



## ۱- مقدمه

ریوی، آریتمی و مرگ می شود (۸). مطالعه توسط stohs & Bogchi نشان داده که لیندن باعث تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر می‌شود که تولید اکسیژن واکنشگر به وسیله تولید نور حاصل از اکسیداسیون و احیای سیتوکروم C مشخص می‌شود (۹).

مطالعات نشان داده که لیندن به دلیل وقفه آنزیم های ریوی باعث کاهش کلیرنس ریوی مواد می‌شود و این یک اثر غیر مستقیم لیندن روی سلولهای ریوی می‌باشد (۱۰). همچنین لیندن موجب افزایش پاسخ و تولید نوتروفیل ها و وقفه فعالیت فسفولیپیداز C و کاهش فعالیت فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ کیناز می‌شود (۱۱).

مطالعه توسط Hobson و همکارانش نشان داده که آنیون سوپراکسید تولید شده از تجویز لیندن، می‌تواند با عمل دیسموتاسیون (Dismutation) به پراکسید هیدروژن  $H_2O_2$  تبدیل شود که پراکسید هیدروژن موجب آسیب مژه‌ها می‌گردد (۱۲). همچنین رادیکال سوپراکسیداز می‌تواند با آنزیم های سیتوکروم  $P_{450}$  واکنش داده و باعث کاهش فعالیت سوپراکسیداز دیسموتاز و کاتالاز می‌گردد (۱۳). تجویز لیندن باعث کاهش سطح گلیکوزن و افزایش سطح پیروات و لاکتات کبدی و فعالیت نیتروردکتاز و آزوردکتاز در روده کوچک می‌شود (۱۴). لیندن روی ریه اثر می‌گذارد و موجب ادم، احتقان ریوی، افزایش سرعت تنفس، تاثیر روی مرکز تنفسی در مغز و تخریب ساختمان ریه می‌شود (۱۵).

ان- استیل سیستین (NAC) جزء داروهای موکولیتیک است و باعث کاهش ویسکوزیته خلط از طریق دپلمریزه کردن موکوپلی ساکاریدها عمل می‌کند. NAC به صورت استنشاقی به عنوان یک درمان کمکی در ناراحتی های تنفسی که با افزایش خلط همراه هستند و در تراشه کتومی و در بیماری سیستیک فیبروزیس بکار می‌رود (۱۶).

NAC با بعضی از آنتی بیوتیکهایی مثل آمفوتریسین، پنی سیلین سدیم، اریترومایسین و بعضی از تتراسایکلین ها تداخل ایجاد نموده و ممکن است این آنتی بیوتیکها غیر فعال شوند (۱۷). تجویز داخل وریدی این ماده در درمان مسمومیت با استامینوفن به کار می‌رود. وقتی که استامینوفن با دوز بالا تجویز شود یک متابولیتی به نام ان- استیل پارا بنزوکینون (NAPQI) ایجاد می‌شود که بطور طبیعی می‌تواند با گلوتاتیون باند شود. وقتی که مقدار NAPQI زیاد باشد، مقداری از آن به صورت غیر باند شده باقی می‌ماند و با آنزیم های اصلی کبد واکنش می‌دهد و منجر به آسیب کبدی و حتی مرگ

دستگاه تنفس از لحاظ آناتومیکی به دو قسمت فوقانی و تحتانی تقسیم می‌شود که به وسیله حلق از هم جدا میشوند (۱). تراشه یا نای لوله ای است با جداره نازک و طول تقریبی ۱۰ سانتی متر که از قاعده حنجره تا ناحیه ای که به دو برونش اصلی تقسیم می‌شود ادامه می‌یابد. نای با مخاط مفروش شده و ۲۰-۱۶ حلقه نعلی شکل از جنس غضروف هیالین که در زیر مخاط وجود دارد، مجرای نای را باز نگه می‌دارد. در ریه خانه‌های ششی وجود دارند که به صورت برآمدگی‌های کیسه مانندی مسئول ساختمان اسفنجی شش‌ها هستند و در این خانه‌های ششی است که مبادله اکسیژن هوا و خون انجام می‌شود. دیواره خانه‌های ششی از پنج نوع سلول اصلی تشکیل شده که شامل سلول‌های اندوتلیال مویرگ، سلولهای اپی تلیال نوع I (سنگفرشی)، سلولهای نوع II (دیواره‌ای یا حبابچه‌ای بزرگ)، سلولهای بافت بینابینی شامل فیبروبلاستها، ماستوسیتها و ماکروفاژهای حبابچه‌ای می‌باشد (۲). ریه‌ها علاوه بر اعمالشان در تبادلات گازی دارای تعداد اعمال متابولیک هستند. ریه‌ها سورفکتانت را برای استفاده موضعی تولید می‌کنند و می‌توانند پروستاگلاندین‌ها را از گردش خون گرفته و یا آنها را سنتز کرده و به داخل خون آزاد کنند (۳).

لیندن یا هگراکلروسیکلوهگزان جزء سموم عصبی است و اثرات سمی آن رابطه مستقیم با حلالیت آن در چربی بافتها دارد (۴). تاثیر لیندن از طریق دستگاه تنفسی بیشتر از DDT است ولی از طریق تماسی کمتر از آن می‌باشد. لیندن دارای ایزومرهای آلفا، بتا، گاما، دلتا، اپسیلون، اتا، تتا می‌باشد (۵) که فقط ایزومر گاما دارای خواص حشره‌کشی است (۶). ترکیبات کلره به دلیل قابلیت حل در چربی، در اورگانهایی که دارای چربی هستند از قبیل غدد فوق کلیوی، بیضه‌ها، تیروئید و همچنین به مقدار نسبتاً زیادی در کبد و یا در بافت چربی تجمع می‌گردند. لیندن در حرارت عادی به سرعت تصعید می‌گردد و به همین جهت از راه دستگاه تنفس نیز اثر سمی قابل ملاحظه‌ای دارد. LD50 آن ۸۸ تا ۱۲۰ mg/kg است (۴). به همین دلیل سعی شده که اثر آن روی سیستم تنفسی مورد بررسی قرار گیرد. از لیندن به عنوان یک حشره‌کش تدخینی (fumigant) هم استفاده می‌شود.

از علائم مسمومیت با لیندن، افزایش فشار خون، کاهش سرعت ضربان قلب (۵)، همچنین گیجی، اغما، انقباض عضلات، لرزش و آنمی آپلاستیک (۷) و در مسمومیت شدید باعث تحریک سیستم عصبی مرکزی CNS، تشنج، کلاپس عروق، نارسایی کلیوی، اسیدوز متابولیک و

به منظور بررسی آسیب سلولهای اپی تلیال تراشه و ریه موش صحرایی ناشی از لیندن، ابتدا پودر لیندن را در اتیل استات به صورت محلول درآورده و محلول به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق گردید. اتیل استات نسبت به سایر حلالها اثرات نامطلوب کمتری دارد (۲۹). برای تهیه محلول NAC از سرم فیزیولوژی استفاده شد.

