



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم تشریح

عنوان

بررسی اثرات ویتامین E بر روی تغییرات بافتی کبد و پانکراس بدنبال گاواژ سم موونتو در موش

صحرائی نر

توسط

ساناز بلوچ

استاد راهنما

دکتر علی شمس آرا

استاد مشاور

دکتر محسن بصیری

سال تحصیلی (بهمن ۹۸)

شماره پایان نامه (۵۷۵)

تاریخ... ۱۳۹۸/۱۲/۰۹

بسمه تعالی

شماره... ۵۷۶۳۰۰۰۰

صورتجلسه دفاع از پایان نامه

کد اخلاق... ۹۷۵۵۵۰۰۰۰۹

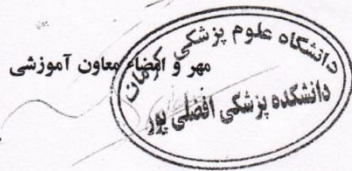


دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تحصیلات تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه خانم سناوز بلوچ کارشناسی ارشد رشته علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان " بررسی اثرات ویتامین E بر روی تغییرات بافتی کبد و پانکراس بدنبال گاوآژ سم موتسو در موش صحرایی نر " در ساعت ۱۲ روز یکشنبه مورخ ۱۳۹۸/۱۲/۰۹ با حضور اعضای محترم هیات داوران مشکل از:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استاد راهنما (اول)	جناب آقای دکتر علی شمس آرا	
ب: استاد راهنما (دوم)	_____	
ج: استاد مشاور	جناب آقای دکتر محسن بصیری	
د: استاد مشاور (دوم)	_____	
د: عضو هیات داوران (داخلی)	سرکار خانم دکتر طاهره حق پناه	
ذ: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر شهریار دبیری	
ر: نماینده تحصیلات تکمیلی	سرکار خانم دکتر مونا ساحلی	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۱۸.۸۱ مورد تأیید قرار گرفت.



فهرست مطالب

صفحه	عنوان
فهرست جداول	ح.....
فهرست تصاویر	ك.....
فهرست نمودارها	ك
فهرست کوتاه نوشته ها	ن
فهرست ضمائم و پیوست ها	ن.....
چکیده
فصل اول : مقدمه و هدف	

..... ۱-۱ مقدمه

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

..... ۱-۲ هدف کلی

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

..... ۱-۳ اهداف اختصاصی یا ویژه

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۱-۴ اهداف کاربردی طرح.

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۵-۱ فرضیات یا سؤالات پژوهش (با توجه به اهداف طرح).

فصل دوم: بررسی متون

.....۱-۲ اسپیروترامات.

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۲ موونتو.

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۱-۲-۲ اثرات موونتو.

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۲ اثرات سموم مختلف آفت کش گیاهی بر روی بافت کبد و پانکراس.

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۴-۲ کبد.

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۴-۱ سلول های هیپاتوسیت.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۴-۲ سلولهای کوپفر.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۴-۳ سلول های لنفوسیت.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۴-۴ آنزیم های کبدی.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۴-۵ لیپوپروتئین های کبد.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۴-۶ قندخون (BLOOD GLUCOSE LEVEL).....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۲-۵ پانکراس..... ۱۹

.....۲-۵-۱ جزایر لانگرهانس (ISLETS OF LANGERHANS)..... ۱۹

.....۲-۶ ویتامین E..... ۲۰

فصل سوم : مواد و روشها

.....۳-۱ مواد و داروها.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۲ حیوانات.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

۳-۳ نوع مطالعه

.....۲۶.....

.....۳-۴ گروه های مورد آزمایش.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵ روش های اجرای پژوهش.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵-۱ پروتکل آزمایش.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵-۲ وزن کردن حیوان.....
.....۲۶.....

.....۳-۵-۳ بی هوش کردن حیوان

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵-۴ خونگیری و روش استخراج سرم

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵-۵ اندازه گیری آزمایشات

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵-۶ مطالعات بافت شناسی

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵-۶-۱ تثبوت

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....۳-۵-۶-۲ آب گیری ۲۸

.....۳-۵-۶-۳ شفاف سازی ۲۸

.....۳-۵-۶-۴ آغشته سازی با پارافین ۲۹

.....۳-۵-۶-۵ قالب گیری ۲۹

.....تهیه مقاطع بافتی. ۳-۵-۶-۶

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (HEMATOXYLIN & EOSIN).

