

# بررسی اثرات هیدروکسی اوره بر پارامترهای الکتروکاردیوگرامی اردک‌های نژاد پکین مسموم شده با نیترات سرب

حامد زارعی<sup>۱\*</sup>، کیا فخیم آقاجانی<sup>۲</sup>، آذین توکلی<sup>۳</sup>

## چکیده

سرب یکی از مهمترین آلاینده‌های محیطی است که برای بسیاری از ارگان‌های بدن موجودات زنده سمی می‌باشد. هدف از انجام مطالعه حاضر ارزیابی تأثیر تجویز خوراکی هیدروکسی اوره به‌عنوان ترکیبی با خواص آنتی‌اکسیدانی بر فراسنج‌های الکتروکاردیوگرام در اردک‌های نژاد پکین مسموم شده با نیترات سرب می‌باشد. به منظور دستیابی به این هدف، اردک‌ها به سه گروه ۳۰ قطعه‌ای شامل گروه ۱ یا کنترل منفی (جیره پایه)، گروه ۲ یا کنترل مثبت (جیره پایه+نیترات سرب با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گروه ۳ (جیره پایه+نیترات سرب با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم+هیدروکسی اوره با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. در سنین ۲۸ و ۶۰ روزگی، جهت اندازه‌گیری ارتفاع امواج T، S، R و فواصل ST، RR، QT، QRS از تعداد ۸ قطعه جوجه در هر گروه نوار قلب (الکتروکاردیوگرام) تهیه گردید. بر اساس یافته‌ها، در گروه کنترل منفی، ارتفاع امواج R، S، T در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش یافت، به طریقه این کاهش ارتفاع در ۶۰ روزگی در موج T در اشتقاق‌های II و aVF از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0.05$ ). همچنین در ۲۸ روزگی، فاصله QT در اشتقاق III گروه کنترل منفی به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد ( $P < 0.05$ ). از سوی دیگر، تجویز هیدروکسی اوره در گروه‌های تحت درمان از افزایش غیرطبیعی ارتفاع امواج جلوگیری نمود اما این اثر مهارتی معنی دار نبود ( $P \geq 0.05$ ). در نهایت به نظر می‌رسد این ترکیب تاحدی سبب بهبود پارامترهای الکتروکاردیوگرامی می‌شود و شاید در دوزهای بالاتر اثرات بهبودبخش آن محسوس باشد.

واژگان کلیدی: هیدروکسی اوره، سرب، الکتروکاردیوگرافی، اردک نژاد

پکین

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۷/۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۹/۴

## مقدمه

مسمومیت با سرب یکی از شایع‌ترین انواع مسمومیت‌ها

است و بطور بالینی در موارد مسمومیت پرندگان خانگی و آزاد نیز گزارش شده است. سرب بطور پنهان در غالب لوازم موجود در اطراف و درون خانه حضور دارد و به همین دلیل غالباً عامل دقیق مسمومیت با سرب نامشخص می‌ماند. زمانی که سرب بلعیده می‌شود، توسط اسید معده تجزیه شده و از طریق جریان خون جذب می‌گردد (۱). پرندگان خانگی، حیواناتی کنجکاو هستند که ظروف و اشیاء را در سراسر خانه بررسی می‌کنند و میل به جویدن آن‌ها دارند که همین امر می‌تواند سبب بروز مسمومیت حاد یا مزمن در آن‌ها شود. به نظر می‌رسد که خوردن اجسام خارجی به عنوان مثال فلز، چوب، جواهرات، شن و ... احتمالاً به علت سوء تغذیه باشد (۲). از این رو، اگر پرندگان از یک رژیم غذایی فرموله شده مبتنی بر دانه بهره‌مند باشند، تمایل آن‌ها به خوردن اجسام خارجی کاهش می‌یابد. پرندگان آزاد نیز معمولاً از طریق قرارگیری در معرض آب و هوا و غذا آلوده، با انواع سموم تماس پیدا می‌کنند. اغلب مسمومیت‌ها در این پرندگان نامحسوس بوده و سموم به مرور در بدن آن‌ها انباشته می‌شوند. پاسخ پرنده به یک سم بسته به سن، جنس، وضعیت سلامتی، مدت زمان قرارگیری در معرض سم و نوع سم متفاوت می‌باشد (۳).

ورود سرب به جریان خون سبب بروز آسیب‌های گسترده، بویژه در سیستم‌های گوارشی، عصبی، کلیوی و قلبی-عروقی می‌شود. نشانه‌های بالینی مسمومیت با سرب

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
h.zarei@iautmu.ac.ir

۲. گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران

۳. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران

مولکول‌های کوچک، ناپایدار و بسیار واکنش پذیر واجد اکسیژن از جمله رادیکال‌های آزاد را در بر می‌گیرند که می‌توانند پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA را اکسید کنند. بخشی از تولید این رادیکال‌ها در زنجیره تنفسی و در میتوکندری صورت می‌گیرد. تولید ROS به شکل پاتولوژیک در بافت، در اثر استرس اکسیداتیو روی می‌دهد که این امر موجب آسیب پروتئین‌ها و چربی‌های غشا و اسید نوکلئیک می‌شود (۹).

