تأثیر مواجهه همزمان با بخارات فرمالدئید و صدا برمحور هورمونی هیپوفیزی- گناد در موش سوری نر بالغ

شهرام وثوقی[۱]؛ حسن اصیلیان مهابادی[۲]*؛ علی خوانین[۲]؛ مژده صالح نیا[۳]؛ عبدالحسین شاهوردی[۴]؛ وحید اسماعیلی[۴]؛ اردلان سلیمانیان[۲]

چکیده

زمینه: فرمالدئید (H2C=O) عضوی از خانواده آلدئیدها و ساده‌ترین مولکول آلی است که به‌صورت گسترده در صنایع استفاده می‌شود. هدف این مطالعه تجربی بررسی اثرات مواجهه همزمان با فرمالدئید و صدا بر محور هورمونی هیپوفیزی-گناد موش سوری نر بالغ بود.

روش‌ها: ۴۸ موش سوری نر بالغ به‌صورت تصادفی به سه گروه تجربی و یک گروه کنترل تقسیم شدند.گروه تجربی فرمالدئید (F) با بخارات فرمالدئید با غلظت ۱۰ppm، گروه تجربی نویز (N) با صدا به‌شدت ۱۰۰ دسی بل با باند ۵۷۰۰-۷۰۰ هرتز و گروه تجربی نویز و فرمالدئید (NF) به‌صورت همزمان با هر دو عامل فرمالدئید و صدا به‌مدت ۱۰ روز، هر روز به‌مدت ۸ ساعت مواجهه داشتند. در پایان دوره مواجهه، نیمی از موش‌های هر گروه، ۲۴ ساعت پس از مواجهه (بررسی اثرات کوتاه‌مدت) و بقیه ۳۵ روز بعد از پایان مواجهه (بررسی اثرات بلندمدت) کشته شدند و غلظت هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH با روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در بررسی اثرات کوتاه‌مدت، میانگین غلظت تستوسترون در گروه‌های نویز، فرمالدئید و توأم به‌ترتیب ۲/۷۳±۰/۲۴، ۲/۵۸±۰/۱۶ و ۲/۰۳±۰/۲۲ نانوگرم/میلی‌لیتر بوده که نسبت به گروه کنترل (۳/۸۲±۰/۳۵) کاهش معناداری داشته است (P<۰/۰۰۱). کاهش غلظت هورمون LH در گروه توأم و فرمالدئید نسبت به گروه کنترل معنادار (P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۵) بود.

نتیجه‌گیری: مواجهه با صدا در فرکانس‌های ۵۷۰۰-۷۰۰ هرتز می‌تواند کاهش غلظت هورمون‌های جنسی را تقویت نماید.

کلیدواژه‌ها: فرمالدئید، صدا، هورمون‌های جنسی، موش.

«دریافت: ۱۳۹۱/۱/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۱/۵/۳»

۱. گروه علوم بهداشتی ، دانشکده سلامت، ایمنی و محیط زیست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. گروه بهداشت حرفه‌ای و محیط، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۳. گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۴. پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین‌شناسی، تهران

* **عهده‌دار مکاتبات:** تهران، بزرگراه شهید چمران، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه بهداشت حرفه‌ای و محیط تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۸۴۹

Email: Asiliah@modares.ac.ir

مقدمه

فرمالدئید(H2C=O)، گازی بی‌رنگ، قابل اشتعال و محرک با بوی تند است که مصارف زیادی در صنعت از جمله ساخت رزین‌ها (فنل فرمالدئید، ملامین فرمالدئید و اوره فرمالدئید) مصرف می‌شود. در صنایع لاستیک این ماده به‌عنوان نگاه‌دارنده و پوشاننده لاستیک خام به‌کار می‌رود و در نساجی برای بهبود و ثبات رنگ روی پارچه استفاده می‌گردد. در صنایع چوب و تولید ورقه‌های MDF و همچنین در ساخت چسب چوب، این ماده به مقداری زیاد استفاده می‌شود. این ماده در ساخت علف‌کش‌ها، باکتری‌کش‌ها و قارچ‌کش‌های کشاورزی نیز به‌کار می‌رود (۱). سازمان WHO تعداد ۳۶ صنعت

مختلف که در آن‌ها کارگران با فرمالدئید تماس شغلی دارند را معرفی نموده است (۲).

در پژوهشی که در مورد تأثیر فرمالدئید بر فرآیند اسپرماتوژنز موش‌های صحرایی بالغ و تغییرات مورفولوژیکی اسپرم آن‌ها انجام گرفت، موش‌ها با غلظت ۱۰mg/m3 فرمالدئید به‌مدت ۲ هفته (۱۲ ساعت در روز) مواجهه داشتند. نتایج این تحقیق نشان‌دهنده آتروفی توبول‌های لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش وزن بیضه‌ها و افزایش اسپرم‌های غیرطبیعی بود (۳).

در پژوهش Zhou و همکاران، اثر تخریبی فرمالدئید بر بافت بیضه موش‌های صحرایی که با فرمالدئید استنشاقی مواجهه داشتند گزارش گردید (۴). در مطالعه Sari و همکاران، نشان داده شده که مواجهه تنها با فرمالدئید در موش‌ها موجب افزایش ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) از هیپوتالاموس گردیده و موجب آزاد کردن کورتیکواستروئیدهای آدرنال می‌شود که با تأثیر بر محور HPT (هیپوتالاموس- هیپوفیز- بیضه) موجب کاهش سطح هورمون تستوسترون می‌گردد (۵).

