ORIGINAL ARTICLE

Effects of Sodium Nitrite on Liver Enzymes and Histological Structure of Liver in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Fatemeh Ramezani Noroozani[1],
Dorna Ojinejad[2],
Ali Ghorbani Ranjbary[2,3]

[1] Assistant Professor, Department of Sciences, School of Veterinary Medicine, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
[2] General Practitioner, Young Researchers and Elite Club, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
[3] Ph.D in Biotechnology, School of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

(Received February 1, 2016 Accepted August 22, 2016)

Abstract

Background and purpose: Nitrite is used for preserving food, especially in processed meat products. Processed foods containing nitrite are highly used in many countries. This harmful substances in water, soil and ecosystem endanger the health of people. In this study, we examined the effect of sodium nitrite on liver enzymes and histological structure of the liver in streptozotocin-induced diabetic rats.

Materials and methods: In this study, 60 adult male Wistar rats were divided into six groups (n= 10 per group): a control group, experimental groups receiving 175 and 350 mg/kg/day sodium nitrite, a diabetic control group, and diabetic groups receiving 175 and 350 mg/kg/day sodium nitrite for 60 days. Diabetes was induced in rats by intraperitoneal administration of streptozotocin (65 mg/kg). Blood samples were collected after anesthesia and the serum AST, ALP, and ALT were measured. Also, liver tissues were removed to investigate the histological changes. Statistical analysis was done by one way variation and student's ANOVA Test. P values less than 0.05 were considered significant.

Results: The AST, ALP, and ALT levels significantly increased in diabetic groups and the group receiving 175 and 350 mg/kg sodium nitrite ($P< 0.05$). The mean levels of AST, ALP, and ALT levels in the diabetic group receiving 350 mg/kg sodium nitrite were 239 ± 3.8, 286 ± 3.5, 162 ± 3.6, respectively.

Conclusion: The results showed that sodium nitrite can induce adverse effects on the liver, especially on the liver in diabetic rats.

Keywords: sodium nitrite, liver enzymes, streptozotocin, rats

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (144): 171-179 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۴ دی سال ۱۳۹۵ (۱۷۹-۱۷۱)

بررسی اثرات نیتریت سدیم بر آنزیم های کبدی و ساختار بافتی کبد در موش صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

فاطمه رمضانی نوروزانی[۱]
درنا اوجی نژاد[۲]
علی قربانی رنجبری[۲و۳]

چکیده

سابقه و هدف: نیتریت ماده مورد استفاده در صنعت، جهت نگهداری مواد غذایی به خصوص سوسیس و کالباس می‌باشد. با توجه به مصرف زیاد غذاهای فسفیت در جامعه و بالا بودن نیتریت در آن‌ها و هم‌چنین وجود این ماده مضر در آب، خاک و اکوسیستم، سلامتی بسیاری از انسان‌ها را به خطر می‌اندازد. در این پژوهش اثرات نیتریت سدیم بر آنزیم‌های کبدی و ساختار بافتی کبد در موش صحرایی دیابتی شده، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به طور تصادفی به ۶ گروه ۱۰ تایی شامل گروه کنترل، گروه‌های تجربی دریافت‌کننده ۱۷۵ و ۳۵۰ mg/kg/day نیتریت سدیم، گروه‌کنترل دیابتی (دیابتی شده با استرپتوزوتوسین) و گروه دیابتی دریافت‌کننده ۱۷۵ و ۳۵۰ mg/kg/day نیتریت سدیم به مدت ۶۰ روز، تقسیم شدند. پس از بیهوشی و خونگیری، سرم برای بررسی فاکتورهای ALT، AST و ALP و بافت کبد جهت بررسی تغییرات بافتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۷ و آزمون‌های آماری Anova Test شامل (Tukey، Sheffe، Duncan) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p \leq ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر، گروه دریافت‌کننده دوز ۱۷۵ و ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم و گروه‌های دیابتی، افزایش معنی‌داری را در آنزیم‌های ALT، AST و ALP نشان دادند ($p <۰/۰۵$). بیش‌ترین میزان ALT، AST و ALP در گروه دیابتی دریافت‌کننده ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم به ترتیب برابر با ۳/۸±۲۳۹، ۳/۵±۲۸۶ و ۳/۶±۱۶۲ مشخص گردید.