مسمومیت با سرب سبب افزایش التهاب، اختلال در مسیرهای سیگنال دهی نیتریک اکساید، تغییر سیستم‌های اصلی تنظیم کننده عروق، آسیب به پوشش اندوتلیال و جلوگیری از انحلال و شکسته شدن فیبرین منجر به افزایش فشار خون و بروز بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد (۱۰). با توجه به عوارض قلبی ناشی از این مسمومیت تغییرات قابل توجهی در پارامترهای الکتروکاردیوگرام مشاهده می‌شود. الکتروکاردیوگرافی روش غیرتهاجمی و مفیدی در تشخیص بیماری‌های قلبی از جمله هایپرتروفی می‌باشد (۱۱). در مطالعات صورت گرفته بر روی هایپرتانسیون ریوی تجربی و بررسی امواج الکتروکاردیوگرام و محور الکتریکی قلب با استفاده از مدل هورمون تری یدوترونین مشخص شده است که امواج S, R و T دارای ویژگی‌هایی هستند که آن‌ها را به گزینه مناسبی برای مقایسه ولتاژ مناسب تبدیل می‌کند (۱۲). به طور کلی، از ارزیابی اجزاء امواج الکتروکاردیوگرام و محور الکتریکی قلب به عنوان شاخصی برای بررسی وضعیت سیستم قلبی عروقی پرندگان استفاده می‌شود.

هیدروکسی اوره ترکیبی با فرمول شیمیایی ( $CH_4N_2O_2$ ) است که اثرات ضدسرطانی آن به اثبات رسیده است. همچنین این ترکیب شلاته کننده فلزات و مهار کننده کاتالاز بوده و دارای اثرات ضد استرس اکسیداتیو نیز می‌باشد (۱۳). هیدروکسی اوره یک مهار کننده قوی سنتز

می‌تواند مواردی همچون خواب آلودگی، کسالت، بی اشتها، ضعف (پایین افتادن بال‌ها، فلجی پاها)، عدم هماهنگی عضلات، تکرر ادرار، سرگیجه، نابینایی، فلج عمومی، اسهال، لاغری مفرط، تومورهای مغزی، انواع تشنج و مرگ در شرایط حاد را در بر گیرد (۴). در برخی موارد مسمومیت، ممکن است پرندگان بدون نمود هرگونه علائم بالینی جان خود را از دست دهند، درحالی‌که گروهی دیگر تنها اختلالاتی همچون ضعف و کاهش وزن مزمن را نشان دهند. وجود هموگلوبینوری بعنوان یک نشانه‌ی بالینی مسمومیت با سرب در طوطی‌های خاکستری آمازون و آفریقا گزارش شده است (۵). به نظر می‌رسد که هموگلوبینوری در این پرندگان به علت همولیز داخل عروقی ثانویه روی دهد که اغلب به عنوان اسهال خونی سوء تعبیر می‌شود (۶). همچنین مسمومیت با سرب در پرندگانی همچون مرغابی و کبوتر ممکن است سبب انسداد روده، مری، پیش معده و معده گردد (۷). هرچند که گمان می‌شود سرب رسوب کرده در بافت عضلات پرندگان خطرات جزئی برای سلامتی به همراه داشته باشد، نتایج یک مطالعه نشان داده است که تزریق ذرات سرب به طور زیر پوستی و داخل عضلانی در کبوترها منجر به کاهش سطوح فعالیت آنزیم دلتا آمینولولینیک اسید دی هیدراتاز می‌گردد، که این یافته حاکی از ورود سرب به جریان خون بوده است. همچنین مسمومیت با سرب در پرندگان می‌تواند سبب ایجاد علائمی مشابه بوتولسم گردد. از سوی دیگر، اختلالات متابولیکی منجر به کاهش وزن، کم خونی، نارسایی کلیوی و بیماری‌های قلبی-عروقی همچون فشار خون بالا، میوکاردیت، بی نظمی ضربان قلب، تضعیف سیستم بطن و افزایش رسوب سرخرگی، نیز از عوارض مسمومیت با سرب در پرندگان می‌باشند. مطالعات گذشته افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را به دنبال مصرف سرب نشان داده‌اند (۸). ROSها، گروهی از

آزمایش روی جوجه‌ها و جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (موسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا) و همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی انجام گرفته است. همچنین دوز داروها بر اساس مطالعات پیشین تعیین شد (۱۵، ۱۶) و گروه‌بندی به شرح زیر صورت گرفت:

گروه ۱: دریافت کننده جیره پایه در کل دوره آزمایش (کنترل منفی)

گروه ۲: دریافت کننده جیره پایه + نیترات سرب با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (کنترل مثبت) از هفت روزگی تا پایان مطالعه (به صورت خوراکی)

گروه ۳: دریافت کننده جیره پایه + نیترات سرب با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از هفت روزگی + هیدروکسی اوره با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از چهارده روزگی تا پایان مطالعه (به صورت خوراکی).

