

اثر MTBE (متیل ترشیو بوتیل اتر) بر ریه موش سوری

سیروس شمیلی، Ph.D.*، علی امینی، Ph.D.*، عبدالحسن دولاح، M.Sc.*، علی افتخاری، M.Sc.*، نیر دایی پور، B.Sc.*

*دانشگاه رازی کرمانشاه، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

وصول: شهریور ماه ۸۵، پذیرش: آبان ماه ۸۵

چکیده

هدف: بررسی کاربرد آثار متیل ترشیو بوتیل اتر به دو صورت خوراکی و تنفسی بر روی ساختمان ریه.

مواد و روشها: چهار گروه کنترل، تیمار با حلال، تیمار به صورت خوراکی و تیمار بصورت تنفس در مدت ۲۵ روز استفاده شد. در روش خوراکی به موشهای تیمار در هر روز در یک نوبت به طور متوسط ۰/۱ سی سی از محلول روغن زیتون و MTBE (Methyl Tertiary Butyl Ether) (۰/۰۶ سی سی + ۰/۰۴ سی سی روغن زیتون) با عیار ۱۶۰۰ میلی گرم / کیلو گرم وزن موشها خوراندند. در استرس تنفسی در همین مدت ۰/۴ مقدار LC50 برابر ۷۲۰۰۰ PPM به مدت ۱۵ دقیقه تنفس داده شد. در خاتمه هر دوره، پس از تشریح و برداشتن ریه، نمونه‌ها توزین و برای مقاطع میکروسکوپی آماده شدند.

یافته‌ها: مطالعه ماکروسکوپی و میکروسکوپی نمونه‌های تهیه شده نشان داد که ناهنجاریهای معنی‌داری در گروه‌های تحت استرس خوراکی و تنفسی نسبت به گروه‌های کنترل وجود دارد. ناهنجاریهای ایجاد شده عبارتند از: افزایش درصد وزن ریه نسبت به وزن بدن، پر خون شدن ریه و گسترش مویرگهای خونی در سپتاهای ضخیم شدن سپتاهای، افزایش میانگین تعداد سلولهای پنوموسیت نوع II و کاهش میانگین تعداد سلولهای پنوموسیت نوع I، ضخیم شدن اپیتلیوم ریه، کوچکتر شدن آلوئولها، کاهش میانگین عرض مجرای آلوئولی، افزایش میانگین قطر داخلی و ضخامت دیواره ای برونشیولهای تنفسی، انتهایی و برونکوس.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که مصرف ماده MTBE به دو طریق خوراکی و تنفسی باعث ایجاد ناهنجاریهای ریوی در حیوانات تجربی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ماده MTBE، موش، ریه، خوراکی و تنفسی

مقدمه

آن ممکن است مخلوط قابل انفجاری را با هوا تشکیل دهند. در محلولهای اسیدی ناپایدار بوده و در صورت اشتعال ممکن است گازهای سوزش آور و سمی تولید کند [۱ و ۲].

MTBE دارای نقطه انجماد ۱۰۹- درجه سانتیگراد، نقطه جوش ۵۵/۲ درجه سانتیگراد، وزن مولکولی ۸۸/۱۵ دالتون،

اثر آلیفاتیک (چربی دار)، یک ترکیب آلی فرار با یک بوی خاص است. MTBE با نام عمومی متیل ترشیو- بوتیل اتر دارای فرمول شیمیایی C5H12O است در دمای اتاق به صورت مایع بیرنگ بوده و بسیار قابل اشتعال و انفجار است بخارات

✉ آدرس مکاتبه: کرمانشاه، دانشکده علوم دانشگاه رازی، گروه زیست‌شناسی

E-mail: aamini@razi.ac.ir

صندوق پستی: ۶۷۱۴۹

پایین احساس می‌شود. بطور کلی به نظر میرسد که مردم به مزه MTBE در آب نسبت به بوی آن در هوا اندکی حساس تر باشند. افراد مزه MTBE را در آب نامطبوع، تلخ و تهوع آور توصیف کرده‌اند. حد آستانه آن در حدود ۲۴۰-۱۳۵ میکروگرم/لیتر برای مزه و ۱۸۰-۱۵ میکروگرم/لیتر برای بو در آب متفاوت است [۱۰].