استنتاج: بر اساس نتایج حاصل، نیتریت سدیم می‌تواند بر بافت کبد به خصوص در موش دیابتی اثرات مخرب را القا کند.

واژه های کلیدی: نیتریت سدیم، آنزیم های کبدی، استرپتوزوتوسین، موش صحرایی

مقدمه

امروزه استفاده از افزودنی‌ها در مواد غذایی افزایش یافته است و انسان‌ها به‌طور گسترده در معرض این نگهدارنده‌ها از قبیل نیتریت سدیم قرار دارند(۱). نیتریت در مرکز واکنش‌های اکسیداسیون و احیا قرار گرفته است و می‌تواند به رادیکال بسیار فعال و بیولوژیکی NO احیا یا به طور فراوان به آنیون نیترات اکسید تبدیل شود(۲). عملکرد

مولف مسئول: علی قربانی رنجبری- کازرون: دانشگاه آزاد اسلامی واحدکازرون، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان E-mail: dr_alighorbani87@yahoo.com
۱. استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
۲. پزشک عمومی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
۳. دکترای تخصصی بیوتکنولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۱۱/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۱۲/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۶/۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

ضد بوتولینی نیتریت در جلوگیری از رشد و تولید سم باکتری کلستریدیوم بوتولینوم از اهمیت زیادی برخوردار است. به علاوه نیتریت یک آنتی‌اکسیدان بسیار خوب است و از اکسیده شدن چربی‌های فرآورده‌های گوشتی در طول نگهداری آن‌ها جلوگیری می‌کند(۳). در حقیقت میزان سمیت نیتریت نسبت به نیترات، تا ده برابر بیش‌تر می‌باشد(۴). سرعت جذب نیترات و نیتریت توسط دستگاه گوارش، در گونه‌های مختلف جانوران، متفاوت می‌باشد. به‌طوری که سرعت جذب در دستگاه گوارش انسان‌ها و رت‌ها نسبتاً زیاد اما در نشخوارکنندگان سرعت جذب کم‌تر می‌باشد. نیترات‌ها و نیتریت‌ها در اکثر گونه‌ها از قسمت بالایی روده– شکمبه به خوبی جذب می‌شوند و بعد از مصرف یک وعده غذایی سرشار از نیترات، سطح این ماده در پلاسما افزایش یافته و تا مدت طولانی در آن حد باقی می‌ماند (نیمه عمر پلاسمایی نیترات ۵-۶ ساعت می‌باشد). علاوه بر این، میزان نیتریت پلاسما نیز پس از مصرف نیترات افزایش می‌یابد(۶،۵). نیترات‌ها و نیتریت‌ها به صورت دائمی از طریق ادرار دفع می‌شوند، هرچند سرعت دفع نیترات نسبت به نیتریت کم‌تر می‌باشد و قسمت عمده (۸۰ درصد) نیترات موجود در ادرار اولیه به وسیله مکانیسم انتقال فعال به خون منتقل می‌شود(۷). هنگامی که ph معده اسیدی باشد و باکتری‌های روده‌ایی در روده موجود باشند، نیتریت به آسانی با آمین‌های ثانویه و آمیدها واکنش می‌دهد و ترکیبات سرطان‌زای N-nitrose را تولید می‌کند. سرعت تشکیل نیتروزاسیون با آمین‌های ثانویه متناسب با مجذور غلظت نیتریت می‌باشد(۵،۱). مطالعات متعدد اثرات گشادکنندگی عروق، توسط نیتریت در دوزهای پایین در موش‌های صحرایی، گوسفند، سگ، پریمات و انسان را تائید شده است و بیش از نیم قرن است که دانشمندان نقش فیزیولوژیکی این یون در اتساع عروق را بررسی می‌کنند(۷،۶). در مطالعاتی که توسط Chan و همکاران در سال ۲۰۰۱ به بررسی اثر نیتریت سدیم به مدت ۱۴ هفته بر روی موش‌های صحرایی پرداختند، به این نتیجه دست یافتند که نیتریت سدیم باعث تخریب بافت بیضه و کاهش حرکت اسپرم‌ها می‌شود و در ماده‌ها نیز طول سیکل جنسی افزایش می‌یابد(۸).