در تعدادی از صنایع به‌دلیل وجود فرآیندهای مولد صدا (صنایع تولیدی رزین‌ها، HDF، MDF و...) همراه با استفاده زیاد از فرمالدئید می‌توان پیش‌بینی نمود که تعداد زیادی از کارگران در معرض مواجهه توأم با مقادیر بالای فرمالدئید و شدت زیاد صدا در محیط کاری خود هستند.

سر و صدا یکی از عوامل استرس‌زای شغلی و محیطی است که مسیرهای عصبی- هورمونی را فعال می‌سازد (۶) و در نتیجه موجب افزایش کاتکولامین‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، افزایش ضربان قلب و فشارخون می‌گردد (۷). در مطالعه منصفی، مواجهه موش‌های صحرایی با شدت صوت ۱۰۰dB(A) به‌مدت ۳۰ روز موجب تغییر در حجم غده آدرنال گردید و افزایش کورتیزول پلاسما را سبب شد (۸).

Chandralakha و همکاران در پژوهشی که در سال ۲۰۰۷ انجام دادند تغییرات ساختاری بافت بیضه و کاهش سطح سرمی هورمون تستوسترون را در موش‌های صحرایی نر بالغ مواجهه‌یافته با صدا (۶۰ روز و هر روز ۳ ساعت) با شدت صوت ۱۰۰dB و فرکانس ۱۰۰۰۰HZ گزارش کردند (۹). فتح‌اللهی و همکاران در سال ۲۰۱۱ رت‌ها را در گروه‌های تجربی مختلف با تراز فشارصوت ۹۰-۱۳ دسی‌بل برای مدت ۱۲ ساعت در روز و ۵۰ روز مواجهه دادند و پس از مواجهه کاهش معنادار هورمون‌های جنسی تستوسترون، FSH و LH را گزارش کردند و تأثیر منفی نویز را بر باروری موش‌های صحرایی گزارش نمودند (۹ و ۱۰).

فرمالدئید، ماده‌ای است که یکی از اثرات زیان‌آور آن تأثیر بر محور HPA (هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال) (۵) و تغییرات سطح هورمون‌های جنسی است که این تغییرات مشابه تغییرات هورمونی ناشی از مواجهه بیش از حد مجاز با صدای آزاردهنده می‌باشد (۱۱ و ۱۲).

تاکنون تحقیقات متعددی در زمینه اثرات فرمالدئید و اثرات صدا هر یک به‌تنهایی برروی سیستم باروری حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است، همچنین تأثیر توأم فرمالدئید و صدا بر فشارخون در انسان مطالعه شده است (۱۳). ولی تحقیقی در مورد اثرات توأم این دو عامل به‌طور همزمان برروی هورمون‌های جنسی صورت نگرفته است.

با توجه به این‌که طیف وسیعی از کارگران مرد در معرض تماس هم‌زمان با این دو عامل در محیط‌های کاری خود قرار دارند و مصرف فرمالدئید در سال‌های اخیر در دنیا افزایش یافته است و توجه به اثرات بالقوه این ماده به‌عنوان یک مختل‌کننده سیستم اندوکرین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات مواجهه هم زمان با دو عامل فرمالدئید و صدا بر روی هورمون‌های جنسی در موش سوری بالغ انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تعداد ۴۸ سر موش نر بالغ از نژاد NMRI خریداری شده از انستیتو پاستور تهران با محدوده وزنی بین ۳۵-۲۰ گرم و با سن بین ۸-۷ هفته انتخاب شدند (تکامل جنسی موش‌ها بین روزهای ۴۹-۲۸ بعد از

تولد می‌باشد و سن باروری موش نر بالغ در ۶۰ روزگی یا در وزن ۳۵-۲۰ گرم است) (۱۴). موش‌ها یک هفته قبل از مواجهه به حیوانخانه دانشگاه تربیت مدرس منتقل شدند تا با محیط سازگاری پیدا کنند. در محیط حیوانخانه، موش‌ها در دمای محیطی ۲۱±۲°C و رطوبت ۵۰-۴۰ درصد، تحت تأثیر شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند و با غذای کافی مخصوص موش و آب کافی تغذیه شدند. موش‌ها در زمان مواجهه بالغ و سن آن‌ها بیشتر از ۵۶ روز بود.

موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با دستورالعمل‌های دانشگاه تربیت مدرس در این پژوهش رعایت شد. در ابتدای کار همه موش‌ها وزن و شناسنامه‌دار شدند سپس به‌طور تصادفی آن‌ها را با توجه به نوع مداخله به سه گروه تجربی F(n=۱۲)، N(n=۱۲) و NF(n=۱۲) و یک گروه کنترل C(n=۱۲) تقسیم کردیم.

گروه C: حیواناتی که هیچ‌گونه مواجهه‌ای با عوامل زیان‌آور فرمالدئید و صدا نداشتند.

گروه N: حیواناتی که تنها در مواجهه با صدا قرار داشتند.

گروه F: حیواناتی که در مواجهه تنها با فرمالدئید در غلظت ۱۰ppm قرار داشتند.