### ۲-۳-۲: حیوانات آزمایشگاهی

جهت آزمایش از موش های صحرایی نر با وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم استفاده شده که در ابتدا غلظت های مختلفی از محلول لیندن تهیه شد و با توجه به LD50 آن، غلظت ۴۰ mg/kg تزریق شد و مقدار حجم تزریق شده به هر موش صحرایی در حدود ۰/۲ میلی لیتر می باشد. بعد حیوانات را به سه گروه چهارتایی تقسیم شدند که شامل گروه کنترل (دریافت کننده اتیل استات)، گروه دریافت کننده ۴۰ mg/kg لیندن و گروه دریافت کننده ۲۵۰ mg/kg NAC و بعد از نیم ساعت ۴۰ mg/kg لیندن، تقسیم شدند. تزریق به صورت تک دوز بوده و بعد از ۲۴ ساعت حیوانات را با اتر بیهوش نموده و تراشه و ریه آنها را در فرمالین ۱۰٪ فیکس گردید. بعد از ۲۴ ساعت از هر تراشه و ریه ۱۰ مقطع میکروسکوپی تهیه و با رنگ آمیزی آلشن بلو و پرئودیک اسید شیف، رنگ آمیزی شده اند.

### ۲-۳-۳: رنگ آمیزی

برای مشاهده مقطع بافتی، با میکروسکوپ نوری از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین و برای مطالعه تغییرات ایجاد شده در سلول های ترشحی گلیکوپروتئین اپی تلیال تراشه از رنگ آمیزی های اختصاصی آلشن بلو (AB) و پرئودیک اسید شیف (PAS) استفاده شده است. رنگ آمیزی آلشن بلو برای موادی نظیر موکوپلی ساکاریدها به خصوص اسید موکوپلی ساکارید و گلیکوز آمینوگلیکان ها به کار می رود (۳۰). رنگ آمیزی با پرئودیک اسید شیف بر مبنای تبدیل عامل الکلی به آلدهیدی بوده و در اثر معرف شیف، رنگ بنفش را می پذیرد (۳۱).

### ۲-۳-۴: روش هیستوپاتولوژی و سیتوشیمیایی جهت بررسی آسیب سلولهای ریه و سلولهای اپی تلیال تراشه

به منظور مطالعه میزان آسیب ناشی از ترکیب لیندن از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین استفاده شده و آسیب سلولی بررسی گردید. آسیب سلولی به صورت تورم سلولی، تورم هسته، از دست دادن قدرت رنگ پذیری سیتوپلاسم سلولی، میزان واکوئل، از دست دادن مژه ها و تغییر شکل بافت مخاطی تراشه از مطبق کاذب مژه دار به شکل های دیگر مورد بررسی قرار گرفته است. جهت بررسی

می گردد (۱۸). NAC در درمان مسمومیت با متیل جیوه مفید است (۱۹). این ماده می تواند با پالادیوم باند شود و باعث می شود که پالادیوم محلول گردد و این مسئله موجب برداشت پالادیوم از مواد و بافت های که با پالادیوم آلوده شدند می شود (۲۰). مطالعات دیگر نشان داده که در افراد دیابتی دریافت کننده NAC، با وجود پایین بودن غلظت استامینوفن، واکنش های شبه آنافیلاکتیک مشاهده شد (۲۱، ۲۲). NAC باعث کاهش علائم اسکیزوفرنی (۲۳) و دپرسیو مانیا (۲۴) می شود. این ماده و آنتی اکسیدان های دیگر دارای اثرات مطلوبی روی سلول های بتای پانکراس در افراد دیابتی می باشند. مقدار کافی از آنتی اکسیدان ها می توانند باعث محافظت و یا به تأخیر انداختن نارسایی ها در سلول های بتا در افراد دیابتی شود (۲۵). مطالعات بوسیله Breitkreutz و همکارانش نشان دادند که NAC باعث افزایش عملکرد سیستم ایمنی و مقدار آلبومین پلاسما در افرادی با نقص ایمنی اکتسابی می شود و همچنین باعث کاهش مرگ و میر افراد آنفلونزایی شده است (۲۶-۲۷). نکته قابل توجه این است که آنفوزیون زیر جلدی NAC به رتها نتوانست از آسیب ریوی ناشی از بلومایسین جلوگیری کند (۲۸).

### ۲- مواد و روش ها

#### ۲-۱: مواد اولیه به کار رفته

اتانول (تهیه شده از شرکت پارسان، ایران)، لیندن تکنیکال (بهورزان، ایران)، موش صحرایی ماده با وزن ۱۸۰-۲۲۰ g (سرم سازی رازی، ایران). اتانول مطلق، اسیداستیک گلاسیال، پتاسیم آلوم، فوشین بازی، کربنات لیتیم، گلیسیرین، متابی سولفیت سدیم، پارافین، زغال فعال، اسیدکلریدریک یک نرمال، ائوزین، پرئودیک اسید، هماتوکسیلین کریستال، اتیل استات، اتر، فرمالین ۱۰ درصد، گزیلول، اکسیدمرکوریک، ان-استیل سیستین و کلریدفریک (همگی از شرکت مرک، آلمان)، آلش بلو ۸ جی ایکس (سگیم-آلدریج، آمریکا).

#### ۲-۲: وسایل مورد استفاده

هیتر، قیچی جراحی، ترازوی دیجیتالی (با دقت ۰/۰۱ g)، سارتایوس، آلمان، قالب آلومینیومی برای تهیه بلوک پارافین، انکوباتور، لام و لامل، کرومومتر، ظروف شیشه ای جهت فیکس نمودن بافت، میکروسکوپ نوری (ZEISS، آلمان)، دامسنج و pH متر (نیک افزار، ایران).

#### ۲-۳: روش کار

#### ۲-۳-۱: تهیه محلول لیندن و NAC

می باشند و این آسیب به صورت افزایش ضخامت دیواره آلوتولی، تورم سلولهای پنوموسیت نوع II، کاهش قدرت رنگ پذیری سلولها و ایجاد واکنش نشان داده‌اند. در تراشه آسیب در سلولهای مژه دار و غیر مژه دار و همچنین کاهش قدرت رنگ پذیری سلول، کاهش تعداد مژه ها و تغییر بافت مخاطی تراشه از فرم استوانه ای مطبق کاذب مژه دار به فرم استوانه ای ساده قابل مشاهده بود (شکل ۲ و ۵). نتایج آماری هیستوپاتولوژی در تراشه نشان دهنده تفاوت در تعداد سلولهای آسیب دیده که شامل سلولهای مژه دار و غیر مژه دار در نواحی مختلف تراشه می‌باشد. در تراشه سلولهای حاوی مواد مترشحه گلیکوپروتئین بر اساس خاصیت اسیدی یا خنثی بودن مواد داخلی، رنگ مخصوصی را به خود می‌گیرند.

در گروه هایی که به مقدار  $40 \text{ mg/kg}$  لیندن دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه دریافت کننده اتیل‌استات (حلال لیندن) افزایش قابل ملاحظه‌ای در تعداد انواع سلول های ترشحي گلیکوپروتئین (به جزء سلولهای  $AB^+$ ) مشاهده شد.