فاکتورهای ژنتیکی متفاوتی منجر به دیابت نوع یک و دیابت ملیتوس نوع دو می‌گردند. افراد مبتلا مستعد بروز عوارضی مانند نفروپاتی، رتینوپاتی اعصاب محیطی و افزایش فشار خون هستند(۱۰،۹). بیماری دیابت به عنوان یکی از عوامل اصلی شیوع اختلالات کبدی در ایالت متحده آمریکا محسوب می‌شود. بسیاری از تحقیقات نشان می‌دهند که بیماری کبد یکی از علل مهم مرگ و میر در دیابت تیپ دو می‌باشد(۱۲،۱۱). از این رو، شیوع بالای بیماری‌های کبدی در بیماران دیابتی و نیز بروز دیابت در بیماران کبدی گزارش شده است. به نظر می‌رسد که بروز بیماری‌های کبدی بیش‌تر در دیابت نوع دو اتفاق می‌افتد که عوارضی هم‌چون غیرطبیعی بودن آنزیم‌های کبدی، کبد چرب غیر الکلی، سیروز، کارسینومای سلول‌های کبدی و نارسایی حاد کبدی را در بر دارد(۴). افزایش خفیف ترانس آمینازها اغلب در بیماران دیابتی تیپ دو وجود دارد. علاوه بر آن، برای کنترل عوارض کبدی دیابت، اقداماتی نظیر همودیالیز یا فوتوکوآگولاسیون شبکیه موجود نمی‌باشد. بنابراین، با وجود این که عوارض کبدی دیابت، کم‌تر معمول می‌باشد، ولی می‌توان آن را در کنار عوارضی هم‌چون گلومرولوپاتی، رتینوپاتی و نفروپاتی قرار دارد. آزمایشات سالانه برای مشخص شدن بیماری کبد می‌توانند به‌وسیله آنالیزهای بیوشیمیایی ساده مثل بررسی آلانین آمینوترانسفراز انجام شود(۵). با توجه به این که امروزه از محصولات صنعتی نظیر سوسیس، کالباس و دیگر مواد غذایی حاوی نیترت سدیم به وفور توسط افراد مختلف جامعه به‌خصوص افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی و دیابتی استفاده می‌شود، لذا بررسی تاثیرات این ماده نگهدارنده بر دستگاه‌های مختلف بدن در حالت‌های مختلف ضروری است. از طرف دیگر با توجه به این‌که متابولیسم و سم‌زدایی مواد مصرفی در کبد انجام می‌شود

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

و هم‌چنین اهمیت نقش کبد در ارتباط با متابولیسم نیتریت سدیم و سنتز پروتئین‌های پلاسما و استفاده روز افزون از مواد غذایی حاوی نیتریت سدیم، مطالعه حاضر جهت بررسی اثرات نیتریت سدیم بر آنزیم‌های کبدی و ساختار بافتی کبد در موش صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین صورت پذیرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه تجربی ابتدا در قالب طرح مطرح و با کد ۹۳۲۴۴۵ به تایید کمیته اخلاقی رسید. سپس ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۰±۲۳۰ گرم و سن حدود ۲-۳ ماه استفاده و از خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و در شرایط آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی کازرون نگهداری شدند.

موش‌های صحرایی در ۶ گروه ده تایی به شرح زیر طبقه بندی شدند:

۱) گروه کنترل: روزانه از آب آشامیدنی شهرستان کازرون و غذای استاندارد آزمایشگاهی (رژیم سالم و طبیعی) به‌طور آزادانه در طی آزمایش استفاده می‌کردند و تحت هیچ گونه تیمار خاصی قرار نگرفتند.

۲) گروه کنترل دیابتی: به وسیله استرپتوزوتوسین دیابتی گردیدند و روزانه از آب آشامیدنی شهرستان کازرون و غذای استاندارد آزمایشگاهی (رژیم سالم و طبیعی) به‌طور آزادانه در طی آزمایش استفاده می‌کردند.