### ثبت نوار قلبی و روش اندازه‌گیری فواصل و دامنه امواج

در سنین ۲۸ و ۶۰ روزگی از تعداد ۸ قطعه جوجه در هر گروه نوار الکتروکاردیوگرام تهیه گردید. بدین صورت که پس از معاینات بسالینی و ثبت وضعیت سلامت و خصوصیات هر کدام (سن، جنس و وزن) الکترودهای دستگاه الکتروکاردیوگراف را به بال‌ها و پاهای جوجه‌ها وصل نموده و پس از اطمینان از آرام شدن حیوان، با استفاده از دستگاه ثبت اتوماتیک، با سرعت حرکت کاغذ برابر ۵۰ میلی‌متر بر ثانیه و حساسیت ۱ میلی‌ولت=۱۰ میلی‌متر اقدام به ثبت سه اشتقاق استاندارد I، II و III و سه اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVR، aVL، aVF و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVR و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVF و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVR و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVF و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVR و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVF و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVR و اشتقاق تک قطبی تقویت شده یعنی aVF

DNA در سیستم کشت سلول بسیاری از موجودات زنده از ویروس‌ها تا انسان است و اثرات محدودی بر مهار سنتز RNA و پروتئین‌ها نیز دارد. علاوه بر این، براساس میزان غلظت، مدت زمان مواجهه با آن و حساسیت ارگانسیم، این ترکیب می‌تواند اثرات آنتی‌میتوتیک (ضد میتوز و تکثیر سلولی) و سیتوتوکسیک نیز بر جای گذارد (۱۴). هیدروکسی اوره در اغلب سلول‌ها عمدتاً در فاز S چرخه سلولی فعال می‌باشد و به دلیل برگشت‌پذیری آسان به عنوان یک عامل همزمان کننده در کشت سلولی با موفقیت‌هایی همراه بوده است. با توجه به این امر که پاسخ به درمان با ترکیبات شلاته‌کننده (در موارد مسمومیت با سرب یا روی)، آنتی‌توکسین‌ها (در بوتولیسم) و نیز آنتی‌اکسیدان‌ها در مطالعات مختلف برای مقابله با این مسمومیت‌ها مطرح می‌باشند و با نظر به اثرات ضد استرس اکسیداتیو هیدروکسی اوره، هدف از مطالعه کنونی ارزیابی تأثیر تجویز خوراکی هیدروکسی اوره بر فراسنجه‌های الکتروکاردیوگرام اردک‌های نژاد پکین مسموم شده با نیترات سرب بوده است.

### مواد و روش کار

#### حیوانات

تعداد ۹۰ قطعه اردک یک روزه نژاد پکین به ۳ گروه ۳۰ قطعه‌ای در سه تکرار ۱۰ قطعه‌ای تقسیم شدند. در یک روزگی پس از وزن‌کشی، ۱۰ جوجه اردک برای هر پن به گونه‌ای انتخاب شد که میانگین وزن همه پن‌ها یکسان باشد. جوجه‌ها از ۱ تا ۶۰ روزگی تحت شرایط استاندارد بر روی بستر پرورش یافتند. در کل دوره پرورش آب و دان به طور آزاد در اختیار جوجه‌ها قرار گرفت. شرایط پرورش از قبیل درجه حرارت، رطوبت، تهویه، برنامه نوری و واکسیناسیون برای همه گروه‌ها یکسان بود. تلفات روزانه نیز ثبت شده و پس از توزین، لاشه‌ها جهت بررسی علت مرگ کالبدگشایی گردید. شایان ذکر است، کلیه‌ی مراحل

گردید. کلیه نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین ارائه شده است.

### نتایج

مقایسه نتایج پارامترهای الکتروکاردیوگراف باتوجه به نتایج ارائه شده در جداول ۱ تا ۳، ارتفاع امواج R، S و T در سنین ۲۸ و ۶۰ روزگی در گروه‌های درمانی نسبت به گروه کنترل مثبت کاهش جزئی داشته است اما از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار نبوده است ( $P \geq 0/05$ ). با این حال، در گروه کنترل منفی، ارتفاع امواج R، S و T در مقایسه با گروه کنترل مثبت کاهش یافت به طوری که این کاهش در ۶۰ روزگی در موج T در اشتقاق‌های II و aVF از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0/05$ ).

محور الکتریکی قلب مورد استفاده قرار گرفت. برای اندازه‌گیری ارتفاع امواج تعداد خانه طی شده به طور عمودی توسط هر موج در عدد ۰/۱ ضرب و برای اندازه‌گیری فواصل تعداد خانه طی شده به طور افقی در هر فاصله در عدد ۰/۰۲ ضرب گردید. لازم به ذکر است به از انتهای موج S تا ابتدای موج T فاصله ST، از ابتدای موج Q تا انتهای موج T فاصله QT، از ابتدای موج Q تا انتهای موج S فاصله QRS و فاصله بین دو موج R پشت سرهم فاصله RR اطلاق می‌گردد.

### آنالیز آماری

داده‌های بدست آمده در برنامه آماری SPSS-14 با استفاده از روش One-Way ANOVA در بین گروه‌های درمانی و کنترل مورد ارزیابی قرار گرفت. در مواردیکه P کمتر از ۰/۰۵ ( $P < 0/05$ ) بود، اختلاف از نظر آماری معنی دار تلقی

جدول ۱- مقایسه میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین ارتفاع موج R در اشتقاق‌ها در سنین مختلف بین گروه‌های کنترل و درمان