افزایش تعداد سلول ها از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد (نمودارهای ۱، ۲، ۳ و ۴). در گروه دریافت کننده NAC و لیندن، کاهش قدرت رنگ پذیری سلول، افزایش ضخامت دیواره آلوتولی، مقدار خونریزی و تورم سلول های پنوموسیت نوع II در ریه کمتر شده است. بافت ریه تقریباً به صورت دست نخورده قابل مشاهده بود. در این گروه، بافت مخاطی تراشه به فرم استوانه ای مطبق کاذب مژه دار بوده و قدرت رنگ پذیری سلول ها مناسب و مقدار آسیب کم بوده است و همچنین آسیب قابل ملاحظه ای دیده نشد (شکل ۳ و ۶). با تجویز NAC قبل از تزریق لیندن، کاهش قابل ملاحظه‌ای در تعداد انواع سلول های ترشحي گلیکوپروتئین در مقایسه با گروهی که فقط لیندن دریافت کرده اند، مشاهده شد که این کاهش معنی دار می باشد (نمودارهای ۱، ۲، ۳ و ۴).

هیستوپاتولوژی برای هر حیوان ۶ مقطع مورد مطالعه قرار گرفت. جهت بررسی تغییرات در تعداد و نوع سلولهای ترشح کننده گلیکوپروتئین از رنگ آمیزی AB و رنگ آمیزی PAS استفاده گردید. جهت شمارش، تعداد انواع سلول های گلیکوپروتئین ۱۶ مقطع میکروسکوپی شمارش گردیده است. بر اساس نوع رنگ پذیری سلول ها را به ۴ گروه تقسیم شده‌اند:

سلول های  $AB^+$ ، سلولهای حاوی مواد ترشحي اسید قوی بوده و رنگ آبی کم رنگ به خود می‌گیرند.

سلول های  $AB^{++}$ ، سلولهای حاوی مواد ترشحي اسیدی ضعیف بوده و رنگ آبی تیره به خود می‌گیرند.

سلول های  $PAS^+$ ، سلولهای حاوی مواد ترشحي خنثی با تراکم کم بوده و رنگ صورتی به خود می‌گیرند.

سلول های  $PAS^{++}$ ، سلولهای حاوی مواد ترشحي خنثی با تراکم زیاد بوده و رنگ آنها صورتی پر رنگ تا قرمز می‌باشد.

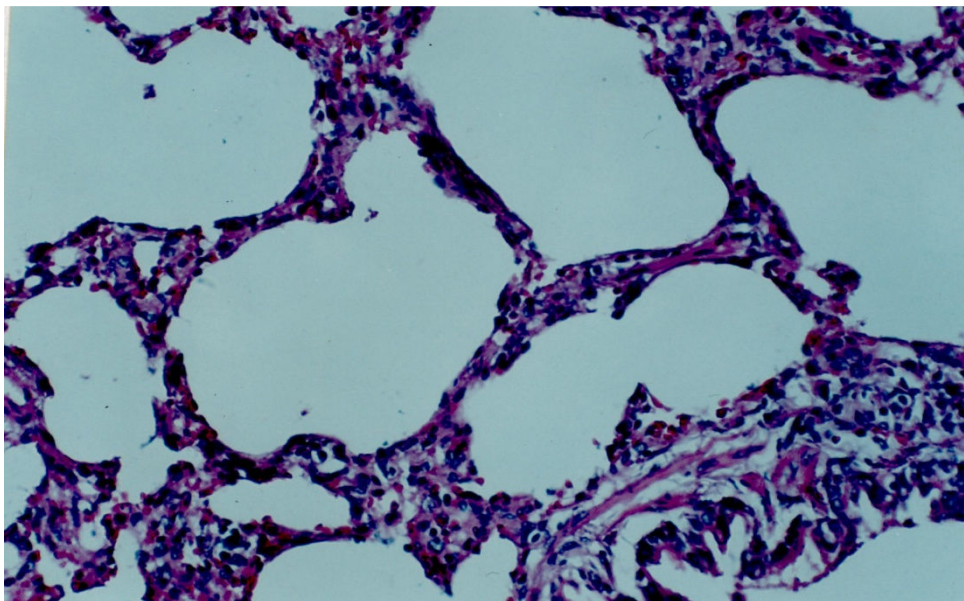
### ۵-۳-۲: روش های آماری

با توجه به اینکه تعداد سلولهای شمارش شده از مقاطع بافتی زیاد بوده است. لذا می‌توان از تئوری توزیع نرمال استفاده کرد. به دلیل اینکه تعداد حیوانات هر گروه کمتر از ۳۰ می باشند و نمونه دارای توزیع نرمال است، با در نظر گرفتن  $P < 0/05$  از آزمون t-test استفاده شده است. در این روش بین گروهی که لیندن دریافت کرده اند و گروهی که لیندن و NAC دریافت نموده اند، مقایسه ای صورت گرفت (۳۲، ۳۳).