۳) گروه تیمار با دوز ۱۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن: روزانه مقدار ۱۷۵ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن خود، نیتریت سدیم به صورت محلول در آب آشامیدنی شهرستان کازرون به همراه رژیم غذایی سالم و طبیعی دریافت می‌کردند.

۴) گروه تیمار با دوز ۳۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن: روزانه مقدار ۳۵۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن خود نیتریت سدیم به صورت محلول در آب آشامیدنی شهرستان کازرون به همراه رژیم غذایی سالم و طبیعی دریافت می‌کردند.

۵) گروه دیابتی تیمار شده با دوز ۱۷۵ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن: ابتدا موش‌ها به وسیله استرپتوزوتوسین دیابتی شدند. سپس روزانه مقدار ۱۷۵ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن خود نیتریت سدیم به صورت محلول در آب دریافت نمودند.

۶) گروه دیابتی تیمار شده با دوز ۳۵۰ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن: ابتدا به وسیله استرپتوزوتوسین دیابتی گردیدند. سپس روزانه مقدار ۳۵۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن خود نیتریت سدیم به صورت محلول در آب دریافت نمودند.

برای دیابتی کردن موش‌ها، استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما، آلمان) با تک دوز ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد. بعد از ۱۸ ساعت، حیوانات ناشتا با سطح گلوکز خون بیش‌تر از ۱۶/۵ mmol/L، دیابتی در نظر گرفته شدند(۱۳).

پس از دوره ۶۰ روزه تیمار، در روز ۶۱، موش‌ها با استفاده از پنبه آغشته به اتر در جار بیهوشی، بیهوش گردیدند. از حیوان بیهوش شده به صورت مستقیم خونگیری از قلب به عمل آمد و برای ۱۵ دقیقه با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه در دمای ۳۰ درجه سلسیوس سانتریفوژ شده (سانتریفوژ مدل EBA21 ساخت Hettich آلمان) و سرم آن جداسازی شد. بیومارکرهای سرمی فعالیت کبد شامل ALT، AST، ALP (۱۵،۱۴) با استفاده از کیت‌های تجاری موجود (کیت پارس آزمون) اندازه‌گیری شدند.

پس از آسان‌کشی موش‌ها توسط دوز بالای ماده بیهوشی (کتامین)، کبد موش‌ها خارج و نمونه‌گیری بافتی انجام و پس از پایدارسازی در فرمالین بافر ۱۰ درصد و قالب‌گیری در پارافین، برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون تهیه و مقاطع هیستوپاتولوژیک با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین تهیه گردید. از میکروسکوپ نوری NIKON مدل ECLIPSE E200 برای بررسی تغییرات بافتی استفاده شد. نتایج داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۷ و آزمون‌های آماری Anova Test

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

شامل Tukey، Sheffe، Duncan مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p \leq ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر، گروه دیابتی دریافت‌کننده دوز ۱۷۵ و ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم نسبت به گروه کنترل دیابتی، افزایش معنی‌داری را در آنزیم‌های AST و ALT نشان دادند ($p \leq ۰/۰۵$)، اما میزان آنزیم ALP تنها در گروه دیابتی دریافت‌کننده ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم نسبت به کنترل دیابتی افزایش معنی‌دار را نشان داد ($p \leq ۰/۰۵$). بیش‌ترین میزان AST، ALP و ALT در گروه دیابتی دریافت‌کننده ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم نسبت به سایر گروه‌ها به ترتیب به میزان ۳/۸±۲۳۹، ۳/۵±۲۸۶ و ۳/۶±۱۶۲ مشاهده گردید ($p <۰/۰۵$) (جدول شماره ۱). در موش‌های گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم و گروه‌های سالم دریافت‌کننده دوزهای ۱۷۵ و ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم، میزان آنزیم‌های کبدی (AST، ALP و ALT) به ترتیب برابر با ۲/۲±۲۲۴، ۳/۵±۲۷۹ و ۳/۶±۱۵۲ به صورت معنی‌داری افزایش یافت ($p \leq ۰/۰۵$). از طرفی در گروه‌های سالم دریافت کننده دوزهای ۱۷۵ و ۳۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم نیتریت سدیم، میزان آنزیم‌های کبدی (ALP و AST) نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معنی‌داری بیش‌تر بود ($p <۰/۰۵$). اما میزان آنزیم ALT تنها در گروه سالم دریافت‌کننده ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده گردید ($p <۰/۰۵$).

