسیب های بافتی نیز در تزریق سم در بافت کبد مشاهده شد. این تغییرات به صورت نکروز و دژنرسانس آبکی در هپاتوسیت ها، فیبروز در ناحیه تریاد، هیپرپلازی مجاری صفراوی و افزایش سلولهای کوپفر در موش های دریافت کننده سم تری سیکلازول بویژه در دوز بالاتر مشاهده گردید. مطالعات نشان می دهد سموم آزولی می توانند با آسیب به جفت، به جنین وارد شده و سبب مرگ یا آسیب های بافتی و ایجاد ناهنجاری در جنین گردند. به نظر می رسد سم تری سیکلازول نیز از مسیر مشابهی از جفت عبور کرده و آسیب هایی را در جنین ایجاد می نماید (۱۵و۱۴). گرچه سم تری سیکلازول در بافت کبد به متابولیت های فعال تبدیل می شود، ولی باید در نظر داشت عملکرد کبد در تغییر و غیر فعال کردن این ترکیبات محدود می باشد. لذا در صورتی که با مقدار زیادی از سم مواجهه گردد ممکن است بر ساختار و عملکرد بافت کبد اختلالاتی را ایجاد کند (۱۳).

گزارشات حاکی از آنست که تریازول ها، با فعال نمودن ژن آنتی آپوپتوز Gad45 و ژنهای تنظیمی گیرنده هسته ای CAR همانند cyp2b2 موجب افزایش تکثیر سلولی و تعداد سلول ها می شوند. همچنین این سموم سبب هپاتومگالی و آسیب های بافت کبد می شوند به همین دلیل از این ترکیبات با خاصیت هپاتوتوکسیتی نام برده می شود (۱۸-۱۶). به نظر می رسد افزایش در تعداد هپاتوسیت ها در مطالعه حاضر نیز مربوط به اثرات سم تری سیکلازول در فعال شدن این ژن ها باشد که منجر به القای تقسیم سلولی و افزایش در هپاتوسیت ها شده است. از نتایج دیگر این مطالعه افزایش معنی داری در سطح آنزیم های ALT و AST می باشد که با نتایج مطالعه Sancho و همکاران مطابقت دارد(۱۰). مطالعات نشان می دهد که سموم تریازولی باعث افزایش سطح آنزیمهای ALT و AST و آسیب کبدی می شوند (۲۰و۱۹).

برخی از مطالعات نشان می دهند که آسیب های بافت کبدی بدون استرس اکسیداتیو ایجاد می شود. از دیگر نتایج این مطالعه کاهش در سطح آنزیم ALP می باشد که نشان دهنده وابسته به دوز بودن اثر سوء تری سیکلازول است. با افزایش میزان سم، سطح آنزیم ALP کاهش بیشتری پیدا می کنند. در خصوص تغییرات آنزیم ALP گزارشات متفاوت می باشد. برخی از محققان بر این باورند که سموم تریازولی موجب کاهش سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز شده (۱۰) و عده ای دیگر اعتقاد دارند که اینگونه سموم سبب افزایش این آنزیم می شوند (۲۱-۱۹). کاهش در سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز ممکن است در اثر هیپرپلازی مجاری صفراوی ایجاد شده باشد. افزایش سطح ترانس آمینازها در این مطالعه موجب آسیب های بافتی در کبد گردید.

یافته های این مطالعه مبنی بر تغییرات هیستوپاتولوژیکی کبد در اثر مصرف سم تری سیکلازول می تواند نشانه بارزی از دژنره شدن بافت کبد باشد که در اثر نکروز سلول های کبدی و آسیب غشایی موجب رها سازی آنزیمهای AST و ALT شده و سطح آنها افزایش یافته است. این آنزیم ها به طور طبیعی در سلولهای کبد قرار داشته و یک آنزیم اختصاصی کبدی و معیار مناسبی برای

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.7.6]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.51]

آسیب های کبدی بشمار می آیند. آنزیم های ALT و AST با آسیب های وارد شده به غشای سلولی و نهایتا نکروز از سلول ها کبدی رها می شوند و سطح آنها در پلاسما افزایش می یابد که نشانه آسیب پذیری بافت کبد می باشد (۱۳). افزایش آنزیم های ترانس آمیناز در این مطالعه احتمالا در اثر آسیب های بافتی، نکروز و دژنرسانس آبکی در هپاتوسیت ها بوجود آمده است.