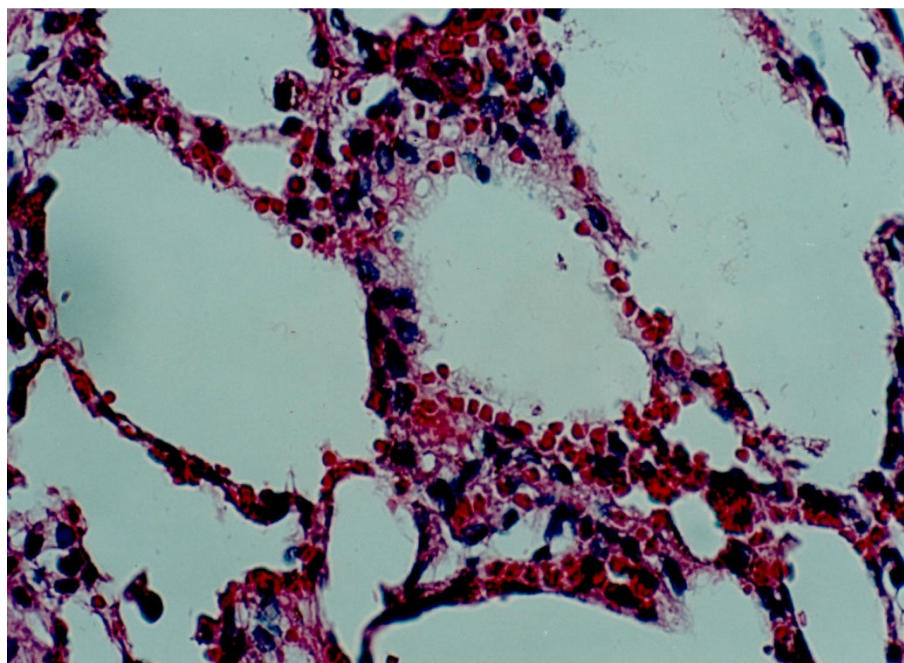
### ۳- نتایج

نتایج هیستوپاتولوژی اثر لیندن روی بافت ریه و سلولهای اپی تلیال تراشه موش صحرائی

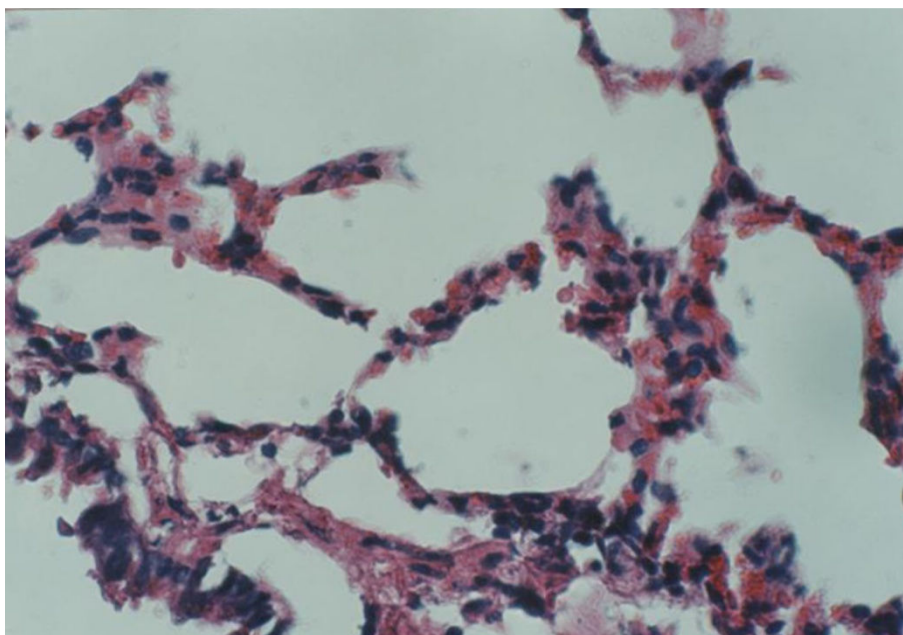
شرایط نگهداری و تغذیه که برای گروه کنترل منظور شده، مشابه شرایط گروههای دیگر است. در حیوانات گروه کنترل، آسیب سلولی مشاهده نگردید (شکل ۱ و ۴). در گروه دریافت کننده لیندن، بافت ریه و تراشه دارای آسیب سلولی



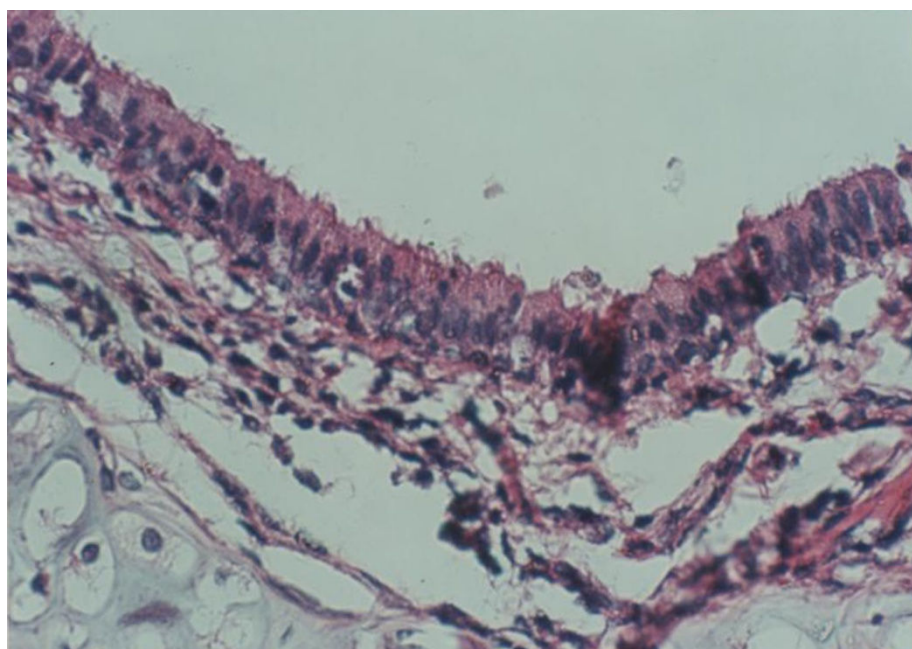
شکل ۱. نمای ریزبینی سلولهای ریه گروه کنترل دریافت کننده اتیل استات که ضخامت دیواره آلوئولی و اندازه هسته طبیعی می باشند.  
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین انوزین - درشت نمایی ۴۰X)



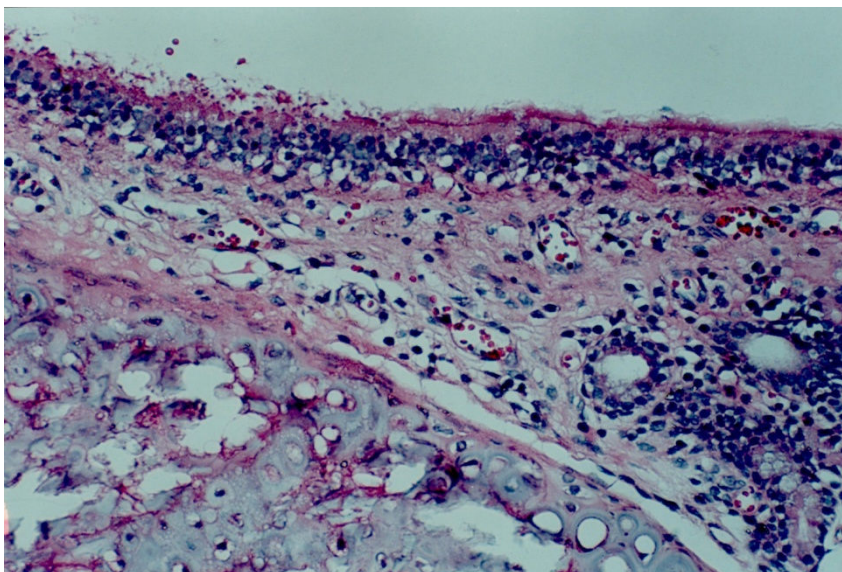
شکل ۲. نمای ریزبینی سلولهای ریه گروه دریافت کننده ۴۰ mg/kg لیندن، که تخریب سلولها و وجود خونریزی شدید در آلوئولها مشاهده می شود.  
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین انوزین - درشت نمایی ۴۰X)



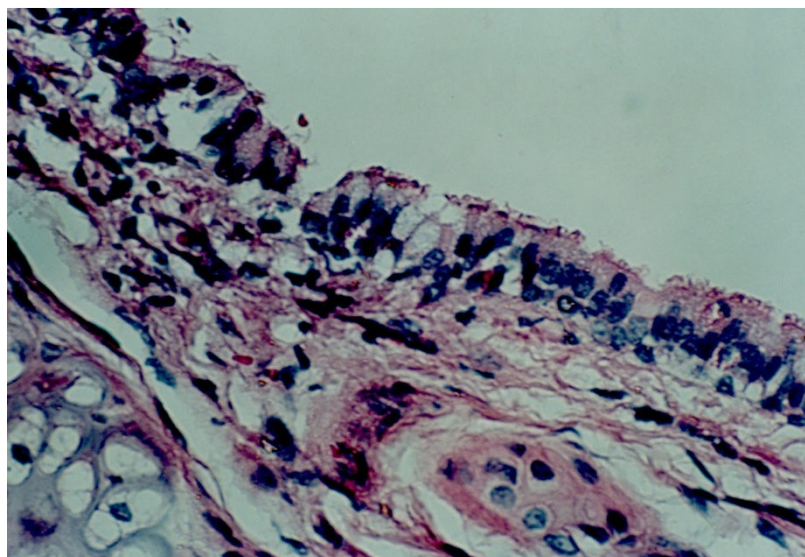
شکل ۳. نمای ریزبینی سلولهای ریه گروه دریافت کننده ۲۵۰ mg/kg از NAC و بعد از نیم ساعت ۴۰ mg/kg لیندن، به کم شدن مقدار خونریزی و کاهش تورم سلولی در مقایسه با تصویر شماره ۲ توجه شود  
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین - درشت نمایی ۴۰X)