گروهNF: حیواناتی که در مواجهه همزمان با فرمالدئید در غلظت ۱۰ppm و صدا قرار داشتند.

حجم نمونه‌ها در هر گروه بر اساس نتایج مطالعات قبلی و نیز نتایج آزمایشات مقدماتی، تعداد ۱۲ سر تعیین شد (۴ و ۱۵).

مواجهه حیوانات با عوامل زیان‌آور موردنظر در یک اتاقک به شکل مکعب مستعطیل به ابعاد ۳۰×۲۵×۲۹ سانتی‌متر از جنس طلق پلی‌کربنات شفاف (بی‌رنگ) که کاملاً با چسب آکواریوم سیل شده بود و دو سوراخ روی دیوارهای اتاقک، جهت جریان ورودی و خروجی هوا به داخل محفظه و اندازه‌گیری غلظت در نظر گرفته شد. هوای این محفظه ۱۲ بار در ساعت تعویض می‌گردید (۱۶).

انتخاب جنس و ابعاد اتاقک با هدف دستیابی به شرایط اتاقک پرطنین (Reverberant chamber) با رعایت نسبت ابعادی تعریف‌شده، طبق چارت بولت Bolt's chart انجام گرفت به نحوی که در داخل اتاقک، شدت صدا مستقل از فاصله بود و موش‌ها در تمام نقاط اتاقک در معرض صدای یکسان قرار داشتند (۱۷).

موش‌ها در هرگروه به‌طور جداگانه جهت مواجهه با صدا و فرمالدئید در داخل اتاقک قرار گرفتند. موش‌های گروه‌های N و NF در معرض صدا با پهنای باند ۵۷۰۰-۷۰۰ هرتز (ترکیب سه صدای اکتاوباند با مرکزیت ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ هرتز) و با تراز شدت معادل ۱۰۰±۲ دسی‌بل قرار داشتند. همچنین موش‌های گروه‌های F و NF با فرمالدئید استنشاقی با غلظت ۱۰ppm به‌مدت ۸ ساعت در روز و به‌مدت ده روز متوالی مواجهه داشتند. موش‌های گروه کنترل در دوره مواجهه، هوای تازه استنشاق می‌کردند و در معرض صدای زمینه در آزمایشگاه قرار داشتند.

امواج صوتی با استفاده از نرم‌افزار Signal، با ترکیب فرکانس یادشده تولید و به‌وسیله نرم‌افزار Cool edit بر روی کامپیوتر اجرا شد (۱۸). صدا در طول مدت مواجهه از طریق یک آمپلی‌فایر و بلندگو در داخل اتاقک مواجهه پخش گردیده و از نظر فرکانس و شدت در طول مدت مواجهه توسط صداسنج آنالیزوردار Cell-490 ساخت کشور انگلستان پایش می‌شد. در طول مدت مواجهه، میکروفون دستگاه صداسنج در داخل اتاقک قرار گرفته و به‌طور دایمی کنترل می‌شد و در صورت بروز هرگونه تغییر توسط نرم‌افزار ویرایش صورت می‌گرفت. شدت صدای زمینه در حیوانخانه و آزمایشگاه برای کلیه گروه‌ها (از جمله گروه کنترل) کم‌تر از ۵۰ دسی‌بل بود.

برای مواجهه استنشاقی با فرمالدئید از روش ترمال دی پلیمریزاسیون پارافرمالدئید استفاده شد (۱۶ و ۱۹). غلظت فرمالدئید در داخل اطاقک مواجهه با تغییر دبی پمپ هوا و استفاده از میکرو ولو و نیز کنترل توسط روتامتر به دامنه مطلوب و نسبتاً پایدار رسید. غلظت

فرمالدئید در هر ساعت ۴ بار توسط دستگاه فوچک (قرائت مستقیم) با لامپ PID مخصوص ترکیبات آلی فرار و با انرژی ۱۱/۷ ev، (۲۰-۲۱) اندازه‌گیری و پایش گردید (C= ۱۰//۸۹±۰/۷۶ ppm). کنترل دقت اندازه‌گیری‌های انجام‌شده بر اساس روش ۳۵۰۰ پیشنهادی سازمان NIOSH با حساسیت کم‌تر از ۰/۱ ppm انجام گرفت (۲۲).

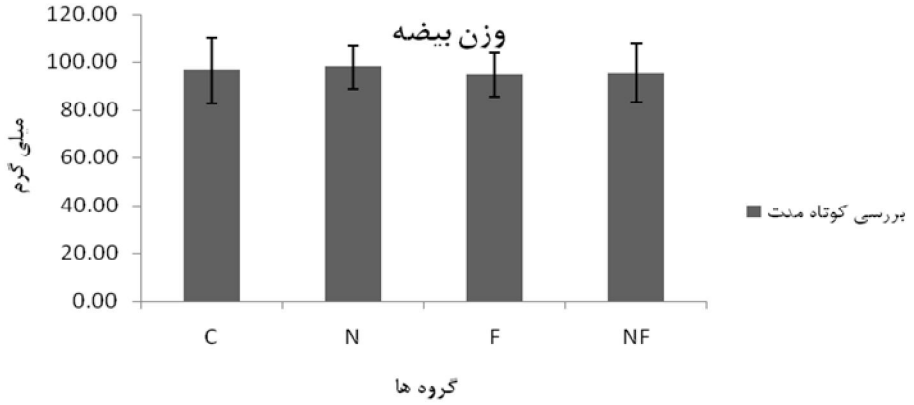
پس از آخرین روز دوره مواجهه، موش‌ها در دو مقطع زمانی، روز یازدهم یعنی فردای روز پایان مواجهه (جهت بررسی اثرات کوتاه‌مدت) و روز سی و پنجم (جهت بررسی اثرات بلندمدت) پس از پایان مواجهه (۲۳) تحت تأثیر بی‌هوشی خفیف با کلروفورم قرارگرفتند، پس از ثابت کردن حیوان بر روی میز تشریح و بازکردن قفسه سینه توسط پنس و اسکالپر، خون‌گیری مستقیم از ناحیه بطن راست به‌عمل آمد و خون موش‌ها برای تهیه سرم به‌مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شده وتا زمان سنجش‌های هورمونی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند (n=۶ در هر گروه و در هردوره) سپس با ایجادبرش بر روی اسکروتوم، بیضه چپ برداشته شد و پس از شستشو با نرمال سالین با ترازوی دقیق وزن گردید.

سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH در آزمایشگاه تشخیص طبی با استفاده از کیت‌های سنجش هورمونی انسانی مخصوص اندازه‌گیری تستوسترون (Product code: 3775-300)، LH (Product code: 675-300) و FSH (Product code: 475-300) ساخت شرکت Monobind آمریکا به‌روش ELISA (Enzyme–Linked Immunosourbent) انجام گرفت (۲۴).

نتایج حاصل از آزمایشات به‌صورت میانگین±انحراف استاندارد (Mean±SD) بیان گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 11.5، از نظر نرمال بودن با آزمون تک‌نمونه‌ای کولموگروف- اسمیرنوف بررسی شدند و جهت برآوری میانگین غلظت هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH در چهار گروه از آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای مقایسه دو به دو گروه‌ها از آزمون تکمیلی Scheffe استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج به‌دست‌آمده از این تحقیق نشان داد که در اثر استنشاق فرمالدئید با غلظت ۱۰ppm، مواجهه تنها با صدای ۱۰۰dB و همچنین مواجهه توأم با این دو عامل، اختلاف معناداری بین وزن بیضه موش‌های گروه شاهد و تمامی گروه‌های آزمون در بررسی کوتاه‌مدت (۲۴ ساعت بعد از مواجهه) و بلندمدت (۳۵ روز بعد از مواجهه) وجود ندارد (نمودار ۱ و ۲).

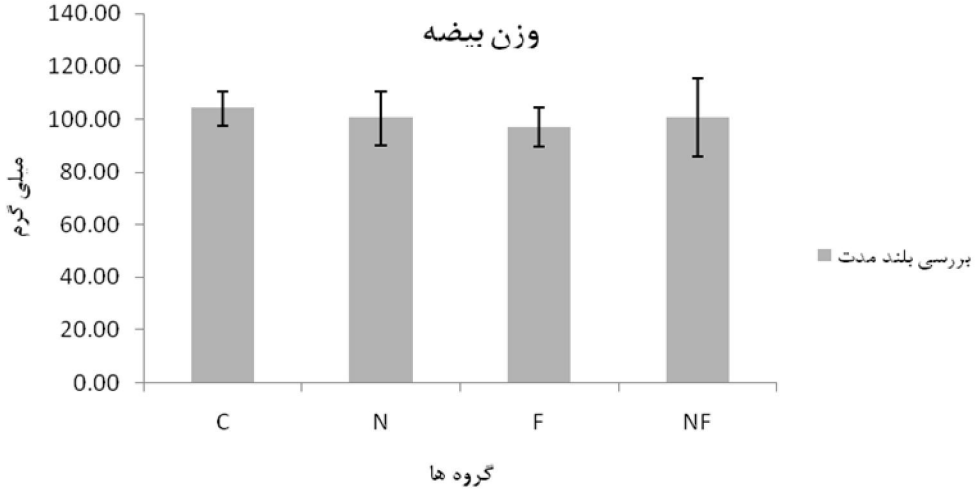


نمودار ۱- مقایسه میانگین وزن بیضه موش‌های گروه شاهد با گروه‌های تجربیF، N و NF در بررسی کوتاه‌مدت (۲۴ ساعت پس از مواجهه)

در بررسی کوتاه‌مدت مقایسه میانگین سطح هورمون تستوسترون در سرم خون موش‌های گروه‌های تجربی و کنترل بر حسب واحد (ng/ml) مشخص نمود که بین میانگین غلظت این هورمون در گروه مواجهه تنها با صدا (۲/۷۳±۰/۲۴)، در گروه مواجهه تنها با فرمالدئید (۲/۵۸±۰/۱۶) و در گروه مواجهه توأم (۲/۰۳±۰/۲۲) در مقایسه با گروه کنترل (۳/۸۲±۰/۳۵) تفاوت معناداری وجود دارد (P<۰/۰۰۱). میانگین غلظت این هورمون در گروه N با F تفاوت معنادار نداشت لیکن اختلاف میانگین سطح هورمون تستوسترون بین گروه‌های F و NF (P<۰/۰۵) و گروه‌های N و NF (P<۰/۰۰۱) معنادار بود (جدول ۱).