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....حذف پارافین. ۳-۵-۷-۱

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....آب دهی. ۳-۵-۷-۲

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....رنگ آمیزی و آبگیری. ۳-۵-۷-۳

۳۱

.....اندازه گیری مساحت جزایر لانگرهانس پانکراس. ۳-۵-۸

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....شمارش تعداد جزایر لانگرهانس پانکراس. ۳-۵-۹

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

.....اندازه گیری قطر هیپاتوسیت. ۳-۵-۱۰

۳۲

.....شمارش تعداد سلول های کوپفر و سلولهای لنفوسیت. ۳-۵-۱۱

۳۲

۳-۶ روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده ها برای رسیدن به اهداف طرح.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

۳-۷ ملاحظات اخلاقی..... ۳۳

فصل چهارم: نتایج

۴-۱ اثر تجویز سم موونتو بر وزن موش های صحرائی..... ۳۵

۴-۲ اثر تجویز سم موونتو بر روی آنزیم های بیوشیمیایی و سطح گلوکز خون.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

۴-۳ اثر تجویز سم موونتو بر روی ساختار هیستولوژی بافت کبد..... ۳۸

۴-۳-۱ بررسی قطر سلول های هیپاتوسیت در بافت کبد..... ۳۸

۴-۳-۲ بررسی تعداد سلول های لنفوسیت در بافت کبد.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

۴-۳-۳ بررسی تعداد سلول های کوپفر در بافت کبد.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

۴-۴ اثر تجویز سم موونتو بر روی ساختار هیستولوژی بافت پانکراس..... ۴۷

۴-۴-۱ بررسی مساحت جزایر لانگرهانس..... ۴۷

۴-۴-۲ بررسی تعداد جزایر لانگرهانس..... ۴۹

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵-۱ بحث..... ۵۱

۵-۲ نتیجه گیری.....

ERR

OR! BOOKMARK NOT DEFINED.

۵-۳ پیشنهادات..... ۵۸

منابع..... ۶۰

پیوست..... ۶۸

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۴.....	جدول ۳-۱: مواد مورد استفاده.....
	جدول ۳-۲: دستگاه های مورد استفاده.....
۲۵.....	استفاده.....
۳۶.....	جدول ۴-۱: آزمون مقایسه دو به دو بین تمامی گروه ها بدنبال تجویز سم موونتو بر وزن موش های صحرائی (p-value < 0.05).....
۳۸.....	جدول ۴-۲: آزمون مقایسه دو به دو بین تمامی گروه ها جهت ارزیابی تغییرات آنزیم های بیوشیمیایی LDL و AST (p-value < 0.05).....
۴۰.....	جدول ۴-۳: آزمون مقایسه دو به دو بین تمامی گروه ها جهت بررسی میانگین قطر سلولهای هیپاتوسیت (p-value < 0.05).....

جدول ۴-۴: آزمون مقایسه دو به دو بین تمامی گروه‌ها جهت بررسی میانگین تعداد سلول‌های لنفوسیت در

گروه‌های مختلف آزمایش ($p\text{-value} < 0.05$)..... ۴۳

جدول ۴-۵: آزمون مقایسه دو به دو بین تمامی گروه‌ها جهت بررسی میانگین تعداد سلول‌های کوپفر در

گروه‌های مختلف آزمایش ($p\text{-value} < 0.05$)..... ۴۶

فهرست تصاویر

عنوان	صفحه
تصویر ۱-۲: تصویر میکروسکوپی با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین که مقطعی از بافت کبد را نشان می‌دهد.....	۱۵
تصویر ۲-۲: برشی از بافت کبد با درشت نمائی زیاد که سلول‌های هیپاتوسیت را نشان می‌دهد. مابین هیپاتوسیت‌ها، سلول‌های کوپفر را همراه با ذرات فاگوسیت شده می‌توان مشاهده کرد. بزرگنمائی 40X	۱۷
تصویر ۲-۳: تصویری از بافت پانکراس که یک جزیره لانگرهانس (نوک فلش) را در رنگ آمیزی با H&E نشان می‌دهد.....	۲۰

تصویر ۳-۱: دستگاه آماده سازی نمونه های بافت شناسی که بصورت خودکار نمونه را از محلولی به محلول