همچنین در این مطالعه تعداد سلول های کوپفر در اثر تزریق تری سیکلازول افزایش یافته است. سلول های کوپفر از ماکروفاژهای بالغ در سینوزوئیدهای کبدی محسوب می شوند که با توجه به نقش این سلول ها در بیگانه خواری (۲۲) به نظر می رسد افزایش سلول های کوپفر برای هضم سلول های نکروزه شده که در اثر تزریق این سم بوجود آمده است ارتباط داشته باشد. با نتایج مطالعه حاضر چنین استنباط می شود که تغییرات آنزیمی و آسیب های بافت کبد به دوز وابسته بوده و سم تری سیکلازول می تواند سیستم متابولیتی بدن را به شکل جبران ناپذیری مختل نماید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری انستیتو پاستور آمل، آقایان دکتر آسوری و احمدی تشکر و قدرانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.7.6]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.51]

The Effects of Tricyclazole on HepaticEnzyme Changes and Tissue Damage in the Fetus of Laboratory Mice

T. Rowshanaie (MSc)[1], M. Sadoughi (PhD)[1], E. Fattahi (PhD)[*2]

1.Department of biology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R.Iran

2.Department of biology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(7); Jul 2015; PP: 51-7

Received: Dec1th 2014, Revised: Feb4th 2015, Accepted: May 6th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Tricyclazoleis a popularTriazole pesticide used in agriculture to control rice blast disease.Due to thehigh consumption and stability of tricyclazole, as well as the digestive, nervous and hepaticdisorders it may cause, this study aimed to investigate the effects of tricyclazole on hepatic enzyme changes and tissue damagein the fetus of laboratory mice.

METHODS: Forthis experimental study, 30 mice (10 male, 20 female) with the age range of 10-12 weeks were purchased from Pasteur Institute, Northern branch, Iran. After mating and confirmation of pregnancy usinga vaginal plaque,the mice were randomly divided into three groups of control (N=6), experiment I(N=7) and experiment II (N=7). In the experimental groups, the mice received tricyclazole via intraperitoneal injectionat doses of 0.5 and1.5 mg/kg,respectively, whilethe control group received no toxins. All the animals were preservedunderoptimum conditions, and at day 17 of gestation, they were killed,and the fetuseswere removed from the body of the mothers. Sampling of hepatic tissues was performedto count fetal hepatocytes andevaluate tissuedamage. In addition, enzymelevels of Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST) and Alkaline phosphatase(ALP)were measured via the colorimetric method using theenzyme kit madeby Cayman company.

FINDINGS: In this study, microscopic evaluationsshowed a significant increase in the number of hepatocytes inexperimental group I (21.35 ± 0.85) and experimental group II (23.1±1.16) compared to the control group (16.9 ± 1.2)($P<0.05$). Moreover, levels of ALTand AST were higher in the experimental groupscompared to the control group, whilethe level of ALP was observed to decrease in both groups ($p<0.05$).According to histopathological studies, concentrations of tricyclazole in the liver could lead to necrosis, inflammatory cell infiltration, hyperplasia, watery degeneration of hepatocytes and severe hepatomegaly.

CONCLUSION: According to the results of this study,enzymatic changes and hepatic tissue damage aredose-dependent processes, and tricyclazole could irreversibly disrupt the metabolic systemof the body.

KEY WORDS: *Tricyclazole, Hepatic Enzymes, Hepatocyte.*

Please cite this article as follows:

Rowshanaie T, Sadoughi M, Fattahi E. The Effects of Tricyclazole on HepaticEnzyme Changes and Tissue Damage in the Fetus of Laboratory Mice. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(7):51-7.

[*]Corresponding Author: E. Fattahi (PhD)

Address: Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol to Babol Ave, Amol, I.R.IRran

Tel: +98 11 43217320

Email: esmail_fattahy@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.7.6]

[DOI: 10.22088/jbums.17.7.51]

References

1-Fattahi E, Parivar K, Jorsaraei SGhA, Moghadamnia AA. The effects of diazinon on testosterone, FSH and LH levels and testicular tissue in mice. Iran J Reprod Med. 2009; 7(2):59-64.

2- Fattahi E, Jorsaraei Gh, Gardaneh M. The effect of Carbaryl on the pituitary-gonad axis in male rats. Iran J Reprod Med. 2012; 10(5):419-24.