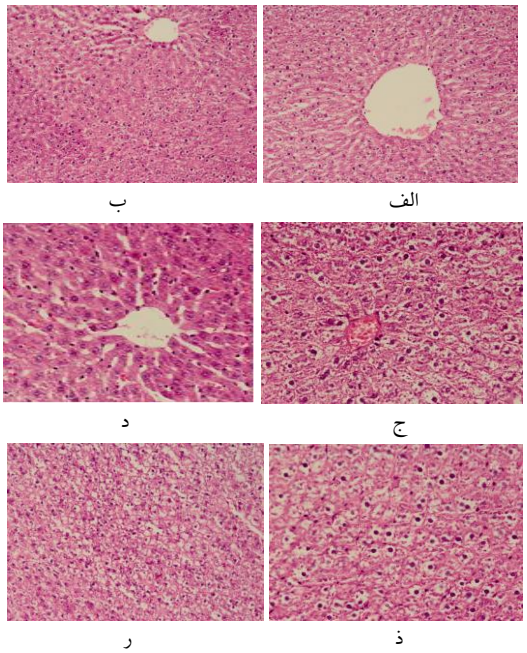
نتایج مربوط به مطالعات میکروسکوپ نوری بافت کبد

بررسی بافت‌شناسی توسط متخصص پاتولوژی در آزمایشگاه پاتولوبیوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد. در آسیب‌شناسی بافتی کبد از گروه کنترل، بافت کبد کاملاً سالم و طبیعی بود (تصویر شماره ۱–الف). در گروه سالم تیمار با ۱۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم در بافت کبد هیچ‌گونه تغییر پاتولوژیکی خاصی ایجاد نشده بود (تصویر شماره ۱–ب). اما در گروه دیابتی، تغییر چربی کاملاً مشخصی در نواحی مرکز لوبولی ایجاد شده بود (تصویر شماره ۱–ج). در بافت کبد گروه سالم دریافت‌کننده دوز ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم و گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده نیتریت سدیم به میزان ۱۷۵ و ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اتساع و احتقان سینوزوییدها، همراه با ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ایی و پرولیفراسیون سلولی جدار سینوزوئیدها وجود داشت (تصاویر شماره ا–د، ذ، ر).

جدول شماره ۱: مقایسه تاثیر نیتریت سدیم بر شاخص های سرمی آسیب بافت کبدی در موش های صحرایی سالم و دیابتی شده با استرپتوزتوسین

گروه‌های مورد پژوهش	(U/L) AST Mean±SD	(U/L) ALP Mean±SD	(U/L) ALT Mean±SD
گروه کنترل سالم	۱۶۱±۲/۶	۱۹۲±۳/۳	۷۸±۲/۳
گروه کنترل دیابتی	۲۲۴±۲/۲	۲۷۹±۳/۵	۱۵۲±۳/۶
گروه سالم تیمار شده با دوز۱۷۵ میلی گرم/کیلوگرم	*۱۷۴±۴/۳	*۲۰۰±۵/۴	۷۹±۱/۳
گروه سالم تیمار شده با دوز ۳۵۰ میلی گرم/کیلوگرم	*۱۸۱±۴/۱	*۲۰۵±۳/۷	*۸۱±۳/۲
گروه دیابتی تیمار شده با دوز۱۷۵ میلی گرم/کیلوگرم	*۲۳۵±۲/۵	*۲۸۰±۲/۴	*۱۵۹±۲/۱
گروه دیابتی تیمار شده با دوز ۳۵۰ میلی گرم/کیلوگرم	*۲۳۹±۳/۸	*۲۸۶±۳/۵	*۱۶۲±۳/۶

* هر یک از مقادیر نشان دهنده خطای معیار میانگین ± انحراف معیار غلظت پلاسمایی ALT، AST، ALP (U/L)، اختلاف معنی‌داری در سطح $p \leq ۰/۰۵$ نسبت به گروه کنترل سالم را نشان می دهد.