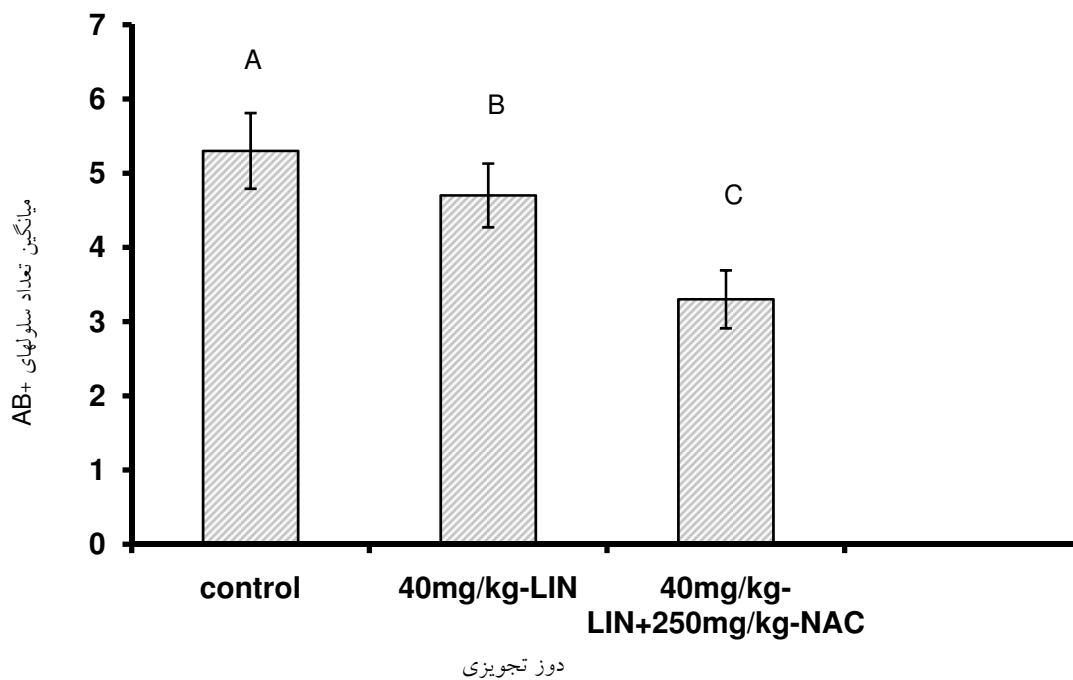
شکل ۴- نمای ریزبینی سلولهای تراشه گروه کنترل دریافت کننده اتیل استات که ضخامت دیواره آلئولولی و اندازه هسته طبیعی می باشند. به بافت مطبق کاذب مزه دار و تعداد سلولها توجه شود. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین - درشت نمایی ۴۰X)



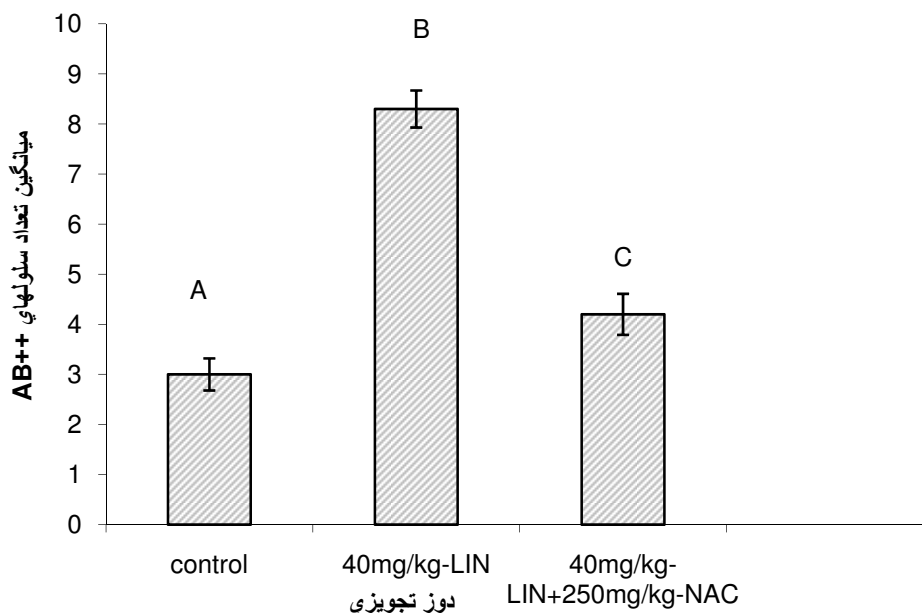
شکل ۵- نمای ریزیبینی سلولهای تراشه گروه دریافت کننده ۴۰ mg/kg لیندن، که تخریب سلولها و وجود خونریزی شدید در آلئولها مشاهده می شود. به کاهش تعداد مژه ها و کوتاه شدن اندازه سلولی توجه شود.  
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین - درشت نمایی ۴۰X)



شکل ۶. نمای ریزیبینی سلولهای تراشه گروه دریافت کننده ۲۵۰ mg/kg از NAC و بعد از نیم ساعت ۴۰ mg/kg لیندن، به فرم بافت مخاطی تراشه و مژه ها در مقایسه با تصویر شماره ۵ توجه شود.  
(رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین - درشت نمایی ۴۰X)

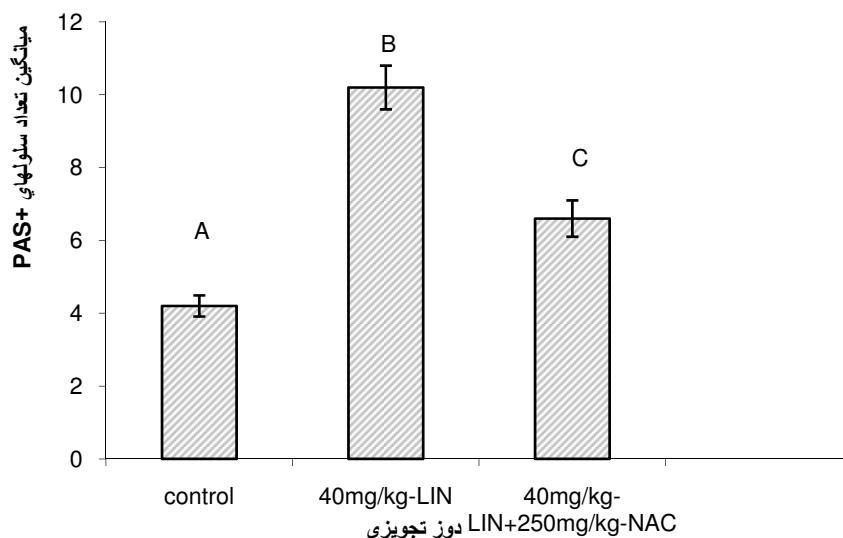


نمودار ۱. اثر لیندن و ان-استیل سیستین بر روی سلولهای ترشچی گلیکوپروتئین اسیدی AB<sup>+</sup> در تراشه موش صحرائی با توجه به اینکه مقدار t برابر ۶/۲۳ شد، اختلاف نمودار ۱. اثر لیندن و ان-استیل سیستین بر روی سلولهای ترشچی گلیکوپروتئین اسیدی AB<sup>+</sup> در تراشه موش صحرائی با توجه به اینکه مقدار t برابر ۶/۲۳ شد، اختلاف معنی داری بین نمودارهای B و C وجود دارد. بین نمودارهای A و B اختلاف معنی دار نیست.