در بررسی کوتاه‌مدت مقایسه میانگین غلظت هورمون LH در سرم خون موش‌های گروه‌های تجربی F و NF نسبت به گروه کنترل به‌طور معنادار کم‌تر بود (جدول ۱). همچنین بین دو گروه F و NF تفاوت معنادار مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). در بررسی کوتاه‌مدت، سطح سرمی هورمون FSH، تنها در گروه تجربی NF اختلاف معناداری با گروه کنترل نشان داد (جدول ۱).

در بررسی بلندمدت، سطح هورمون تستوسترون در موش‌های گروه‌های تجربی نسبت به همان گروه‌ها در بررسی کوتاه‌مدت بالا رفته و میانگین میزان این هورمون



نمودار ۲– مقایسه میانگین وزن بیضه موش‌های گروه شاهد با گروه‌های تجربی F، N و NF در بررسی بلندمدت (۳۵ روز پس از مواجهه)

جدول ۱– میانگین غلظت سرمی هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل در بررسی کوتاه‌مدت (۲۴ ساعت پس از پایان مواجهه)

گروه‌ها	هورمون‌ها		
	FSH(miu/ml)	LH(miu/ml)	T(ng/ml)
گروه کنترل	۶/۰۲ ±۰/۴۶	۴/۲۳ ±۰/۲۲	۳/۸۲ ±۰/۳۵
گروه N	۵/۹۸ ±۰/۲۹	۴/۰۵ ±۰/۱۲	**۲/۷۳ ±۰/۲۴
گروه F	۵/۷۱ ±۰/۲۹	*۳/۵۹ ±۰/۲۸	**۲/۵۸ ±۰/۱۶
گروه NF	۵/۲۳±۰/۱۹	**۲/۸۵ ±۰/۱۵	**۲/۰۳ ±۰/۲۲
F-Ratio	۱۴/۰۳	۱۱۱/۰۲	۸۸/۷۲

اعداد به‌صورت میانگین±انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند (سطح اطمینان ۹۵٪ و ۳/۱۰=۲۰ و۳ و Ftab۰/۰۵).

* اختلاف معنادار بین گروه‌های تجربی و کنترل (P<۰/۰۵) ** اختلاف معنادار بین گروه‌های تجربی و کنترل (P<۰/۰۰۱)

جدول ۲- میانگین غلظت سرمی هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل در بررسی بلندمدت (۳۵ روز پس از پایان مواجهه)

گروه ها	هورمون‌ها		
	FSH(miu/ml)	LH(miu/ml)	T(ng/ml)
گروه کنترل	۶/۱۵±۰/۴۰	۴/۲۶±۰/۱۴	۳/۶۲ ± ۰/۱۵
گروه N	۶/۰۷±۰/۱۸	۴/۱۸±۰/۲۴	۳/۳۲ ±۰/۲۷
گروه F	۵/۸۸±۰/۴۰	۴/۰۵ ±۰/۱۷	۳/۲۴ ±۰/۲۳
گروه NF	۵/۷۸±۰/۳۶	۴/۰۱ ±۰/۲۰	*۳/۱۶ ±۰/۱۳
F-Ratio	۳/۴۲	۳/۲۳	۶/۳۴

اعداد به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند (سطح اطمینان ۹۵٪ و ۳/۱۰=۲۰و۳و۰/۰۵Ftab).

* اختلاف معنادار بین گروه‌های تجربی و کنترل (P<۰/۰۵)

در گروه مواجهه با صدا و گروه مواجهه با فرمالدئید نسبت به گروه کنترل اختلاف معنادار نداشت (P<۰/۰۵)، لذا با این‌که سطح این هورمون در گروه مواجهه توأم نسبت به بررسی کوتاه‌مدت این گروه افزایش پیدا کرده بود ولی در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنادار وجود داشت (P<۰/۰۵) (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه نتایج حاصل از بررسی اثر فرمالدئید، صدا و همچنین مواجهه توأم با این عوامل بر وزن بیضه نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه‌های آزمون F، N و NF و گروه شاهد چه در بررسی کوتاه‌مدت و چه در مطالعه ۳۵روزه وجود نداشت. تفاوت‌های غیرمعنادار ممکن است در اثر تفاوت‌های فردی در موش باشد، در این رابطه بعضی از محققین، کاهش وزن بیضه را در اثر مصرف خوراکی فرمالدئید در طولانی‌مدت در بلدرچین در دوز بالای ۵mg/kg و نیز کاهش وزن بیضه در اثر استنشاق فرمالدئید با غلظت۱۰mg/m3 در مدت دو هفته تماس را گزارش کرده‌اند (۲۵). در تحقیقی که طوطیان و همکاران انجام دادند، به موش‌ها به‌مدت ۴۰ روز محلول فرمالدئید با دوز ۵ و ۱۰mg/Kg تزریق نمودند که در پایان دوره مواجهه، تغییر معناداری بین وزن بیضه موش‌های گروه تجربی و آزمون مشاهده نشد (۲۶) که نتایج این تحقیق با نتایج پژوهش حاضر در مورد وزن بیضه تطابق دارد.