مسیر متابولیکی اصلی MTBE در هر دوی حیوانات و انسانها دمتیلاسیون اکسیداتیو بوده که منتج به تولید TBA (ترشیو بوتیل الکل) می‌شود [۱۳]. در حیوانات HCHO نیز یک متابولیت است (۱۴) این واکنش به وسیله آنزیمهای سیتوکروم P450 کاتالیز می‌شود [۳]. MTBE باعث پراکسیداسیون لیپید در کبد و کاهش حجم سیتوکروم P450 میکروزومی کبد در موش می‌شود [۱۵].

حضور MTBE در محیط یک مسئله مهم است. زیرا شکایات زیادی مرتبط با اثرات سوزش این ماده بر چشمها و ششها در نواحی مانند آلاسکا که از MTBE به عنوان یک ترکیب در بنزین استفاده می‌کنند، گزارش شده است [۶].

MTBE به عنوان یک سرطانزای حیوانی شناخته شده است که می‌تواند سرطانزای احتمالی انسان نیز باشد [۱۰]. در مطالعات روی حیوانات گزارش شده است که MTBE نسبتاً سمی است. نشانه‌های مسمومیت درون بدن ضعف سیستم عصبی مرکزی، آتاکسی و تنفس سخت است. این ماده همچنین باعث سوزش چشم و ملایم پوست می‌شود، اما حساسیت پوست را موجب نمی‌شود [۳]. اطلاعات محدودی از سرعت و مقدار MTBE که وارد گردش خون سیستمیک می‌شود وجود دارد. MTBE چربی دوست است و جذب آن در عرض ماتریکس لیپید غشای سلولی تسهیل می‌شود [۱۶]. در حالت گازی یا مایع انتظار می‌رود که به درون جریان خون جذب شود [۱۷]. MTBE به درون گردش خون رات‌ها از راه‌های خوراکی، درون صفاقی، درون وریدی یا تنفسی جذب می‌شود [۲]. جذب پوستی MTBE در مقایسه با مسیرهای

چگالی ۰/۷۴۰۴ گرم/سانتیمتر مکعب در ۲۰ درجه سانتی گراد، فشار بخاری در حدود ۲۴۵ میلی‌متر جیوه در ۲۵ درجه سانتی گراد، عدد اکتان ۱۱۰ و قابلیت حلالیت در آب در حدود ۵۰ گرم بر لیتر در ۲۵ درجه سانتی گراد است. MTBE در بنزین مخلوط شده و در آب، الکل و اترهای دیگر حل می‌شود، همچنین به طور یکنواخت در بنزین و آب پراکنده می‌شود و بدون نیاز به مخلوط کننده فیزیکی معلق می‌ماند [۱،۲،۳].

استفاده اصلی MTBE به عنوان یک ماده افزودنی به بنزین برای بالا بردن عدد اکتان و جایگزینی تترایاتیل سرب در بنزین می‌باشد [۴،۵،۶]. MTBE میزان مونوکسید کربن، اوزون و یا هر دو و نیز انتشار بنزین و هیدروکربنهای فرار دیگر را کاهش می‌دهد [۷]. MTBE همچنین بعنوان یک عامل درمانی برای تجزیه *in vivo* سنگ کلسترول کیسه صفرا در انسان استفاده می‌شود [۲،۳،۸].

MTBE نخستین بار، در اواخر سال ۱۹۷۰ در آمریکا به دلیل داشتن عدد اکتان بالا و بهسوزی بنزین، جایگزین آلکیل سرب بنزین شد [۹،۱۰]. بر اساس اعلام شرکت ملی پخش و پالایش فراورده‌های نفتی، از ۲۹ دیماه سال ۱۳۸۰ (روزه‌های پاک) استفاده از بنزین حاوی MTBE در تهران آغاز شده و از سال ۱۳۸۱ در سراسر ایران، جایگزین بنزین سرب دار گردیده است.