R				نوع موج	
اشتقاق				گروه	سن
aVF	aVR	III	I		
۰/۱۷ $\pm$ ۰/۰۱	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۶ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۲۰ $\pm$ ۰/۰۴	کنترل مثبت	۲۸
۰/۱۶ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۱ $\pm$ ۰/۰۱	۰/۱۳ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۸ $\pm$ ۰/۰۳	کنترل منفی	روزگی
۰/۱۷ $\pm$ ۰/۰۴	۰/۱۴ $\pm$ ۰/۰۴	۰/۱۳ $\pm$ ۰/۰۳	۰/۱۹ $\pm$ ۰/۰۱	درمان	
۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۳	۰/۱۳ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۹ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۲۲ $\pm$ ۰/۰۶	کنترل مثبت	۶۰
۰/۰۹ $\pm$ ۰/۰۱	۰/۱۰ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۲ $\pm$ ۰/۰۳	۰/۲۱ $\pm$ ۰/۰۴	کنترل منفی	روزگی
۰/۱۱ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۲ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۴ $\pm$ ۰/۰۲	۰/۱۶ $\pm$ ۰/۰۱	درمان	

بررسی اثرات هیدروکسی اوره بر پارامترهای الکتروکاردیوگرامی اردک‌های نژاد پکین مسموم شده با نیترات سرب

جدول-۲ مقایسه میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین ارتفاع موج S در اشتقاق‌ها در سنین مختلف بین گروه‌های کنترل و درمان

S			نوع موج	
اشتقاق			گروه	سن
aVF	III	I		
$0.27 \pm 0.02$	$0.29 \pm 0.02$	$0.30 \pm 0.02$	کنترل مثبت	۲۸ روزگی
$0.18 \pm 0.01$	$0.21 \pm 0.06$	$0.19 \pm 0.04$	کنترل منفی	
$0.20 \pm 0.00$	$0.24 \pm 0.03$	$0.21 \pm 0.05$	درمان	
$0.37 \pm 0.02$	$0.32 \pm 0.02$	$0.32 \pm 0.01$	کنترل مثبت	۶۰ روزگی
$0.30 \pm 0.02$	$0.25 \pm 0.03$	$0.22 \pm 0.04$	کنترل منفی	
$0.29 \pm 0.05$	$0.24 \pm 0.05$	$0.27 \pm 0.07$	درمان	

جدول-۳ مقایسه میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین ارتفاع موج T در اشتقاق‌ها در سنین مختلف بین گروه‌های کنترل و درمان

T				نوع موج	
اشتقاق				گروه	سن
aVF	aVR	III	II		
$0.11 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.02$	$0.14 \pm 0.06$	$0.10 \pm 0.01$	کنترل مثبت	۲۸ روزگی
$0.11 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.11 \pm 0.00$	$0.10 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.01$	$0.09 \pm 0.02$	درمان	
$0.14 \pm 0.03$	$0.13 \pm 0.02$	$0.13 \pm 0.02$	$0.16 \pm 0.01$	کنترل مثبت	۶۰ روزگی
$*0.09 \pm 0.01$	$0.10 \pm 0.02$	$0.10 \pm 0.01$	$*0.10 \pm 0.01$	کنترل منفی	
$0.12 \pm 0.02$	$0.07 \pm 0.01$	$0.12 \pm 0.02$	$0.13 \pm 0.04$	درمان	

علامت \* نشان دهنده وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه در یک سن خاص است ( $P < 0.05$ ).

جدول-۴ مقایسه میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین فاصله ST در اشتقاق‌ها و در سنین مختلف بین گروه‌های کنترل و درمان

ST			نوع فاصله	
اشتقاق			گروه	سن
aVF	III	II		
$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	کنترل مثبت	۲۸ روزگی
$0.03 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	درمان	
$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.00$	کنترل مثبت	۶۰ روزگی
$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.02 \pm 0.01$	$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	درمان	

جدول-۵ مقایسه میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین فاصله QT در اشتقاقها و در سنین مختلف بین گروه‌های کنترل و درمان

QT				نوع فاصله	
اشتقاق				گروه	سن
aVF	aVR	III	II		
$0.09 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.00$	$0.09 \pm 0.00$	$0.08 \pm 0.01$	کنترل مثبت	۲۸ روزگی
$0.09 \pm 0.02$	$0.07 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.00$ *	$0.07 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.08 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.00$	$0.08 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.01$	درمان	
$0.09 \pm 0.00$	$0.08 \pm 0.00$	$0.09 \pm 0.00$	$0.09 \pm 0.01$	کنترل مثبت	۶۰ روزگی
$0.07 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.00$	$0.08 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.01$	کنترل منفی	
$0.07 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.01$	$0.07 \pm 0.00$	درمان	

علامت \* نشان دهنده وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه در یک سن خاص است ( $P < 0.05$ ).