دیگر منتقل می کند (آزمایشگاه بافت شناسی گروه علوم تشریح)..... ۲۹

تصویر ۳-۲: شکل بلوک پارافینی تهیه شده از پارافین مذاب حاوی نمونه های مورد آزمایش..... ۳۰

تصویر ۳-۳: شکل دستگاه برش گیری جهت برش زدن نمونه هایی که با پارافین تهیه شده است... ۳۱

تصویر ۴-۱: اثر محافظتی ویتامین E را به دنبال گاوآژ سم موونتو بر روی سلولهای هیپاتوسیت بافت کبد در

بزرگنمایی ۴۰ و رنگ آمیزی H&E نشان می دهد..... ۴۱

تصویر ۴-۲: اثر محافظتی ویتامین E را به دنبال گاوآژ سم موونتو بر روی سلولهای لنفوسیت بافت کبد در

بزرگنمایی ۴۰ و رنگ آمیزی H&E نشان می دهد..... ۴۴

تصویر ۴-۳: اثر محافظتی ویتامین E را به دنبال گاوآژ سم موونتو بر روی تعداد سلولهای کوپفر بافت کبد در

بزرگنمایی ۴۰ و رنگ آمیزی H&E نشان می دهد..... ۴۶

تصویر ۴-۴: اثر محافظتی ویتامین E به دنبال گاوآژ سم موونتو بر روی مساحت جزایر لانگرهانس بافت

پانکراس در بزرگنمایی ۴۰ و رنگ آمیزی H&E..... ۴۸

فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

- نمودار ۱-۴: بررسی تغییر وزن موش ها در روز اول با روز دهم در گروه های مختلف آزمایش.....۳۵
- نمودار ۲-۴: بررسی پارامترهای خونی حیوانات در گروههای مختلف آزمایش.....۳۷
- نمودار ۳-۴: بررسی میانگین قطر سلولهای هیپاتوسیت در گروههای مختلف آزمایش.....۳۹
- نمودار ۴-۴: بررسی میانگین تعداد سلولهای لنفوسیت در گروههای مختلف آزمایش.....۴۲
- نمودار ۵-۴: مقایسه میانگین تعداد سلولهای کوپفر در گروههای مختلف آزمایش.....۴۵
- نمودار ۶-۴: مقایسه مساحت جزایر لانگرهانس پانکراس در روز دهم (انتهای دوره) گاواژ در گروه های مورد
آزمایش.....۴۷
- نمودار ۷-۴: مقایسه تعداد جزایر لانگرهانس پانکراس در روز دهم (انتهای دوره) گاواژ در گروه های مورد
آزمایش.....۴۹

فهرست کوتاه نوشته ها

Abbreviation	
--------------	--

STM	Spirotetramat
OC	Organochlorine
GST	Glutathione s-transferase
LDL	Low Density Lipoproteins
HDL	High Density Lipoproteins
NK1	Natural Killer
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ALT	Alanin transaminase
H&E	Hematoxylin&Eosin
SGPT	Serum glutamic-pyruvic transaminase
Mg	Miligram
AST	Asparate transaminase
SGOT	Serum giutamic oxaloacetic transaminase
ALP	Alkaline phosphatase
GGT	Gamma-glutamyltransferase
OC	Organochlorine
kg	Kilogram
OP	Organophosphorus
cyp	Cytochrome p450
ROS	Reactive Oxygen Species
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
IDL	Intermediate Density Lipoproteins