تصویر شماره ۱: نمای بافتی نمونه‌های مورد بررسی. الف و ب- بافت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

کبد در گروه کنترل و گروه سالم دریافت‌کننده ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم با بزرگنمایی ۴۰ و ۱۰۰ را نشان می‌دهد. ج- نمای ریزبینی از بافت کبد یک موش صحرایی متعلق به گروه دیابتی (بزرگ‌نمایی ۴۰)، د، ذ، ر- به ترتیب متعلق به گروه‌های سالم دریافت‌کننده ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم و دیابتی دریافت‌کننده ۱۷۵ و ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیتریت سدیم (بزرگ‌نمایی ۱۰۰).

بحث

در این مطالعه، افزایش شاخص‌های آسیب‌های کبدی (ALT، ALP و AST) در گروه سالم دریافت‌کننده نیتریت سدیم به میزان ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه‌های دیابتی کنترل و مصرف‌کننده مقادیر ۱۷۵ و ۳۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نشانگر آسیب سلول‌های کبدی در زمان مصرف نیتریت سدیم و دیابت تجربی می‌باشد. این نتیجه با یافته های Ramesh و همکاران در سال ۲۰۰۷ مطابقت دارد(۱۶). اختلال مارکرهای کبدی در افراد مبتلا به دیابت تیپ ۲ بیش‌تر از افراد سالم است(۱۷) که این یافته نیز با نتایج ما همخوانی دارد. استرپتوزوتوسین علاوه بر اثرات مخرب و سمی بر سلول‌های بتای لوزالمعده، بر سایر اندام‌ها مانند کبد اثر تخریبی دارد. هم‌چنین به واسطه استرس اکسیداتیو، آثار مخربی بر کبد می‌گذارد؛ لذا افزایش شاخص‌های آسیب‌های کبدی (ALT، ALP و AST) در گروه‌های دیابتی شده با استرپتوزتوسین قابل توجیه است(۱۸،۱۹). درمطالعه‌ای که درسال ۲۰۰۹ توسط Stokes و همکارانش انجام گرفت، گزارش داده شد که مصرف نیتریت سدیم به صورت محلول در آب آشامیدنی، میزان نیتریت و نیترات در پلاسما، بافت قلب و کبد را افزایش می‌دهد(۲۰). نتایج مطالعه دیگری نشان می‌دهد که تجویز نیتریت سدیم به صورت محلول در آب شرب، به مدت ۶۰ روز در موش‌های صحرایی نر بالغ باعث ایجاد تغییرات محسوسی در بافت کبد می‌شود(۲۱). پروکسی نیتریت ($ONOO^-$) به طور آزادانه از غشا دو لایه فسفولیپیدی عبور می‌کند و با مولکول‌های هدف زیادی از قبیل لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA واکنش می‌دهد که در نهایت منجر به مرگ سلولی از طریق necrosis و یا apaptosis می‌شود(۲۲). مطالعات صورت گرفته در سال ۲۰۱۱ توسط Usunomena که بر روی موش صحرایی تیمار شده با DMA-HCL و نیتریت سدیم بر روی آنزیم‌های کبدی صورت گرفت، نشان داد که در سلول‌های داخلی کبدی (intra hepatic cell) به دلیل پیش ماده‌های n- nitrosamine، نکروز سلول‌ها و آسیب بافتی صورت می‌گیرد(۲۳).

Maneen در سال ۲۰۰۶ در مطالعه خود بر روی موش صحرایی، نشان داد که پروکسی نیتریت بر روی بافت عضلانی صاف سرخرگ‌های مغزی از طریق دپلیمرازسیون f - اکتین تأثیر می‌گذارد. پروکسی نیتریت باعث اتساع عروق می‌شود که این اتساع وابسته به کاهش f - اکتین در ماهیچه صاف عروق و افزایش محتوی - G اکتین می‌باشد(۲۴). هم‌چنین پروکسی نیتریت، α- اکتین در میوسیت‌های قلبی را غیر فعال می‌سازد(۲۵). به طور کلی بر اساس مطالعات انجام شده، پروکسی نیتریت و نیتریک اکساید به وسیله مکانیسم‌های مختلف بر روی سیستم قلبی و عروقی تاثیر می‌گذارد و باعث ایجاد و راه‌اندازی پروسه مرگ سلولی می شود و آسیب‌هایی از قبیل اتصال پلاکت‌ها و منوسیت‌ها، ترومبوسیت و آسیب‌های بافتی را به وجود آورده و باعث اتساع عروق می‌شود که این اتساع وابسته به کاهش f - اکتین در ماهیچه صاف عروق و افزایش محتوی - G اکتین می‌باشد(۲۶).