جدول-۶ مقایسه میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین فاصله QRS در اشتقاقها و در سنین مختلف بین گروه‌های کنترل و درمان

QRS			نوع فاصله	
اشتقاق			گروه	سن
aVF	III	II		
$0.02 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	کنترل مثبت	۲۸ روزگی
$0.03 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	درمان	
$0.04 \pm 0.00$	$0.05 \pm 0.01$	$0.05 \pm 0.00$	کنترل مثبت	۶۰ روزگی
$0.04 \pm 0.00$	$0.04 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.05 \pm 0.00$	$0.05 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.00$	درمان	

جدول-۷ مقایسه میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین فاصله RR در اشتقاقها و در سنین مختلف بین گروه‌های کنترل و درمان

RR				نوع فاصله	
اشتقاق				گروه	سن
aVF	aVR	III	II		
$0.19 \pm 0.01$	$0.19 \pm 0.01$	$0.18 \pm 0.00$	$0.18 \pm 0.01$	کنترل مثبت	۲۸ روزگی
$0.19 \pm 0.00$	$0.19 \pm 0.01$	$0.18 \pm 0.00$	$0.19 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.18 \pm 0.00$	$0.19 \pm 0.00$	$0.18 \pm 0.01$	$0.19 \pm 0.00$	درمان	
$0.17 \pm 0.00$	$0.18 \pm 0.01$	$0.18 \pm 0.01$	$0.18 \pm 0.01$	کنترل مثبت	۶۰ روزگی
$0.16 \pm 0.01$	$0.17 \pm 0.01$	$0.17 \pm 0.02$	$0.17 \pm 0.00$	کنترل منفی	
$0.15 \pm 0.01$	$0.17 \pm 0.00$	$0.13 \pm 0.01$	$0.16 \pm 0.00$	درمان	

وسیع نگهداری می‌شوند و از این رو، امکان مواجهه‌شان با انواع آلودگی‌های محیطی همچون سرب افزایش می‌یابد. این آلودگی‌ها علاوه بر اثرگذاری مستقیم بر سلامت اردک‌ها، می‌توانند به‌طور غیر مستقیم عوارضی را برای مصرف‌کنندگان محصولات این پرندگان (اعم از گوشت یا تخم اردک) به دنبال داشته باشند و حتی در موارد حاد سبب مرگ آن‌ها گردند (۳، ۱۹). عوارض ناشی از مسمومیت با سرب در انسان شامل گروهی از اختلالات متابولیکی می‌شود که کاهش وزن بدن، کم خونی، نارسایی کلیه و بیماری‌های قلبی عروقی مانند فشار خون بالا، میوکاردیت، ضربان قلب تغییر یافته، سسیتول بطنی کند شده و افزایش رسوب سرخرگی را به همراه دارند (۲۰، ۲۱). همچنین افزایش التهاب و اکسیداسیون، اختلال در مسیرهای سیگنال دهی نیتريت اکساید، تغییر در سیستم‌های اصلی تنظیم‌کننده عروق، آسیب به پوشش اندوتلیال و جلوگیری از انحلال و شکسته شدن فیبرین نیز می‌تواند منجر به توسعه فشار خون بالا و بیماری قلبی-عروقی گردد (۲۲). با توجه به عوارض قلبی ناشی از این مسمومیت، تغییرات قابل توجهی در پارامترهای الکتروکاردیوگرام حیوانات درگیر با این عارضه مشاهده می‌شود که در مطالعه حاضر نیز این تغییرات مشاهده گردیده است.

بطور بالینی، مسمومیت با سرب می‌تواند به صورت حاد یا مزمن روی دهد. مسمومیت‌های مزمن، عمومی‌ترین نوع مسمومیت‌ها در پرندگان هستند. مزمن بودن این مشکل را ایجاد می‌کند که حیوانات در طول زمان ارزیابی نمی‌شوند تا آن زمان که بیماری به حالت بحرانی بیانجامد. اما در موارد حاد، از آنجا که پرندگان به صورت روزانه و به دقت

در خصوص فواصل ST، QT، QRS و RR در سنین ۲۸ و ۶۰ روزگی، نیز با توجه به جداول ۴ تا ۷ در بین گروه‌ها اختلاف معناداری مشاهده نشد و تنها در ۲۸ روزگی، فاصله QT در اشتقاق III گروه کنترل منفی به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد ( $P < 0.05$ ).

#### بحث

سرب دومین فلز سنگین خطرناک در جهان است که طی سالیان گذشته به علت کاربرد این فلز در صنایع سوختی، تولید رنگ، کشاورزی، باتری سازی، همچنین ساخت لوازم آرایشی به طور گسترده در محیط انتشار یافته و از طریق آلودگی آب و مواد غذایی، سبب مسمومیت بسیاری از افراد و حیوانات گشته است (۶). سرب یک سم محیطی و در دسترس است و سبب ایجاد طیف وسیعی از اختلالات فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و رفتاری می‌شود. با توجه به گذشت سالیان طولانی از شناسایی این عنصر، علائم مسمومیت با آن و نیز مکانیسم‌های اثرگذاری آن به خوبی مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۱۷). با این حال از آنجایی که مکانیسم‌های شناخته شده در توضیح برخی از علائم مسمومیت با سرب موفق نبوده‌اند، مطالعه بر روی مکانیسم‌های جایگزین متفاوت همچنان در حال انجام است. در تحقیقات اخیر، پتانسیل سرب برای القای استرس اکسیداتیو گزارش شده است و شواهدی در حمایت از نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی مسمومیت با سرب در حال جمع‌آوری می‌باشد (۱۸).

اردک‌ها از جمله اردک‌های نژاد پکین با برآوردن نیاز غذایی جامعه از طریق تولید گوشت و تخم اردک نقش مهمی در بهبود تغذیه ایفا می‌کنند. بسیاری از مشکلات سلامتی در اردک‌ها به این علت رخ می‌دهد که آن‌ها در محیط‌های

اندوتلیوم، کاهش رشد سلول‌های اندوتلیال، سرکوب تولید پروتئوگلیکان، کاهش فعالیت پلاسمینوژن و افزایش مهار آن، فشار خون بالا، تصلب شرایین و ترومبوز نیز می‌شود (۲۵).