فهرست ضمائم و پیوست ها

پیوست شماره ۱: برگه اطلاعات ایمنی موونتو..... ۶۸

چکیده

مقدمه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی اثرات ویتامین E بر روی تغییرات بافتی کبد و پانکراس بدنبال گاواژ سم موونتو در موش صحرائی نر انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار به ۵ گروه مساوی شامل گروه دست نخورده (INTACT)، گروه شم (SHAM)، سم موونتو (MOVENTO)، گروه ویتامین (VIT E) و گروه سم و ویتامین E (ME) تقسیم شدند. حیوانات در همه گروه ها در روز اول و روز دهم وزن شدند. سم موونتو با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و ویتامین E با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم هر دو روز یکبار به مدت ده روز بصورت گاواژ به حیوان داده شد. گاواژ ویتامین E نیم ساعت پس از گاواژ سم صورت گرفت. در روز دهم، پس از خونگیری از قلب، سرم خون برای ارزیابی قند خون، لیپوپروتئین های LDL و HDL و آنزیم های خونی شامل ALT - AST - ALP مورد بررسی قرار گرفت. پس از تهیه مقاطع بافتی از کبد و پانکراس و رنگ آمیزی H&E مطالعات بافتی با میکروسکوپ نوری صورت گرفت. داده ها با آنالیز آماری آنووا و توکی تحلیل شدند و مقدار $P < 0/05$ بعنوان تفاوت معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در گروه ویتامین E مشابه گروه حامل، تغییر معنی داری در وزن حیوانات دیده نشد. در گروه سم موونتو، وزن حیوان در روز دهم نسبت به روز اول به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0/05$). در گروه موونتو- ویتامین E، وزن حیوانات کاهش یافت. اما این کاهش وزن، معنی دار نبود. در آنالیز شیمیائی خون مشخص شد که میزان آنزیم AST در گروه سم موونتو (M) در مقایسه با گروه شم (SH) افزایش معنی داری یافت ($P = 0/008$). آنزیم AST در گروه ویتامین E (E) و گروه موونتو- ویتامین E (ME) در مقایسه با گروه SH اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P > 0/05$). لیپوپروتئین LDL در گروه موونتو (M) در مقایسه با گروه شم (SH) افزایش معنی داری را نشان داد ($P = 0/001$) اما در گروه ویتامین E، گروه موونتو- ویتامین (ME) در مقایسه با گروه SH اختلاف معنی داری وجود نداشت. در میزان قند خون، ALT، ALP و HDL اختلاف معنی داری بین گروه ها دیده نشد. قطر هپاتوسیت ها در گروه سم موونتو (M) نسبت به گروه شم (SH) کاهش معنی داری را نشان داد ($P = 0.00$). قطر هپاتوسیت ها همچنین در گروه ویتامین E (E) نسبت به گروه SH کاهش

معنی داری دارد ($P=0/13$). تعداد لنفوسیت ها و سلولهای کوپفر در گروه سم موونتو (M) در مقایسه با گروه شم (SH) افزایش معنی داری را نشان داد ($P<0/05$). تعداد لنفوسیت ها در گروه موونتو-ویتامین در مقایسه با گروه موونتو، کاهش و تعداد کوپفرها در گروه موونتو-ویتامین در مقایسه با گروه موونتو افزایش یافته است. همچنین در تعداد و مساحت جزایر لانگرهانس اختلاف معنی داری مشاهده نشد. در آنالیز شیمیائی مشخص شد که، آنزیم AST در گروه ویتامین E (E) و گروه موونتو-ویتامین E (ME) در مقایسه با گروه SH اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد ($P>0/05$). لیپوپروتئین LDL در گروه موونتو (M) در مقایسه با گروه شم (SH) (افزایش معنی داری را نشان داد ($P=0/001$). لیپوپروتئین LDL در گروه ویتامین E (E) ، گروه موونتو-ویتامین (ME) در مقایسه با گروه SH اختلاف معنی داری وجود ندارد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه میتوان استنباط کرد که سم موونتو در دوز بالا باعث تغییرات مخرب سلولی و آسیب در بافت کبد و پانکراس می شود در حالی که ویتامین E بعنوان یک عامل حفاظتی میتواند اثرات سم موونتو را تا حدودی خنثی کاهش کند.

واژگان کلیدی: اسپیروترامات، موونتو، کبد، پانکراس، ویتامین E ، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین

1. Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açikgoz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats : the protective effect of vitamin E. *Toxicology*. 2004;202(3):227-35.
2. Ngoula F, Watcho P, Dongmo M-C, Kenfack A, Kamtchouing P, Tchoumboué J. Effects of pirimiphos-methyl (an organophosphate insecticide) on the fertility of adult male rats. *African health sciences*. 2007;7(1):3.
3. Chen XD, Stark JD. Individual-and population-level toxicity of the insecticide, spirotetramat and the agricultural adjuvant, Destiny to the Cladoceran, *Ceriodaphnia dubia*. *Ecotoxicology*. 2010;19(6):1124-9.
4. Adjrah Y, Karou S, Agbonon A, Eklü-Gadegbeku K, de Souza C, Gbeassor M. Effect of mancozeb-treated lettuce (*Lactuca sativa*) on wistar rat liver. *Ethiopian Journal of Environmental Studies and Management*. 2013;6(1):67-73.
5. Sakr SA, Saber A. Ameliorative effect of ginger (*Zingiber officinale*) on mancozeb fungicide induced liver injury in albino rats. *Aust J Basic Appl Sci*. 2007;1-650:(4)
6. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(23):3041-53.
7. Thapa B, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2007;74(7):663-71.
8. Citro A, Ott HC. Can We Re-Engineer the Endocrine Pancreas? *Current diabetes reports*. 2018;18(11):122.
9. Bakhti M, Böttcher A, Lickert H. Modelling the endocrine pancreas in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(3):155-71.
10. Lifson N, Lassa CV, Dixit PK. Relation between blood flow and morphology in islet organ of rat pancreas. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1985;249(1):E43-E8.
11. Gokcimen A, Gulle K, Demirin H, Bayram D, Kocak A, Altuntas I. Effects of diazinon at different doses on rat liver and pancreas tissues. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2007;87(2):103-8.
12. Kalender Y, Uzunhisarcikli M, Ogutcu A, Acikgoz F, Kalender S. Effects of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats : the protective role of vitamin E. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2006;22(1):46-51.

13. Falcón-Etchechury M, Silveira-Gramont M, Robles-Sánchez R, Canett-Romero R, Ramos-Enríquez R, López-Cervantes G, et al. Spirotetramat induce cambios histológicos y bioquímicos en rata Wistar. *Revista de Toxicología*. 2013;30(2):215-7.
14. Pesticides A, Authority VM. Evaluation of the new active spirotetramat in the product movento 240 sc insecticide.apvma, April. 2009:9-10.
15. Alp H, Aytakin I, Esen H, Başarali K, Kul S. Effects of caffeic acid phenethyl ester, ellagic acid, sulforaphane and curcumin on diazinon induced damage to the lungs, liver and kidneys in an acute toxicity rat model. 2011.
16. Mahdi H, Tahereh H, Esmail S, Massood E. Vitamins E and C prevent apoptosis of testicular and ovarian tissues following mancozeb exposure in the first-generation mouse pups. *Toxicology and industrial health*. 2019;35(2):136-44.
17. Zangiabadi I, Afarinesh MR, Shamsara A, Eftekhar-Vaghefi SH. Movento effects on learning and hippocampal brain-derived neurotrophic factor protein of adult male rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019:1-8.
18. Moshiri M, Mousavi SR, Etemad L. Hypoglycemia and revisable ST-elevation induced by Movento. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2016;6(4):284.
19. Ionov ID, Severtsev NN. Somatostatin antagonist potentiates haloperidol-induced catalepsy in the aged rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;103(2):295-8.
20. Kalender Y, Kalender S, Uzunhisarcikli M, Ogutcu A, Açikgoz F, Durak D. Effects of endosulfan on B cells of Langerhans islets in rat pancreas. *Toxicology*. 2004;200(2-3):205-11.
21. Valentich M, Eynard A, Barotto N, Diaz M, Bongiovanni G. Effect of the co-administration of phenobarbital, quercetin and mancozeb on nitrosomethylurea-induced pancreatic tumors in rats. *Food and chemical toxicology*. 2006;44(12):2101-5.
22. Sun G, Thai S-F, Tully DB, Lambert GR, Goetz AK, Wolf DC, et al. Propiconazole-induced cytochrome P450 gene expression and enzymatic activities in rat and mouse liver. *Toxicology letters*. 2005;155(2):277-87.
23. Nesnow S, Grindstaff RD, Lambert G, Padgett WT, Bruno M, Ge Y, et al. Propiconazole increases reactive oxygen species levels in mouse hepatic cells in culture and in mouse liver by a cytochrome P450 enzyme mediated process. *Chemico-biological interactions*. 2011;194(1):79-89.