بر اساس مطالعات انجام‌شده، غلظت‌های فیزیولوژیک تستوسترون، LH و FSH در اسپرماتوژنز نقش اساسی دارند (۲۷). در این پژوهش مواجهه با فرمالدئید و صدا و نیز مواجهه توأم با این عوامل در بررسی کوتاه‌مدت موجب کاهش معنادار در سطح سرمی هورمون تستوسترون در هر سه گروه تجربی و همچنین کاهش معنادار سطح سرمی هورمون LH در گروه‌های تجربی F و NF گردید. کاهش سطح هورمون‌های ذکرشده می‌تواند از عوامل اصلی تغییرات ساختاری لوله‌های اسپرم‌ساز و آسیب به بافت بیضه باشد.

در رابطه با تأثیر برخی ترکیبات شیمیایی مثل فرمالدئید به اثبات رسیده که حداقل دو مکانیسم مشخص وجود دارد که می‌تواند به‌طور مستقیم در پدیده اسپرماتوژنز و اختلال در روند آن تأثیرگذار باشد(۲۴):

اول این‌که قرار گرفتن در معرض این ترکیبات می‌تواند بر فعالیت محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و گنادی تأثیر بگذارد. به این ترتیب که افزایش ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)درهیپوتالاموس موجب تغییر در ترشح هورمون‌های هیپوفیز پیشین شده و از این طریق روند طبیعی تولید هورمون‌های جنسی را متأثر می‌نماید (۵ و ۲۸). دوم این‌که چنین ترکیباتی می‌تواند

بر تغییر در ترکیب و نوع ساختار سیمن منجر شوند و از این طریق به تغییر در ساختمان لوله‌های اسپرم‌ساز و اختلال در روند اسپرماتوژنز منجر شوند (۲۹).

مطابق مکانیسم اول یادشده، با توجه به این‌که در این پژوهش مواجهه موش‌ها با بخارات فرمالدئید در گروه‌های تجربی F و NF موجب کاهش سطح هورمون تستوسترون گردید و کاهش این هورمون از عوامل اصلی در کاهش سلول‌های زایا، سرتولی و بینابینی به حساب می‌آید، پس احتمالاً این تغییر هورمونی، بر بافت بیضه اثرات سوء خواهد گذاشت.

در پژوهشی که Sari بر روی موش‌هایی که به‌مدت ۱۲ هفته با غلظت‌های کم فرمالدئید (۸۲-۱۸۷۴PPb) مواجهه داشتند انجام داده بود، تأثیر فرمالدئید بر محور HPA (هیپوتالاموس، هیپوفیز وآدرنال) و افزایش ترشح هورمون CRH (کورتیکوتروپین ریلیزینگ هورمون) و نهایتاً افزایش کورتیکواستروئیدهای آدرنال گزارش شد (۵). در تحقیقات Sorg نیز افزایش سطح کورتیکوسترون رت‌ها در اثر تماس‌های مکرر با غلظت‌های کم فرمالدئید تأیید شده بود (۳۰).

یک فرضیه برجسته پیشنهاد می‌کند که تماس مکرر با فرمالدئید منجر به تقویت مدار CNS (که به‌صورت افزایش سطح فعالیت سیستم HPA بروز می‌کند) در موش‌ها می‌گردد (۵). یافته‌های محققان که بر اساس آزمایشات روی مدل‌های حیوانی مختلف به‌دست آمده نشان می‌دهد که افزایش کورتیزول پالس‌های ترشحی GNRH و LH را کاهش می‌دهد(۳۱-۳۲) و باعث کاهش در عملکرد اندوکرین بیضه می‌گردد که منشأ آن کاهش LHRH هیپوتالاموسی و در نتیجه کاهش هورمون LH هیپوفیزی است (۳۲ و ۳۳). یعنی تحت تأثیر قراردادن و افت در سیستم هیپوتالاموس، هیپوفیز و بیضه توسط فعال شدن سیستم HPA اتفاق افتاده و افت هورمون LH و افت سطح سرمی هورمون تستوسترون را موجب می‌شود (۳۴). نتایج به‌دست آمده از تحقیق حاضر تأییدکننده این فرضیه می‌باشد.

نتایج هورمونی پژوهش ما نشان می‌دهد که میزان سطح سرمی LH در گروه‌های F و NF به‌طور قابل‌ملاحظه کاهش یافته است. مطالعات ثابت کرده است که هورمون LH با تأثیر بر سلول‌های بینابینی باعث ترشح تستوسترون می‌شود. کاهش LH در این پژوهش می‌تواند از جمله عوامل مؤثر بر کاهش تستوسترون باشد. افزایش میزان کورتیزول توسط فرمالدئید (۳۰) باعث القای اثرات منفی بر ساخت تستوسترون، اسپرماتوژنز و استروئیدوژنز در بیضه می گردد. حتی بعضی از یافته‌ها نشان می‌دهد که افزایش کورتیزول به‌طور مزمن، می‌تواند باعث کاهش فعالیت استروئیدوژنیک بافت بیضه شود (۳۵). پس احتمالاً فرمالدئید از طریق افزایش کورتیزول باعث کاهش تستوسترون می‌شود.

امواج صوتی ناشی از مواجهه صوتی موش‌ها، به‌واسطه رابطه نزدیک ساختار ساب‌کورتیکول سیستم عصبی مرکزی و سیستم شنوایی موش‌ها با سیستم هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال و با فعال کردن این محور باعث افزایش سطح کورتیکوتروپین و کورتیکوسترون از طریق هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین می‌گردد (۸). در تحقیقی که منصفی و همکاران روی موش‌های صحرایی که با صدای ۱۰۰dBA و برای مدت سی‌روز مواجهه داشتند انجام دادند افزایش میزان کورتیزول در سرم خون گروه‌های مواجهه ۸ ساعتی و ۱۲ ساعتی در روز و همچنین تغییر حجم غده آدرنال را گزارش کردند (۱۰).