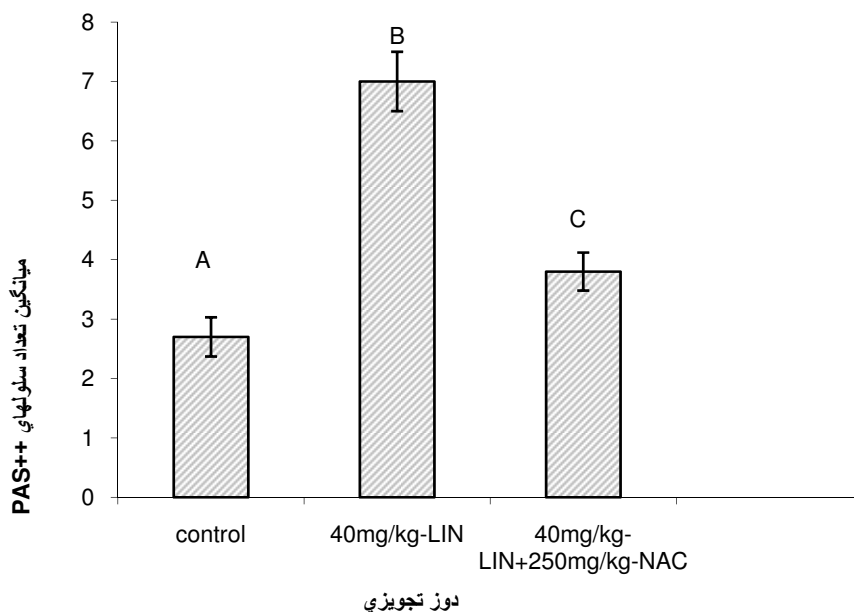


نمودار ۲. اثر لیندن و ان-استیل سیستین بر روی سلولهای ترشچی گلیکوپروتئین اسیدی AB<sup>++</sup> در تراشه موش صحرائی با توجه به اینکه مقدار t برابر ۱۴/۶۰ شد، اختلاف معنی داری بین نمودارهای B و C وجود دارد. بین نمودارهای A و B اختلاف معنی دار هست.





نمودار ۳. اثر لیندن و آن-استیل سیستین بر روی سلولهای ترشحی گلیکوپروتئین خنثی PAS+ در تراشه موش صحرائی با توجه به اینکه مقدار t برابر ۱۲/۶۶ شد، اختلاف معنی داری بین نمودارهای B و C وجود دارد. بین نمودارهای A و B اختلاف معنی دار هست.



نمودار ۴. اثر لیندن و آن-استیل سیستین بر روی سلولهای ترشحی گلیکوپروتئین خنثی PAS++ در تراشه موش صحرائی با توجه به اینکه مقدار t برابر ۱۱/۱۱ شد، اختلاف معنی داری بین نمودارهای B و C وجود دارد. بین نمودارهای A و B اختلاف معنی دار هست.

#### ۴- بحث

بدون آب) و هموگلوبینی نوزادان (توسط نیترات موجود در آب) می‌باشد. انواعی از سرطان‌ها به ویژه سرطان مربوط به سلول‌های خون‌ساز و همچنین اختلالات ایمنولوژیکی (۳۴) و تغییرات شدید در اپی‌تلیوم مخاط

اثرات نامطلوب آفت‌کش‌ها بر روی ارگانهای مختلف بسیار متفاوت است. آثار نامطلوب این ترکیبات شامل اختلالات عصبی (توسط ترکیبات ارگانوکلره)، اختلال سیستم تنفسی (توسط پاراکوات)، سوختگی‌های شیمیایی (توسط آمونیاک

Junqueira و همکارانش نشان دادند که وقتی لیندن با دوز  $60 \text{ mg/kg}$  به صورت خوراکی به موشهای صحرایی تجویز شد، محتوی سیتوکروم P<sub>450</sub> کبدی و بعد از ۲۴ ساعت تولید رادیکال سوپراکسید افزایش یافت (۳۹). آنیون سوپراکسید به عنوان رابط اثرات میتوژنیک تومورزهای مختلف از جمله لیندن در یافته‌های کبدی است (۴۰).

Hobson و همکارانش نشان دادند که آنیون سوپراکسید تولید شده از تجویز لیندن، می‌تواند با عمل دیسموتاسیون (Dismutation) به پراکسید هیدروژن  $\text{H}_2\text{O}_2$  تبدیل شود که پراکسید هیدروژن تولید شده، موجب آسیب سلولها می‌گردد (۱۲). همچنین آنیون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن تولید شده می‌توانند با همدیگر ترکیب شوند و یون هیدروکسیل و رادیکال هیدروکسیل تولید نمایند (۴۱). رادیکال هیدروکسیل می‌تواند با بازهای پورین و پیریمیدین DNA واکنش دهد و رادیکال‌هایی تولید نماید که موجب آسیب سلولی شوند. این رادیکال توانایی جدا نمودن اتم هیدروژن را از ملکول‌های بیولوژیکی مثل تیولها را دارا می‌باشد. رادیکال  $\text{RS}\cdot$  می‌تواند رادیکال‌های اکی سولفور مثل  $\text{RSO}_2\cdot$  و  $\text{RSO}\cdot$  تولید نماید که تعدادی از آنها موجب آسیب ملکولهای بیولوژیک می‌شوند (۴۲).

لیندن باعث ایجاد رادیکالهای آزاد مثل لیبید پر اکسیداسیون در تمام بافت‌ها می‌شود که مقدار این رادیکال‌ها با زمان تماس با لیندن متناسب است (۴۳). NAC با افزایش سنتز گلوپروتئین به عنوان محافظ در برابر رادیکال‌های آزاد که باعث آسیب سلول‌های مجاری هوایی می‌شوند عمل می‌کند و گلوپروتئین به طریقه کوئزواکسیون باعث غیر فعال شدن رادیکال‌های آزاد و متابولیت‌های سمی می‌شود (۱۶).

مطالعات بوسیله Berend نشان داده که NAC دارای خواص آنتی‌اکسیدان است و می‌تواند از آسیب ریوی ناشی از داروی بلومایسین جلوگیری کند. در رت‌های دریافت‌کننده بلومایسین، NAC به صورت داخل تراشه ای باعث گردید که تغییرات پاتولوژی ریه‌ها را به حداقل برساند (۴۴).

NAC هم به عنوان پیشگیری‌کننده و هم درمان‌کننده استفاده می‌شود و باعث افزایش گلوپروتئین، نیترات و نیتريت می‌شود و همچنین می‌تواند استرس‌های اکسیداتیو ناشی از بیماری‌ها و مواد مضر را کاهش دهد و در نتیجه باعث کاهش مرگ و میر شود. اثرات محافظت‌کنندگی NAC در سلول‌ها با این حقیقت منطبق است که NAC باعث وقفه استرس‌های القاکننده مرگ و میر در سلول‌ها می‌شود (۴۵).