24. Akram s, Yasmin r. Study of Effect of Pesticides on Total Bilirubin and Direct Bilirubin Levels in Blood of Workers of Pesticide Formulation & Packing Plants in Pakistan: Multiplexing with ALP, ALT and AST.
25. Kaliwal B, Ksheerasagar R. Histological and biochemical changes in the liver of albino mice on exposure to insecticide, carbosulfan. *Caspian Journal of Environmental Sciences*. 2006;4(1):67-76.
26. Al-Attar AM. Effect of grapeseed oil on diazinon-induced physiological and histopathological alterations in rats. *Saudi journal of biological sciences*. 2015;22(3):2892-4.
27. Haghightjoo SA, Shariati M, Mokhtari M, Moghadamnia D. Effect of diazinon on functional tests and liver tissue alterations in adult rats. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2019;21(1).
28. Gokalp O, Buyukvanl B, Cicek E, Ozer MK ,Koyu A, Altuntas I, et al. The effects of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2005;81(2):123-8.
29. Ajibade TO, Oyagbemi AA, Omobowale TO, Asenuga ER, Afolabi JM, Adedapo AA. Mitigation of diazinon-induced cardiovascular and renal dysfunction by gallic acid. *Interdisciplinary toxicology*. 2016;9(2):66-77.
30. Lee I, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. *Toxicology*. 2015;335:1-10.
31. Cakici O, Akat E. Effects of oral exposure to diazinon on mice liver and kidney tissues: biometric analyses of histopathologic changes. *Analytical and quantitative cytopathology and histopathology*. 2013;35(1):7-16.
32. Muranli G, Dilek F, Kanev M, Ozdemir K. Genotoxic effects of diazinon on human peripheral blood lymphocytes. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2015;66(2):153-8.
33. Harchegani AB, Rahmani A, Tahmasbpour E, Kabootaraki HB, Rostami H, Shahriary A. Mechanisms of diazinon effects on impaired spermatogenesis and male infertility. *Toxicology and industrial health*. 2018;34(9):653-64.
34. Fatahi E, Hajizade MA, Bagheri T. Protective effectcts of voluntary exercise and extract of salvia officinalis on diazinon induced hepatotoxicity in rat. 2016.
35. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease : with 18 tables : Springer Science & Business Media; 2001 .
36. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease 1994.

37. Shneider BL, Sherman PM. Pediatric Gastrointestinal Disease. Connecticut: pmph-usa. isbn1-55009-364-9; 2008.
38. Kumar E, Rajan VR, Kumar AD, Parasuraman S, Emerson S. Hepatoprotective activity of Clearliv a polyherbal formulation in Wistar rats. Archives of Medicine and Health Sciences. 2013;1(2):120.
39. Celton-Morizur S, Merlen G, Couton D, Desdouets C. Polyploidy and liver proliferation: central role of insulin signaling. Cell Cycle. 2010;9(3):460-6.
40. LeCluyse EL, Alexandre E. Isolation and culture of primary hepatocytes from resected human liver tissue. Hepatocytes: Springer; 2010. p. 57-82.
41. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. Comprehensive Physiology. 2013;3(297-785).
42. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. Liver International. 2006;26(10):1175-86.
43. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. Advances in immunology. 47: Elsevier; 1989. p. 187-376.
٤٤. محبوبه حاجی عبدالباقی. علی اکبر امیرزرگر. مهرناز رسولی نژاد. مینو محرز. احسان کرباسی. محدوده طبیعی ایمونوفنوتایپ لنفوسیت های T, B و سلول NK در جمعیت سالم ایرانی
45. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell (garland science, new york, 2002). There is no corresponding record for this reference[Google Scholar]. 1997.
46. Yahia E, Mohamed A, Amel C, Mohamed S. Biochemical and hematological changes following long term exposure to mancozeb. Adv Biores. 2015;6(2):83-6.
47. Castelli WP, Cooper GR, Doyle JT, Garcia-Palmieri M, Gordon T, Hames C, et al. Distribution of triglyceride and total, LDL and HDL cholesterol in several populations: a cooperative lipoprotein phenotyping study. Journal of chronic diseases. 1977;30(3):147-69.
48. Wasserman DH. Four grams of glucose. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2009;296(1):E11-E21.
49. Junqueira LC, Mescher AL. Junqueira's basic histology: text & atlas/Anthony L. Mescher: New York [etc.]: McGraw-Hill Medical; 2013.
50. Elayat AA, el-Naggar MM, Tahir M. An immunocytochemical and morphometric study of the rat pancreatic islets. Journal of anatomy. 1995;186(Pt 3):629.
51. Langerhans P. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse, Inaugural Disseration. Gustav Lange. 1869.