Krishnamoorty و همکارانش در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که مصرف نیتریت سدیم باعث تغییرات در سطح LPO (Lipid proxidation) و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت می‌شود. سطح PO و فعالیت آنزیم‌های مارکر کبدی AST (Aspartate Aminotransferase) ، اسید فسفاتاز LDL (Lactate dehydrogenase) به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد، در حالی که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت و فعالیت SOD (Superoxide dismutase) در موش صحرایی درمان شده با نیتریت سدیم کاهش می‌یابد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

به‌طور کلی بر اساس مطالعات انجام شده، پروکسی نیتریت و نیتریک اکساید به وسیله مکانیسم های مختلف بر روی بافت کبد تاثیر می گذارد و باعث ایجاد و راه اندازی پروسه ی مرگ سلولی می‌شود و آسیب‌هایی از قبیل اتساع و احتقان سینوزوییدها، همراه با ارتشاح سلول‌های التهابی تک هسته‌ایی و پرولیفراسیون سلولی جدار سینوزوئیدها را به وجود می‌آورد(۲۷) که با نتایج حاصل از مطالعات ما همخوانی دارد.

از زمانی که ثابت شد کاربرد زیاد نیترات و نیتریت در فرآورده گوشتی ایجاد مسمویت می کند، کنترل مقدار آن‌ها اهمیت پیدا کرد. اکسیداسیون هموگلوبین گلوبول‌های قرمز خون با نیتریت و تبدیل آن به هموگلوبین و در نتیجه اکسیداسیون در بدن، عامل ایجاد مسمومیت است. از این رو، در اکثر کشورها حد مجاز برای مصرف ترکیبات شیمیایی در نظر گرفته شده است و این مقدار در محصولات گوشتی حدود ppm ۵۰۰ نیترات و ۲۰۰ نیتریت است(۲۸). بر اساس نتایج حاصل و دیگر مطالعات انجام شده، نیتریت سدیم می‌تواند بر بافت کبد به خصوص در افراد دیابتی اثرات مخرب را القا کند. لذا لزوم جایگزینی نیتریت سدیم در صنعت الزامی می‌باشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از بخش پژوهشی و معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، آقای دکتر محمد حسین مرحمتی زاده، جهت همکاری تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Abd El Tawab M, Ashraf MM. Microscopic Studies Of The Effect Of Some Food Additives On The Kidney Of Albino Rat. The Egyptian Journal of Hospital Medicine 2003; 12: 12-27.
2. Dezfulian C, Raat N, Shiva S, Gladwin MT. Role of the anion nitrite in ischemia-reperfusion cytoprotection and therapeutics. Cardiovasc Res 2007; 75(2): 327-338.
3. Shahidi F. Flavor of Meat, Meat Products and Seafoods. 2nd ed. Blackie Academic and Professional. UK, London: CRC Press; 1998. p. 290-317.
4. Lundberg JO. Cardiovascular prevention by dietary nitrate and nitrite. Am J Physiol Heart Cric Physiol 2009; 296(5): H1221-1223.
5. Alexander J, Benford D, Cockburn A, Cravedi JP, Dogliotti E, et al. *Scientific opinion Nitrite* as undesirable substances in animal feed. European Food Saftly Authority (EFSA). 2009; 1-47.
6. Gonçalves-Rizzi VH, Possomato-Vieira JS, Graça TU, Nascimento RA, Dias-Junior CA. Sodium nitrite attenuates hypertension-in-pregnancy and blunts increases in soluble fms-like tyrosine kinase-1 and in vascular endothelial growth factor. Nitric Oxide 2016; 57: 71-78.
7. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. Nat Rev Drug Discov 2008; 7(2): 156-167.
8. Chan PC, Bristol DW, Bucher JR, Chapin RE, Hailey JR, Haseman JK. Toxilicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite in F344/N B6C3F(1) mice. National Toxicology Program Tech Rep Ser 2002; (504): 1-357.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global preva¬lence of diabetes: estimates for the year 2000 and pro jections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5): 1047-1053.
10. Fuccio L, Mussetto A, Laterza L, Eusebi LH, Bazzoli F. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. World J

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

Gastrointest Endosc 2013; 5(1): 6-13.