در این پژوهش نتایج بررسی هورمون تستوسترون در بررسی کوتاه‌مدت در گروه مواجهه با صدا با نتایج تحقیقات چاندرلکا و فتح‌الهی مطابقت دارد. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که عامل صدا در کاهش سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون و LH در گروه توأم، نقش تشدیدکننده داشته است.

مواجهه با صدای ۱۰۰ دسی‌بل به‌عنوان یک استرس فیزیکی بر روی مسیرهای عصبی- هورمونی تأثیر می‌گذارد و عمده این اثرات به واسطه آزادسازی

گلوکوکورتیکوئیدها (مانند کورتیزول) و آندروژن‌ها از طریق تحریک محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال انجام می‌شود و به‌همین علت می‌تواند اثر تشدیدی در تأثیرات بیان‌شده توسط فرمالدئید داشته باشد.

تحقیقات گذشته در سال‌های اخیر نشان داده که استرس، سطوح یکی از هورمون‌های باروری را به‌نام GnIH (gonadotropin-inhibitory hormone) در مغز افزایش می‌دهد (۳۶). این هورمون کوچک پروتئینی که در انسان و پستانداران دیگر RFRP (RFamide-related peptide) نامیده می‌شود نقش متوقف‌کننده و بازدارنده مستقیم روی GnRH دارد. بنابراین مسیر اثر تشدیدی صدا در مواجهه همزمان با فرمالدئید از طریق تأثیر گلوکوکورتیکوئیدهای آزادشده از غده آدرنال می‌باشد که موجب تحریک رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی نورون‌های RFRP گردیده و احتمالاً ترشح GnIH موجب تشدید بلوک شدن ترشح GnRH شده و تشدید کاهش ترشح LH و تستوسترون را موجب گردیده است و از این طریق بر بافت بیضه و نیز کیفیت اسپرم، اثر تشدیدکننده داشته است.

در این پژوهش، فرمالدئید باعث کاهش هورمون LH شده و متعاقباً هورمون تستوسترون را به‌طور معنادار کاهش داد، عامل صدا باعث تشدید این فرآیند و کاهش قابل ملاحظه غلظت سرمی تستوسترون گردید. این کاهش احتمالاً موجب تشدید اختلال در فرآیند اسپرماتوژنز خواهد شد.

نتیجه‌گیری

مواجهه توأم با بخارات فرمالدئید و صدا می‌تواند کاهش غلظت سرمی هورمون‌های تستوسترون و LH ناشی از مواجهه با فرمالدئید را تقویت کند، لذاپیش‌بینی می‌شود که در محیط‌های شغلی که کارگران با فرمالدئید تماس دارند حضور صدا بتواند اثرات سویی را که این ماده روی سیستم اندوکرین، خصوصاً هورمون‌های جنسی و دستگاه تولید مثلی ایجاد می‌کند افزایش دهد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله لازم می‌دانند مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس و معاونت محترم پژوهشی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس که شرایط لازم برای انجام این تحقیق را فراهم آوردند اعلام نمایند.

References

1. Tang X, Bai Y, Duong A, Smith MT, Li L, Zhang L. Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects. Environ Int. 2009;35(8):1210-24.
2. Krzyzanowski M, Cohen A. Update of WHO air quality guidelines. Air Quality, Atmosphere & Health. 2008;1(1):7-13.
3. Zhou DX, Qiu SD, Zhang J, Wang HX. Effect of formaldehyde on spermatogenesis and testicular morphology in adult rats. Journal of US-China Medical Science. 2006;3(3):58-60.
4. Zhou DX, Qiu SD, Zhang J, Tian H, Wang HX. The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats. Asian J Androl. 2006;8(5):584-8.
5. Sari DK, Kuwahara S, Tsukamoto Y, Hori H, Kunugita N, Arashidani K, et al. Effect of prolonged exposure to low concentrations of formaldehyde on the corticotropin releasing hormone neurons in the hypothalamus and adrenocorticotropic hormone cells in the pituitary gland in female mice. Brain Res. 2004;1013(1):107-16.
6. Cruz Y, Martínez-Gómez M, Manzo J, Hudson R, Pacheco P. Changes in pain threshold during the reproductive cycle of the female rat. Physiol Behav. 1996;59(3):543-7.
7. Van Raaij M, Oortgiesen M. Noise stress and airway toxicity: a prospect for experimental analysis. Food Chem Toxico. 1996;34(11-12):1159-61.
8. Monsefi M, Bahoddini A, Nazemi S, Dehghan GA. Effects of noise exposure on the volume of adrenal gland and serum levels of cortisol in rat. Iranian journal of medical sciences (IJMS). 2006;31(1):5-8.
9. Chandralekha GS, R Jeganathan, Charan JC. Noise exposure effect on testicular histology, morphology and on male steroidogenic hormone. Malaysian Journal of Medical Sciences. 2007;14(2):28-35.
10. Fathollahi A, Jasemi M, Saki G. C52 Effect of noise stress on fertility of male rats and the protective effect of vitamin C and vitamin E on its potential harmful effect. Eur Uro Supp. 2011;10(9):625-6.