52. Erfani-Majd N, Sadeghi N, Hosseinifar S. The Protective Effect of Aloe Vera on Histological Structure of Endocrine Portion of Pancreas Gland in the Diabetic Rat. *SSU_Journals*. 2016;23(10):969-79.
53. Sidgwick G, McGeorge D, Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. *Archives of dermatological research*. 2015;307(6):461-77.
54. Sargazi Z, Nikravesh MR, Jalali M, Sadeghnia HR, Anbarkeh FR. The protective effect of vitamin E on rats' ovarian follicles following an administration of diazinon: An experimental study. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2019;17(2):79-88.
55. Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Açıkgöz F, Durak D, Ulusoy Y ,et al. Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology*. 2005;211(3):197-206.
56. Santhosh S, Sini TK, Anandan R, Mathew PT. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *European Journal of Pharmacology*. 2007;572(1):69-73.
57. John S, Kale M, Rathore N, Bhatnagar D. Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2001;12(9):500-4.
58. Naz roğlu M, Karaoğlu A, Aksoy AO. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology*. 2004;195(2-3):221-30.
59. Rahimi AF, Nikravesh MR, Jalali M, Sadeghian HR, Sargazi Z. Assessment of erythrocyte and serum cholinesterase activity in male rats treated with diazinon, and protective role of vitamin E. 2014.
60. El-Tahawy NF, Rifaai RA, Saber EA, Saied SR, Ibrahim RA. Effect of platelet rich plasma (prp) injection on the endocrine pancreas of the experimentally induced diabetes in male albino rats: A histological and immunohistochemical study. *J Diabetes Metab*. 2017;8(730):2.
61. Ashraf H ,Khaneshi F, Gholipoor Z, Gholampoor F, Zare S. Effect of aqueous extract of *Berberis integerrima* root on changes in blood glucose, insulin, and morphology of pancreas in streptozotocin (stz) induced diabetic rats. *The Journal of Urmia University of Medical Sciences*. 2013;24(10):791-9.

62. Talha MM, Kenawy M, Abd-Allah SM. Subchronic toxicity of mancozeb fungicide on male Wistar rats : ultrastructural analysis of liver and kidney. 2019.
63. Ezzi L, Haouas Z, Salah IB, Sakly A, Grissa I, Chakroun S, et al .Toxicopathic changes and genotoxic effects in liver of rat following exposure to diazinon. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23(11):11163-70.
64. Kackar R, Srivastava MK, Raizada RB, editors. Studies on rat thyroid after oral administration of mancozeb : morphological and biochemical evaluations. *Journal of Applied Toxicology: An International Forum Devoted to Research and Methods Emphasizing Direct Clinical, Industrial and Environmental Applications*; 1997 : Wiley Online Library.
65. Mohammadi-Sardoo M, Mandegary A, Nabiuni M, Nematollahi-Mahani S-N, Amirheidari B. Mancozeb induces testicular dysfunction through oxidative stress and apoptosis : Protective role of N-acetylcysteine antioxidant. *Toxicology and industrial health*. 2018;34(11):7811/-16.
66. Messarah M, Amamra W, Boumendjel A, Barkat L, Bouasla I, Abdennour C, et al. Ameliorating effects of curcumin and vitamin E on diazinon-induced oxidative damage in rat liver and erythrocytes. *Toxicology and industrial health*. 2013;29(1):77-88.
67. Ismail RS, El-Megeid AA, Abdel-Moemin AR. Carbon tetrachloride-induced liver disease in rats : the potential effect of supplement oils with vitamins E and C on the nutritional status. *GMS German Medical Science*. 2009;7.
68. Sankar P, Telang A, Manimaran A. Curcumin protects against cypermethrin-induced genotoxicity in rats. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2010;30(3):289-91.
69. Yassa VF, Girgis SM, Abumourad IM. Potential protective effects of vitamin E on diazinon-induced DNA damage and some haematological and biochemical alterations in rats. *Journal of Mediterranean Ecology*. 2011;11 :31-9.
70. Campos-Pereira FD, Oliveira CA, Pigoso AA, Silva-Zacarin EC, Barbieri R, Spatti EF, et al. Early cytotoxic and genotoxic effects of atrazine on Wistar rat liver: a morphological, immunohistochemical, biochemical, and molecular study. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2012;78:170-7.
71. Singh ND, Sharma AK, Dwivedi P, Patil RD, Kumar M. Experimentally induced citrinin and endosulfan toxicity in pregnant Wistar rats : histopathological alterations in liver and kidneys of fetuses. *Journal of Applied Toxicology*. 2008;28(7):901-7.