سمیت سرب بطور عمده با اثرگذاری آن بر سیستم‌های آنزیمی سلول‌ها ارتباط دارد که منجر به بروز اختلالات بیوشیمیایی می‌شود. از جمله این آنزیم‌ها می‌توان به آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین ترانسفراز و آلکالین فسفاتاز اشاره نمود. آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز که به شکل ایزوآنزیم‌های میتوکندریایی و سیتوزولی وجود دارد، در کبد، ماهیچه، مغز، پانکراس، ریه، گلبول‌های سفید و قرمز یافت می‌شود (۲۶). آلانین ترانسفراز نیز یک آنزیم سیتوزولی است که به طور اختصاصی و در غلظت‌های بسیار زیاد در کبد یافت می‌شود و آسیب سلول‌های کبدی عامل آزاد شدن این آنزیم به درون گردش خون است (۲۷). همچنین آلکالین فسفاتاز آنزیمی است که در بسیاری از بافت‌ها حضور دارد و در مقادیر فراوانی از کبد و استخوان‌ها آزاد می‌شود. علاوه بر این، انسداد مجاری صفراوی نیز منجر به افزایش آلکالین فسفاتاز می‌شود (۲۸). جدیدترین فرضیه مطرح شده در خصوص نحوه اثر مسمومیت‌زای سرب از طریق بر هم زدن تعادل پرواکسیدان-آنتی‌اکسیدان مطرح شده است (۲۹).

مطالعات گذشته افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را به دنبال مصرف سرب نشان داده‌اند. ROS شامل مولکول‌های کوچک، ناپایدار و بسیار واکنش پذیر واجد اکسیژن از جمله رادیکال‌های آزاد است که می‌توانند پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA را اکسید کنند. بخشی از تولید این رادیکال‌ها در زنجیره تنفسی و در میتوکندری صورت می‌گیرد. تولید ROS به شکل پاتولوژیک در بافت، در اثر استرس اکسیداتیو روی می‌دهد که این امر موجب آسیب

مشاهده می‌شدند، علائم غیر اختصاصی مسمومیت حاد با سرب به طور دقیق شناسایی شده و پرندگان برای معاینات پزشکی حاضر می‌شدند. وجود و شدت علائم بالینی به مقدار سرب مصرف شده، اندازه ی ذرات و طول مدت زمان حضور آن در مجرای گوارش بستگی دارد. در حال حاضر روش مداخله بالینی در موارد مسمومیت با سرب استفاده از عوامل شلاته کننده می‌باشد که سرب را از بافت‌ها جدا و حذف می‌نمایند. علی‌رغم دانستن این موضوع که که سرب می‌تواند استرس اکسیداتیو را القا کند، اما اثربخشی آنتی‌اکسیدان‌ها به تنهایی یا همراه با عوامل شلاته کننده درمانی به طور کامل بررسی نشده است. حال با توجه به این واقعیت که برخی از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند به عنوان شلاتور نیز عمل کنند، این مزیت دوگانه آنها را به کاندیدای قوی تری برای استفاده در درمان مسمومیت با سرب تبدیل می‌کند (۲۳). در مطالعه ایتالیا و همکاران در سال ۲۰۱۳ تجویز هیدروکسی‌اوره به عنوان شلاته کننده فلزات و کاهنده استرس اکسیداتیو با دوز ۲۰ میلی گرم در موش‌ها سبب کاهش فریتین سرم در گروه‌های تحت درمان شده است که این اثر در ترکیب با سایر شلاته‌کننده‌های فریتین از قبیل دفریپرون و دفراسیروکس به میزان قوی‌تری گزارش شد (۲۴).

مسمومیت با سرب از طریق افزایش شدت اکسیداسیون، محدود کردن دسترسی به نیتریک اکسید، تغییر سیستم رنین-آنژیوتانسین، افزایش فاکتورهای تنگ کننده عروق، افزایش التهاب، اختلال در عملکرد یون کلسیم در عروق عضله صاف و کاهش اثرات اتساع دهندگی وابسته به اندوتلیوم سبب ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد. علاوه موارد ذکر شده، نشان داده شده است که افزایش سرب به علت آسیب به بافت اندوتلیال مانع از ترمیم