11. Smith A, Miles C. Sex differences in the effects of noise and nightwork on performance efficiency. Work & Stress. 1987;1(4):333-9.
12. Pellegrini A, Grieco M, Materazzi G, Gesi M, Ricciardi M. Stress-induced morphohistochemical and functional changes in rat adrenal cortex, testis and major salivary glands. Histochem J. 1998;30(10):695-701.
13. Huan P, Fan W, Jin F. The investigation of combined effect of formaldehyde and noise on blood pressure. Occup Health and Emerg Rescue. 2001;19(1):6-7.
14. Working PK. Male reproductive toxicology: comparison of the human to animal models. Environ Health Perspect. 1988;77:37-44.
15. Sakamoto J, Hashimoto K. Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice—effects on fertility and sperm morphology. Arch Toxicol. 1986;59(4):201-5.
16. Songur A, Akpolat N, Kus I, Ozen OA, Zararsiz I, Sarsilmaz M. The effects of the inhaled formaldehyde during the early postnatal period in the hippocampus of rats: A morphological and immunohistochemical study. Neuroscience Research Communications. 2003;33(3):168-78.
17. Cobo P, Murillo-Cuesta S, Cediel R, Moreno A, Lorenzo-García P, Varela-Nieto I. Design of a reverberant chamber for noise exposure experiments with small animals. Applied Acoustics. 2009;70(8):1034-40.
18. Motallebi Kashani M, Mortazavi SB, Khavanin A, Allameh A, Mirzaee R, Akbari M. Protective effects of α-tocopherol on ABR threshold shift in rabbits exposed to noise and carbon monoxide. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2011;10(2):339-46.
19. McClellan RO, Henderson RF. Concepts in inhalation toxicology: Informa HealthCare; 1995: 319-25.
20. Chou J. Hazardous gas monitors: a practical guide to selection, operation and applications: McGraw-Hill Professional; 2000:21-37.
21. Singla ML, Walia MS, Singh M, Mahapatra PK, Pandey L, Jain SC. Formaldehyde concentration measuring system: An optoelectronic device. Journal of Scientific and Industrial Research (JSIR). 2004;63(12):989-91
22. Paul Thomas C, Meunier F, Veasey C, McGill C. Effect of relative humidity on the determination of formaldehyde with the NIOSH 3500 method (chromatropic acid method). Anal Commun. 1998;35:103-6.
23. Oliveira H, Spanò M, Santos C, Pereira ML. Adverse effects of cadmium exposure on mouse sperm. Reprod Toxicol. 2009;28(4):550-5.
24. Ralph JL, Orgebin-Crist MC, Lareyre JJ, Nelson CC. Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene. Environ Health Perspect. 2003;111(4):461-6.
25. Khan A, Bachaya H, Khan M, Mahmood F. Pathological effects of formalin (37% formaldehyde) feeding in female Japanese quails (Coturnix coturnix japonica). Hum Exp Toxicol. 2005;24(8):415-22.
26. Taghva M, Tootian Z, Fazelipour S. Effect of formaldehyde on fertility in the mouse. International Journal of Veterinary Research. 2008;3(4):421-25.
27. Ganong WF, Systems TD. Review of medical physiology: McGraw-Hill Medical New York; 2005:185-193.
28. Tsukahara S, Tsukamura H, Foster D, Maeda K. Effect of corticotropin-releasing hormone antagonist on oestrogen-dependent glucoprivic suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. J Neuroendocrinol. 1999;11(2):101-5.
29. Sinha Hikim AP, Rajavashisth TB, Sinha Hikim I, Lue Y, Bonavera JJ, Leung A, et al. Significance of apoptosis in the temporal and stage-specific loss of germ cells in the adult rat after gonadotropin deprivation. Biol Reprod. 1997;57(5):1193-201.
30. Sorg BA, Bailie TM, Tschirgi ML, Li N, Wu WR. Exposure to repeated low-level formaldehyde in rats increases basal corticosterone levels and enhances the corticosterone response to subsequent formaldehyde. Brain Res. 2001;898(2):314-20.
31. Debus N, Breen KM, Barrell GK, Billings HJ, Brown M, Young EA, et al. Does cortisol mediate endotoxin-induced inhibition of pulsatile luteinizing hormone and gonadotropin-releasing hormone secretion? Endocrinology. 2002;143(10):3748-58.
32. Juniewicz PE, Johnson BH, Bolt DJ. Effect of adrenal steroids on testosterone and luteinizing hormone secretion in the ram. J Androl. 1987;8(3):190-6.
33. Bambino TH, Hsueh AJ. Direct inhibitory effect of glucocorticoids upon testicular luteinizing hormone receptor and steroidogenesis in vivo and in vitro. Endocrinology. 1981;108(6):2142-8.
34. Knol BW. Stress and the endocrine hypothalamus-pituitary-testis system: a review. Vet Q. 1991;13(2):104-14.
35. Consten D, Keuning ED, Terlou M, Lambert JGD, Goos HJT. Cortisol effects on the testicular androgen synthesizing capacity in common carp, Cyprinus carpio L. Fish Physiology and Biochemistry. 2001;25(2):91-8.
36. Kirby ED, Geraghty AC, Ubuka T, Bentley GE, Kaufer D. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(27):11324-9.