دستگاه گوارش، هیپرتروفی و ریزش سلول‌های مخاطی (desquamation) (۳۵) و همچنین اختلالات ژنتیکی در سلولهای مخاطی بینی و معده پس از مسمومیت انسان با انواع آفت‌کش‌ها دیده شده است (۳۶).

در این تحقیق اثرات لیندن روی سلول‌های اپی‌تلیال تراشه و ریه و همچنین نقش حفاظتی NAC از اثرات نامطلوب لیندن در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که ایجاد آسیب روی سلول‌های اپی‌تلیال تراشه شامل سلول‌های مژه‌دار و غیر مژه‌دار و همچنین سلول‌های ریوی می‌باشد (شکل‌های ۵ و ۲).

لیندن از جمله ترکیباتی است که توسط آنزیمهای سیتوکروم P<sub>450</sub> متابولیزه می‌شود (که در سلولهای مژه‌دار وجود دارند)، آسیب ایجاد شده در سلولهای غیر مژه‌دار اپی‌تلیال تراشه ممکن است نشان دهنده این باشد که سلولهای غیر مژه‌دار توانایی متابولیزه نمودن لیندن را داشته و توانسته‌اند متابولیت‌های سمی تولید نمایند و این متابولیت‌ها موجب آسیب سلول‌های غیر مژه‌دار و سلول‌های ریوی می‌گردند و یا آنزیم‌های میکروزومال کبدی با متابولیزه نمودن لیندن، متابولیت‌های سمی تولید نموده و این متابولیت‌ها از طریق جریان خون به سلولهای غیر مژه‌دار تراشه رسیده و موجب آسیب سلولهای غیر مژه‌دار می‌گردند (۳۷).

با توجه به اینکه کبد نقش قابل توجهی در متابولیسم لیندن دارد و این ماده موجب کاهش گلوپروتئین کبدی و افزایش خروج لاکتات دهیدروژناز سلول‌های کبدی می‌شود (۳۸)، بنابراین لیندن توسط آنزیمهای میکروزومال کبدی متابولیزه شده و به متابولیت‌های سمی تبدیل شده و این متابولیت‌ها از طریق جریان خون به سلول‌های غیر مژه‌دار تراشه و سلول‌های ریه رسیده و موجب آسیب سلول‌ها می‌گردند.

محققین گزارش داده‌اند که بین سلول‌های اپی‌تلیال تراشه خوکیچه‌های هندی اتصالات شکافی (Gap junction) وجود داشته و مواد سمی می‌توانند توسط این اتصالات از سلولهای غیر مژه‌دار به سلولهای مژه‌دار منتقل شوند (۳۷).

Stohs و Bagchi نشان دادند که انکوباسیون میتوکندری و میکروزوم سلول‌های کبدی برای مدت ۳۰ دقیقه در حضور لیندن باعث تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر و رادیکال‌های متعددی شده و یک واکنش زنجیری به وجود می‌آورند. در اثر انکوباسیون میتوکندری سلولهای کبدی به همراه لیندن افزایشی در احیای سیتوکروم C به میزان ۷/۵ برابر دیده می‌شود (۹).

کمی در مورد اثر آن روی بافت ریه و تراشه انجام شده است، مکانیسم های احتمالی آسیب سلول های پنوموسیت نوع II، ناشی از متابولیزه نمودن لیندن و ایجاد متابولیت های سمی می باشد.

آنزیمهای میکروزومال کبدی با متابولیزه نمودن لیندن متابولیت های سمی تولید نموده و این متابولیتها از طریق جریان خون به سلولهای پنوموسیت نوع II رسیده و موجب آسیب این سلولها می گردند. با تزریق NAC، آسیب قابل ملاحظه ای در سلولهای اپی تلیال تراشه و ریه مشاهده نشده است. پس کاهش تعداد سلولهای تراشه ترشح کننده گلیکوپروتئین ها نمی تواند ناشی از وقفه سنتز گلیکوپروتئین ها باشد.

بنابراین مکانیسم احتمالی کاهش تعداد سلولها، ناشی از تحریک سلول در جهت رهاسازی مواد گلیکوپروتئین باشد. در دسترس بودن گلوکاتیون احیاء (GSH) و سیستین داخل سلولی قبل از دریافت لیندن موجب محافظت سلول در برابر آثار نامطلوب ناشی از لیندن می گردد.

مطالعه بوسیله Patterson و همکارانش نشان داد که ترکیبات سولفیدریل و بویژه NAC که پیشتازسنتز گلوکاتیون سلولی است می توانند ریه ها را از ترکیبات سمی محافظت نماید (۴۶). تجویز NAC هم باعث افزایش مقدار گلوکاتیون و هم باعث ایجاد یک نقش محافظتی در مخاط روده شده و روده را از اثرات ناگوار محافظت می کند (۴۷).

## ۵- نتیجه گیری

نتایج حاصل از این بررسی نشان دهنده توانایی لیندن در ایجاد آسیب در بافت ریه و تراشه می باشد. علاوه بر این مطالعات دیگر نشان داده که لیندن موجب کاهش سلولهای فاگوسیت کننده موجود در ریه می شود (۴۱).

در سلولهای پنوموسیت نوع II، سیستم های منواکسیژناز وابسته به سیتوکروم P<sub>450</sub> وجود دارد و این سیستم ها می توانند لیندن را متابولیزه نمایند. با توجه به اینکه اغلب تحقیقات انجام شده در مورد لیندن بیشتر درباره اثر آن روی سلولهای خونی، کبد و کلیه متمرکز می باشد و تحقیق بسیار

## References:

- Guyton A.C., Anatomy and physiology, Saunders college publishing, New York, 1985, 589-604 .
- Quiera J. Translated by Molavi N., Mokhtari m., Montazeri M. Basic human histology. first edition, Argmand publication, 1993, 124-126 & 459-485.
- Ganong W. Translated by Moatamedi F., Shadan F. Generalities of medical physiology. 14th edition, Chehr publication, 1990, 1270-1271.
- Mosaddegh M.S. Licensed pesticides and their application in Iran. first edition, Lorestan protection of plants Administration publication, 1984, 3-17 & 40-115.
- Weyer G. Translated by Soleyman negadeian A. Self teaching of pesticides. first edition, Ahwaz University of Jondishapur publication, 1990, 19-51.
- Baghdians A., Sanaee GH. insecticides and their application route in health programs. first edition, Tehran university publication, 1970, 6-51.
- Haddad W. Clinical management of poisoning and drug overdose. Saunders company, 1990, 1083-1087.
- [http://www.inchem.org/chemical\\_safety\\_information](http://www.inchem.org/chemical_safety_information) from intergovernmental organization.
- Bagchi M., Stohs S.J. Invitro induction of reactive oxygen species, by 2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p- dioxin, Endrin, and Lindane in rat peritoneal macrophages, and hepatic mitochondria and microsomes, Free, Radic. Biol.Med., 1993,14(1): 11-18.
- Munawwar A. K., Mohammad A. M., Mirza U. B. Effect of intracheally administered lindane on Aldrin and