عمر کوتاهی نسبتاً کوتاهی دارد (۳۵). این ترکیب، پس از مصرف خوراکی به آسانی از طریق مجرای گوارشی جذب می‌شود، بخوبی در سرتاسر بدن انتشار می‌یابد و ظرف ۱ الی ۲ ساعت غلظت آن به پیک خود در جریان خون می‌رسد. نیمه عمر آن در سرم انسان حدود ۵ ساعت و در رت‌ها حدود ۲۰ دقیقه است و به سرعت از طریق ادرار بصورت اوره و کربن دی اکسید دفع می‌گردد. استفاده از هیدروکسی اوره در رت‌ها سبب مهار سنتز DNA در بافت‌هایی مانند کبد، غدد لنفاوی، سلول‌های کرپیت روده باریک، سلول‌های پایه‌ای زبان، اپیتلیوم و فولیکول‌های مو و همچنین جنین در رحم می‌گردد. از آنجایی که هیدروکسی اوره یک بازدارنده قوی سنتز DNA می‌باشد، گزارشاتی مبنی بر مهار میتوز در سلول‌های تحت درمان با هیدروکسی اوره نیز ارائه شده است (۳۶). فعالیت بیولوژیکی هیدروکسی اوره تابعی از غلظت آن، مدت زمان در معرض بودن و حساسیت ارگانسیم می‌باشد. به‌طور کلی، هیدروکسی اوره در غلظت‌های بالا یا مدت زمان طولانی مواجهه باعث مرگ سلولی و در غلظت‌های پایین‌تر یا مواجهه کوتاه‌مدت سبب مهار سنتز DNA، RNA و پروتئین‌ها می‌شود. همچنین این ترکیب در غلظت‌های اندک بطور عمده یا صرفاً سنتز DNA را مهار می‌کند و به دلیل مهار چرخه سلولی در مرحله G<sub>1</sub>-S سبب بروز تأثیرات ضد میتوزی می‌شود. شواهد متناقضی درخصوص توانایی هیدروکسی اوره در عمل به عنوان یک بازدارنده مکانسیم‌های طبیعی ترمیم DNA در سلول‌هایی که در معرض تشعشعات یا عوامل آلیکله‌کننده هستند، وجود دارد (۳۳) و حتی گزارش شده است که هیدروکسی اوره سبب آسیب به کروموزوم‌های موجودات زنده از جمله انسان می‌شود. بطور واضح هیدروکسی اوره در پستانداران یک ماده تراوتوزن می‌باشد و می‌تواند از سد جفتی رت‌ها و

پروتئین‌ها و چربی‌های غشا و اسید نوکلئیک می‌شود (۳۰). گونه‌های فعال اکسیژن همراه با گونه‌های فعال نیتروژن می‌توانند نقش مهمی در پاتوژنز و پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، دیابت و بیماری سلول داسی شکل داشته باشند. هیدروکسی اوره، یکی از درمان‌های اصلی در بیماری سلول داسی شکل، نقش خود را تا حدی از طریق خواص آنتی اکسیدانیش ایفا می‌نماید (۳۱). همچنین ایتالیا و همکاران در سال ۲۰۱۶ در مطالعه خود نقش احتمالی هیدروکسی اوره را به عنوان یک پاک‌کننده رادیکال آزاد و یا یک عامل شلاته‌کننده آهن گزارش نمودند (۳۲).

تا به امروز، مکانسیم‌های متعددی برای خواص مسمومیت‌زای سرب پیشنهاد شده است. بعضی محققان معتقدند که تخریب حاد نورونی که در مسمومیت با سرب رخ می‌دهد ممکن است ناشی از آپوپتوز سلول‌ها باشد (۳۳). آپوپتوز یک پدیده تحت کنترل ژن است که از نظر مورفولوژیک با تراکم کروماتین، مچاله شدن هسته، چین خوردگی غشا و قطعه قطعه شدن DNA مشخص می‌شود. خانواده Bcl-2 در ساماندهی بیان ژن و همچنین القا یا مهار آپوپتوز نقش دارند. پروتئین Bcl-2 موجب بقای سلول و Bax موجب تسریع مرگ سلول می‌شود (۳۴). نسبت این دو پروتئین به یکدیگر در طول دوران حیات دائماً در حال تغییر است. به عنوان مثال در درگیری با تومورهای سرطانی افزایش Bcl-2 و کاهش Bax مشاهده می‌شود، در حالی که به دنبال انفارکتوس یا ایسکمی Bax شدیداً افزایش می‌یابد. گزارش شده است که غلظت‌های بالای سرب باعث ایجاد التهاب شدید در کبد می‌گردد و به نظر می‌رسد تماس طولانی مدت با سرب احتمالاً موجب آسیب های کبدی در انسان نیز شود. هیدروکسی اوره به عنوان یک داروی ضدنئوپلازی و ضدسرطان عوارض جانبی کمتری نسبت به سایر روش‌های درمانی مشابه داشته و نیمه