3-Vittozzi L, Fabrizi L, Di Consiglio E, Testai E. Mechanistic aspects of organophosphorothionate toxicity in fish and humans. Environ Int. 2001; 26(3):125-129.

4- Georgopapadakou NH, Walsh TJ. Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(2):279-91.

5- Padovani L, Capri E, Padovani C, Puglisi E, Trevisan M. Monitoring tricyclazole residues in rice paddy watersheds. Chemosphere. 2006;62(2):303-14.

6- Jeong SA, Thapa SP, Park HR, Choi NG, Hur JH. Distribution and Persistence of Tricyaclazole in Agricultural Field Soils. Bull Environ Contam Toxicol. 2012;89:1181-1185

7- Fattahi E, Mosavi Moghaddam M, Khanbabaei RA. The effect of tricyclazole on testosterone changes and testicular structure in mice. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(2):43-9.[In Persian]

8- Iglesias J, Gibbons GF. Regulation of hepatic cholesterol biosynthesis. Effects of a cytochrome P-450 inhibitor on the formation and metabolism of oxygenated sterol products of lanosterol. Biochem J. 1989;264(2):495-502.

9- Butterworth BE, Conolly RB, Morgan KT. A strategy forestablishing mode of action of chemical carcinogens as a guide for approachesto risk assessments. Cancer Lett. 1995;93(1):129-46.

10- Sancho E, Fernández-Vega C, Villarroel MJ, Andreu-Moliner E, Ferrando MD. Physiological effects of tricyclazole on zebrafish (Daniorerio) and post-exposure recovery. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2009;150(1):25-32.

11- Fattahi E. Sublethal effects of tricyclazole fungicide in male mice, the structure of the testis and testosterone levels studies. Int J Biosci. 2015;6(4):92-8.

12- Bagchi D, Bagchi M, Hassoun EA, Stohs SJ. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. Toxicology. 1995;104(1-3):129-40.

13- Fattahi E, Forozanfar M, Bagheri Haghighi A. Effect of 3,4 methylendioxy meth amphetamine on hepatocyte and liver enzymes Wistar Rats. J Gorgan Univ Med Sci. 2013;14(4):24-9.[In Persian]

14- Rey Moreno MC, Fussell KC, Gröters S, Schneider S, Strauss V, Stinchcombe S, et al. Epoxiconazole-induced degeneration in rat placenta and the effects of estradiol supplementation. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2013;98(3):208-21

15- Lee VCY, Gao J, Lee KF, Ng EHY. Yeung WSB, Ho PC. The effect of letrozole with misoprostol for medical termination of pregnancy on the expression of steroid receptors in the placenta. Human Reprod. 2013;28(11): 2912-9.

16- Goetz AK, Bao W, Ren H, Schmid HE, Tully DB, Wood C, et al. Gene expression profiling in the liver of cd-1 mice to characterize the hepatotoxicity of conazole fungicides. Toxicol Appl Pharmcol. 2006;215(3):274-84.

17- Allen JW, Wolf DC, George MH, Hester SD, Sun G, Thai SF, et al. Toxicity profiles in mice treated with hepatotumorigenic and non-hepatotumorigenictriazoleconazole fungicides: propiconazole, triadimefon, and myclobutanil. Toxicol Pathol.2006;34(7):853-62.

18- Hurley PM. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. Environ Health Perspect. 1998;106(8):437-45.

19- Kimura M, Yamagishi Y, Kawasumi N, Hagihara M, Hasegawa T, Mikamo H. [Clinical implication of therapeutic drug monitoring on voriconazole from the aspect of the analysis for CYP2C19 gene]. Jpn J Antibiot. 2010;63(3):255-64.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.7.6]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.51]

20- Aydin M, Oktar S, Ozkan OV, Alçin E, Oztürk OH, Nacar A. Letrozole induces hepatotoxicity without causing oxidative stress: the protective effect of melatonin. Gynecol Endocrinol. 2011;27(4):209-15.

21- Somchit N, Norshahida AR, Hasiah AH, Zuraini A, Sulaiman MR, Noordin MM. Hepatotoxicity induced by antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats: a comparative in vivo study. Hum Exp Toxicol. 2004;23(11):519-25.

22- Bagheri Haghighi A, Fattahi E, Forozanfar M, Hemayatkhah Jahromi V. Effects of 3,4-methylendioxymethamphetamine (ecstasy) on rat liver structure. Koomesh. 2012;13(3):368-74. [In Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.7.6]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.51]