- benzo(a) pyrene contents in lungs of Rats, Toxicology Letters, 1993, 69, 1: 63-67.
- Anuradha R., Michael L. K., Naveen L. S., Alexis T. K., Geneva M. O. Lindane stimulates neutrophils by selectively activating phospholipaseC and phosphoinositide-kinase activity, Environmental Toxicology and Pharmacology, 2005, 19, 2: 313-322.
- Hobson J., Wright J., Churg A. Histochemical evidence for generation of active oxygen species on the Apical surface of cigarette-smoke -exposed Tracheal Explants, Am.J.Path., 1991, 139: 573-580.
- Virginia B. C. Junqueira, Osvaldo R. K., Ana Carolina M. Arisi, Ana Paula F., Ligia A. Azzalis, Silvia B. M. Barros, Amerys Cravero, Stella Farré, Luis A. Videla. Regression of morphological alterations and oxidative stress-related parameters after acute lindane-induced hepatotoxicity in rats, Toxicology, 1997, 117, 2-3: 199-205.
- Ferrando M. D., Andreu-Moliner E. Lindane-induced changes in carbohydrate metabolism in Anguilla anguilla, Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology, 1992, 101, 2: 437-441.
- Dede E .B., Dogara F. M. The acute Toxicological effects of Gammalin 20 on the lung and Pancreas of Guinea Pig, Journal of Applied Sciences and Environmental Management, 2004, 8, 1: 33-35.
- Clark W.G., Brater D.C., Johnson A.R. Goth,s Medical pharmacology. 13 th edition, Mosby – Yearbook INC., 1992, 365-366 & 497.

17. Gennaro A.R., et al. Remington's pharmaceutical science. 18 th edition, Mack Publishing Company, 1990, 861& 1261-1262.
18. Borgström L., Kågedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetyl cysteine 310 in man, Eur. J. Clin. Pharmacol, 1986, 31: 217-222.
19. Ballatori N., Lieberman M. W., Wang W. N-acetylcysteine as an antidote in methylmercury poisoning, Environ Health Perspect, 1998, 106(5): 267-271.
20. Garrett E., Christine E., Kapa P. The Art of Meeting Palladium Specifications in Active Pharmaceutical Ingredients Produced by Pd-Catalyzed Reactions, Advanced Synthesis & Catalysis , 2004, 346 (8): 889-900.
21. Dawson A.H., Henry D.A., McEwen J. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning, Med. J. Aust, 1989,150 (6): 329-331.
22. Lynch R.M., Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study, Accid Emerg Nurs, 2004, 12 (1):10-15.
23. Berk M., Copolov D., Dean O., Lu K., Jeavons S., Schapkaitz I., Anderson-Hunt M., Judd F., Katz F., Katz P., Ording-Jespersen S., Little J., Conus P., Cuenod M., Do K.Q., Bush A.I. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, Biol. Psychiatry, 2008, 64 (5): 361-368.
24. Berk M., Copolov D.L., Dean O., et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder-a double-blind randomized placebo-controlled trial, Biol. Psychiatry, 2008, 64 (6): 468-475.
25. Kaneto H., Kajimoto Y., Miyagawa J., Matsuoka T., et al. Beneficial Effects of Antioxidants in Diabetes: Possible Protection of Pancreatic b-cells Against Glucose Toxicity, Diabetes, 1999, 48: 2398-2406.
26. Ungheri D., Pisani C., Sanson G., et al. Protective effect of N-acetylcysteine in a model of influenza infection in mice, Int. J. Immunopathol Pharmacol, 2000, 13 (3) :123-128.
27. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment, Eur. Respir. J., 1997, 10: 1535-1541.
28. Ward H.E., Nichalson A., Berned N. Failure of systemic N-Acetyl Cysteine to protect the rat lung against Bleomycin toxicity, pathology, 1987,19(4): 358-360.
29. Reynolds J.E.F., et al. Martindale the Extra pharmacopoeia. the pharmaceutical press, London, 1989, 904& 1428.
30. Lung L.G. manual of histologic staining methods of the Armed forces Institute of pathology. Mack publishing company, London, 1985, 5-30 & 98-120.
31. Troyer H. principles and techniques of histochemistry. Brownd company Inc., London, 1980, 10-100.
32. Daniel vaine w., translated by Ayat Ollahi S.M.T., Principles and methods in statistics, Amir kabir publication, 1999, 192-298.
33. Sanford B., Charles B. pharmaceutical statistics Practical and Clinical Applications. Marcell Dekker, INC., New York, 2004, 223-260 & 517-531.
34. Weisenburger D.D. Human health effects of agrichemical use, Hum. Pathol., 1993, 24(6): 571-576.
35. Milagrosa O, Carmen G, Diego S, María L. G. Regression of morphological alterations and oxidative stress-related parameters after acute lindane-induced hepatotoxicity in rats, Toxicology, 1997, 117, 2-3: 199-205.
36. Pool-Zobel B.L, Guigas C, Klein R, Neudecker Ch, Renner H.W, Schmezer P. Assessment of genotoxic effects by Lindane, Food and Chemical Toxicology, 1993, 31, 4: 271-283.
37. Rashidi M. Thesis for pharm D degree, Investigation the effects of N-acethyl systeine on tracheal epithelial cells damage caused by smoke inhalation, Ahwaz University of Jondishapur, NO.65, 1995.
38. Silvia F. P., Jimena C.e, Magdalena V. M., Silvia F., Daniel A. W. Integrated survey on toxic effects of lindane on neotropical fish: Corydoras paleatus and Jenynsia multidentata, Environmental Pollution, 2008, 156, 3: 775-783.
39. Romano F., Andreis P.G., Marchesini C., Paccagnella L., Armato U. Studies on the mechanisms by which tumor promoters stimulate the growth of primary neonatal Rat hepatocytes, Toxicol. Pathol., 1986, 14(3): 375-385.
40. Lemaire P., Matthews A., Forlin L., Livingstone D.R. Stimulation oxyradical production of hepatic microsomes of flounder (Platichthys flesus) and perch (Perca fluviatilis) by model and pollutant xenobiotics, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 1994, 26(2): 191-200.
41. Kopec S.J., Szczepanska I., Grabarczyk M., Podstawka U. Late toxic effects of long term exposure to lindane in peripheral blood cells in rabbits. I. function impairment and structural disturbances in leucocytes, Mater. Med. Pol., 1990, 22(3): 179-183.
42. Junqueira V.B., Simzu K., Van-Halsemma L., Koch O.R., Barros S.B., Videla L.A. Lindane -Induced oxidative stress. I. Time course of changes in hepatic microsomal parameters, antioxidant enzyme, Lipid peroxidative indices and morphological characteristics, Xenobiotica, 1988, 18(11): 1293-1304.
43. Wei M., Arnold L., Cano M., Cohen S.M. Effects of co-administration of antioxidants and arsenicals on the rat urinary bladder epithelium. Toxicol Sci., 2005, 83(2): 237-245.
44. Berend N. Inhibition of bleomycin lung toxicity by N-Acetyl Cysteine in the rat, Pathology, 1985, 17(1): 108-110.
45. Yusuf Y., Mustafa C., Yucel Y., Yavuz O., Birdane and Mehmet Emin Buyukokuroglu, Beneficial Effect of N-Acetylcysteine against Organophosphate Toxicity in Mice, Biol. Pharm. Bull., 2007, 30: 490-494.
46. Patterson C.E., Rhoades R.A. Protective role of sulphydral reagents in oxidant lung injury, EXP. Lung. Res., 1988, 14(supp 1): 1005-1019.
47. Ocal K et al. The effect of N-acetylcysteine on oxidative stress in intestine and bacterial translocation after thermal injury, Burns, 2004, 30(8): 778 - 784.