11. .Tsai S, Shameli A, Santamaria P. CD8+ T cells in type 1 diabetes. Adv Immunol 2008; 100: 79-124.
12. Ghorbani Ranjbary A, Bahadori R, Moridi R. The Study of Milk Containing Lactobacillus Acidophilus on Histological and Serum Markers of Liver Tissue Injury in Streptozotoc-3. J Babol Univ Med Sci 2015; 17(6): 19-25.
13. Eddouks M, Maghrani M, Michel JB. Hypoglycaemic effect of Triticum repens P. Beauv. In normal and diabetic rats. J Ethnopharmacol 2005; 102(2): 228-232.
14. Kind PR, King EJ. Estimation of plasma phosphates by determination of hydrolyzed phenol with antipyrin. J Clin Pathol 1954; 7(4): 322-326.
15. Reitman S, Frankel S. A Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. Am J Clin Pathol 1957; 28(1): 56-63.
16. Remmesh B, Viswanathan P, Pugalendi KV. Protective effect of Umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. Eur J Pharmacol 2007; 566(1-3): 231-239.
17. Harris EH. Elevated Liver Function Tests Type 2 Diabetes. Clinical Diabetes 2005; 23(3): 115-119.
18. Kume E, Fujimura H, Matsuki N, Ito M, Aruga C, Toriumi W. Hepatic changes in the acute phase of streptozotocin induced diabetes in mice. Exp Toxic Pathol 2004; 55(6): 467-480.
19. Oyedemi SO, Bradly G, Afolayan AJ. Benefcial effect of aqueous stem bark extract of strychnos henningsii Gilg in Streptozotocin – nicotinamid induced type 1 diabetic Wistar rats. Int J Pharm 2011; 7(7): 773-781.
20. Stokes KY, Dugas TR, Tang Y, Garg H, Garg H, Guidry E, et al. Dietary nitrite prevents hypercholesterolemic microvascular inflammation and reverses endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296: H1281–H1288.
21. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. Am J Physiol 1996; 271(5 pt 1): C1424-C1437.
22. Li J, Li W, Su J, Liu W, Altura BT, Altura BM. Peroxynitrite induces apoptosis in rat aortic smooth muscle cells: possible relation to vascular diseases. Exp Biol Med (Maywood) 2004; 229(3): 264-269.
23. Usunomena U, Sunday JJ, Spencer N, Esosa US, Kingsley O, Emmanuel MN. Toxicity Evaluation of the Liver and in vitro Metabolism in Wistar Rat on Exposure to N-Nitrosamine Precursors. British Journal of Pharmacology and Toxicology 2011; 2(3): 138-142.
24. Maneen MJ, Hannah R, Vitullo L, DeLance N, Cipolla MJ. Peroxynitrite diminishes myogenic activity and is associated with decreased vascular smooth muscle F-actin in rat posterior cerebral arteries. Stroke 2006; 37(3): 894-899.
25. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric Oxide and peroxynitrite in Health and Disease. Physiol Rev 2007; 87(1): 315-424.
26. Juibar F, Tavakoli kazerooni A, Ghorbani ranjbary A. Histopathological effects of sodium nitrite on the spleen of male and female rats. Iran South Med J 2015; 17(6): 1160-1167.
27. Krishnamoorthy P, Sangeetha M. Hepatoprotective effect of vitamin C on sodium nitrite-induced lipid peroxidation in albino rats.Indian J Biochem Bio (IJBB) 2008; 45(3): 0301-1208.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

28. Joibar F, Khatamsaz S, Ghorbani Ranjbry A. Investigating Sodium Nitrite Effect on Blood Nitric Oxide and Histopathologic Changes on Pulmonary Artery in Adult Male Rats. Journal of Shaid Sadoughi of Medical Sciences and Health Services (JSSU) 2013; 21(5): 609-618.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]