72. Elzoghby RR, Ahlam FH, Abdel-Fatah A, Farouk M. Protective role of vitamin C and green tea extract on malathion-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2014;9(3):177.
73. Kanbara H, Shahrooz R, Shalizar JA, Razi M. Efficacy of vitamin C Against oxidative damages and apoptosis in hepatocytes of mice treated with phenylhydrazine. 2016.
74. Saber TM, Abo-Elmaaty AM, Abdel-Ghany HM. Curcumin mitigates mancozeb-induced hepatotoxicity and genotoxicity in rats. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2019;183:109467.
75. Gupta P, Chandra SV. Toxicity of endosulfan after repeated oral administration to rats. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 1977;18(3):378-84.
76. Mossa A-TH, Heikal TM, Omara EAA. Physiological and histopathological changes in the liver of male rats exposed to paracetamol and diazinon. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012;2(3):S1683-S90.
77. Abdel-Daim M, El-Bialy BE, Rahman HGA, Radi AM, Hefny HA, Hassan AM. Antagonistic effects of *Spirulina platensis* against sub-acute deltamethrin toxicity in mice: biochemical and histopathological studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;77:79-85.
78. Shokrzadeh M, Habibi E, Zamani A, Modanloo M, Alizadeh M. Chemoprotective Effects of Myristin against Genotoxicity Induced by Endosulfan on Human Blood Lymphocyte. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016;26(141):143-8.
79. Heikal TM, Mossa A-TH, Rasoul MAA, MAREI GIK. The ameliorating effects of green tea extract against cyromazine and chlorpyrifos induced liver toxicity in male rats. changes. 2013;5(9)

Abstract

Background and Objectives : Evaluation the effects of vitamin E on tissue, liver and pancreatic tissue changes following Movento toxin gavage in male rat was the purpose of this study.

Methods: In this study, male Wistar rats were divided into 5 groups or classes:(intact sham(SH) ,movento toxin group (M) ,vitamin E group (E) ,toxin and vitamin E group(ME). The rats were weighed in the first and tenth days in all groups. Movento toxin was given gavage at 1000 mg / kg and vitamin E at 200 mg / kg every two days for 10 days. That vitamin as a gavage was given half an hour after gavage of poison. On the tenth day after gavage, blood samples were taken for evaluation of LDL and HDL lipoproteins and ALT -AST-ALP blood enzymes. After preparing the tissue sections from liver and pancreas and H& E staining, tissue studies were performed with light microscopy. Data were analyzed by using ANOVA and Tukeys test and $P < 0.05$ was considered significantly.

Results: Animal weight the movento toxin group in the comparison with the sham group ($P < 0.05$) was significantly decreased. There is no change in the weight of the animals in the vitamin E group as in the control group. It was observed in chemical analysis that the level of AST enzyme was significantly higher in movento toxin (M) group as compared to Sham group ($P = 0.008$). The toxin - vitamin E (ME) group does not show a significant difference compared to the SH group ($P > 0.05$). LDL lipoprotein was significantly higher in movento toxin group (M) compared with sham group (SH) ($P = 0.001$). LDL lipoprotein in vitamin E group, toxin - vitamin E group were no significant

differences in the compared with Sham group . There was no significant difference in blood glucose, ALT, ALP and HDL between groups.

Hepatocyte diameter decreased significantly ($P = 0.00$) in movento toxin (M) group compared to Sham group (SH). Diameter also significantly decreased in vitamin E (E) group compared to SH group ($P = 0.01$). The number of lymphocytes and Kupffer cells was significantly increased ($P < 0.05$) in the movento toxin (M) group compared to the SH group ($P < 0.05$). The number of lymphocytes decreased in the movento-vitamin group compared to the movento group and the number of Kupffers in the movento-vitamin group increased compared to the movento group. Also, there was no significant difference in the number and area of Langerhans islands.

Conclusion: According to the results of this study, it can be deduced that high dose of Movento toxin causes cellular changes and damage to liver and pancreas tissue, while vitamin E can reduce the effects of Movento toxin to some extent.

Keywords: Spirotetramat, Movento•Liver•Pancreas•Haematoxylin and Eosin



**KERMAN UNIVERSITY
OF MEDICAL SCIENCES**

Faculty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree (MSC)

Title

**The effects of vitamin E on liver and pancreatic changes following movento toxin
gavage in male rat**

By

Sanaz Balooch

Supervisor

Dr. Ali Shams ara

Advisor

Dr. Mohsen Basiri

Thesis No :(575)

Date(Feb,2020)