7. Degernes L, Frank R, Freeman M, Redig P, editors. Lead poisoning in trumpeter swans. Proc Annu Conf Assoc Avian Vet; 1989.
8. Reece R, Dickson D, Burrowes P. Zinc toxicity (new wire disease) in aviary birds. 1986.
9. Mokhtari M, Shariati M, Gashmardi N. Effect of lead on thyroid hormones and liver enzymes in adult male rats. Hormozgan Med J. 2007;11(2):115-20.
10. Ying X-L, Gao Z-Y, Yan J, Zhang M, Wang J, Xu J, et al. Sources, symptoms and characteristics of childhood lead poisoning: experience from a lead specialty clinic in China. Clinical Toxicology. 2018;56(6):397-403.
11. Bottje WG, Wideman R. Potential role of free radicals in the pathogenesis of pulmonary hypertension syndrome. Poultry and Avian Biology Reviews. 1995;6:211-31.
12. Jokić S, Krčo S, Delić V, Sakač D, Jokić I, Lukić Z, editors. An efficient ECG modeling for heartbeat classification. 10th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering; 2010: IEEE.
13. Santana SS, Pitanga TN, de Santana JM, Zanette DL, Vieira JdJ, Yahouédéhou SCMA, et al. Hydroxyurea scavenges free radicals and induces the expression of antioxidant genes in human cell cultures treated with hemin. Frontiers in Immunology. 2020;11:1488.
14. Sibaud V. Anticancer treatments and photosensitivity. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022;36:51-8.
15. Zarei H, Kashani A, Tavakoli A. The effect of oral administration of D-penicillamine on electrocardiogram parameters in pekin ducks poisoned with lead nitrate. Journal of Comparative Pathobiology. 2024;83(20):4235-46.
16. Fraser DI, Liu KT, Reid BJ, Hawkins E, Sevier A, Pyle M, et al. Widespread natural hemستر طلایی عبور کند، اما فعالیت موتاسیونی محدودی دارد (۳۳).
- در مطالعه حاضر تأثیر تجویز خوراکی ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم هیدروکسی اوره بر فراسنجه های الکتروکاردیوگرام در اردک های نژاد پکین مسموم شده با نیترات سرب مورد بررسی قرار گرفت اما با مقایسه نتایج پارامترهای الکتروکاردیوگراف، اختلاف معناداری بین ارتفاع امواج R، S و T و نیز فواصل ST، QT، QRS و RR در گروه های تحت درمان با هیدروکسی اوره نسبت به گروه کنترل مثبت مشاهده نشد. بنابراین به نظر می رسد استفاده از دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم هیدروکسی اوره تأثیری در بهبود فراسنجه های الکتروکاردیوگرام در اردک های پکین مسموم شده با نیترات سرب نداشته باشد. هرچند انجام مطالعات آتی با هدف بررسی اثرات سایر دوزهای این ترکیب به تنهایی یا به همراه سایر شلاته کننده ها بر بهبود مسمومیت با نیترات سرب در پرندگان به ویژه اردک های نژاد پکین پیشنهاد می شود.

#### فهرست منابع

1. Needleman H. Lead poisoning. Annu Rev Med. 2004;55(1):209-22.
2. Schmidt RE, Struthers JD, Phalen DN. Pathology of pet and aviary birds: John Wiley & Sons; 2024.
3. Lumeij J. Review papers: Clinicopathologic aspects of lead poisoning in birds: A review. Veterinary Quarterly. 1985;7(2):133-8.
4. Chisolm JJ. Lead poisoning. Scientific American. 1971;224(2):15-23.
5. Woerpel R, Roskopf W. Heavy-metal intoxication in caged birds: Parts I, II. Pract. 1982;4(10):191-6.
6. McDonald S. Lead poisoning in psittacine birds. Current Veterinary Therapy IX WB Saunders Co, Philadelphia, Pennsylvania. 1986:713-8.

- occurrence of hydroxyurea in animals. *PLoS one*. 2015;10(11):e0142890.
17. Chandran L, Cataldo R. Lead poisoning: basics and new developments. *Pediatrics in Review*. 2010;31(10):399-406.
18. Lopes ACBA, Peixe TS, Mesas AE, Paoliello MM. Lead exposure and oxidative stress: a systematic review. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 236*. 2016:193-238.
19. Mohammad A-M, Chowdhury T, Biswas B, Absar N. Food poisoning and intoxication: A global leading concern for human health. *Food safety and preservation: Elsevier*; 2018. p. 307-52.
20. Kline TS. Myocardial changes in lead poisoning. *AMA Journal of diseases of children*. 1960;99(1):48-54.
21. Kopp SJ, Barron JT, Tow JP. Cardiovascular actions of lead and relationship to hypertension: a review. *Environmental Health Perspectives*. 1988;78:91-9.
22. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. *Environmental health perspectives*. 2007;115(3):472-82.
23. Sinicropi MS, Amantea D, Caruso A, Saturnino C. Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. *Archives of toxicology*. 2010;84:501-20.
24. Italia K, Colah R, Ghosh K. Hydroxyurea could be a good clinically relevant iron chelator. *PLoS One*. 2013;8(12):e82928.
25. Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2008;295(2):H454-H65.
26. Toney MD. Aspartate aminotransferase: an old dog teaches new tricks. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2014;544:119-27.
27. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *International journal of medical sciences*. 2014;11(9):925.
28. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian journal of clinical biochemistry*. 2014;29:269-78.
29. Gurer-Orhan H, Sabır HU, Özgüneş H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology*. 2004;195(2-3):147-54.
30. Tabak O, Gelisgen R, Erman H, Erdenen F, Muderrisoglu C, Aral H, et al. Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus. *Clinical and Investigative Medicine*. 2011;34(3):E163-E71.
31. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(11):1749-58.
32. Italia K, Chandrakala S, Ghosh K, Colah R. Can hydroxyurea serve as a free radical scavenger and reduce iron overload in  $\beta$ -thalassemia patients? *Free Radical Research*. 2016;50(9):959-65.
33. Sharifi AM, Baniasadi S, Jorjani M, Rahimi F, Bakhshayesh M. Investigation of acute lead poisoning on apoptosis in rat hippocampus in vivo. *Neuroscience letters*. 2002;329(1):45-8.
34. Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambi F, Parsons MJ, Green DR. The BCL-2 family reunion. *Molecular cell*. 2010;37(3):299-310.
35. Timson J. Hydroxyurea. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1975;32(2):115-31.
36. Singh A, Xu Y-J. The cell killing mechanisms of hydroxyurea. *Genes*. 2016;7(11):99.