مشابه ترکیبات هیدروکربنی بنزین، MTBE در طول تمام مراحل چرخه سوختی، وارد محیط می‌شود. منابع انتشار این ماده شامل: تبخیر از ایستگاه‌های بنزین و وسایل نقلیه، آزاد شدن از ذخایر تانکرها، نشت خط لوله، ریزش به صورت تصادفی و آزاد شدن از انبار پالایشگاه است [۱۱].

به‌طور کلی به نظر می‌رسد که MTBE و اکسیژن دارهای سوختی وابسته به تجزیه پذیری در محیط زیست در هر دو حالت بی‌هوازی و هوازی نسبتاً مقاوم باشند. این امر به دلیل واکنش ناپذیری شیمیایی پیوند اتری و حضور اتم کربن چهارم در MTBE است [۱۲].

MTBE بو و مزه خیلی نامطبوع دارد که در غلظتهای خیلی

اصلی دررات ها توزیع می‌شود. به دلیل خصوصیات روز عوارض آن مشاهده گردید [۱۹].

مواد و روشها

در این روش از موشهای سفید نژاد Albino NMRI تهیه شده از موسسه سرم سازی حصارک کرج استفاده شد. موشها در اتاق مخصوص با دمای حدود ۲۲ درجه سانتیگراد، ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در قفسهای مخصوص از جنس استیل، غذا از نوع pelet تهیه شده از شرکت خوراک دام پارس تهران نگهداری شدند. آزمایشها روی چهار گروه موش ماده حدوداً ۱۰ هفته‌ای و میانگین وزنی ۳۰ گرم [کنترل، تیمار با حلال، تیمار به صورت خوراکی (gavage) و تیمار به صورت تنفسی (inhalation)] انجام شد. از روغن زیتون خالص به عنوان حلال در تیمار به صورت خوراکی استفاده شد. LD50 برای MTBE به صورت خوراکی، تقریباً ۴۰۰۰ میلی گرم / کیلوگرم یا ۵/۹۶ میلی لیتر / کیلوگرم و LC50 به صورت تنفسی به مدت ۱۵ دقیقه، تقریباً ۱۴۱ گرم / مترمکعب یا ۱/۶ میلی مول / لیتر در هوا و به مدت ۱۰ دقیقه برابر با ۱۸۰,۰۰۰ PPM برای mice است [۲ و ۳]. MTBE به میزان ۰/۴ مقدار LD50 تهیه و به روش خوراکی و به میزان ۰/۴ مقدار LC50 تهیه و به روش تنفسی تأثیر داده شد. مدت استرس ۲۵ روز و در هر نوبت به طور متوسط مقدار ۰/۱ سی سی از محلول MTBE در روغن زیتون حاوی ۱۶۰۰ میلی گرم / کیلوگرم وزن موش MTBE به صورت گاوژ و ۷۲۰۰۰ PPM به مدت ۱۵ دقیقه استرس تنفسی تأثیر داده شد. در خاتمه هر دوره، پس از تشریح و برداشتن ریه، نمونه‌ها توزین و برای مقاطع میکروسکوپی آماده شدند. برای تهیه مقاطع میکروسکوپی، ریه‌ها پس از تثبیت در محلول فرمالین ۱۰ درصد و انجام مراحل آبگیری، شفاف سازی، آغشته سازی با پارافین، در پارافین قالب گیری شدند و از آنها مقاطع ۵ میکرونی تهیه شد و برای رنگ آمیزی نیز از رنگ آمیزی مرکب H&E استفاده شد. در پایان نمونه‌های تهیه شده مورد

دیگر محدود است، از طریق خون، MTBE به همه بافتهای هیدروفیلیکی، انتظار نمی‌رود که MTBE وحتى متابولیت‌هایش در بافتهای بدن انباشته شوند. متابولیت TBA (ترشیو بوتیل الکل) به نظر می‌رسد به مدت طولانی تری بماند. MTBE جذب شده به عنوان ترکیب اصلی دفع شده و یا متابولیز می‌گردد [۱۸].

تأثیرات این ماده روی بدن به دو صورت سرطانی و غیر سرطانی تقسیم می‌شود. به دلیل زمان نسبتاً کوتاه از آغاز مصرف گسترده این ماده تحقیقات و مطالعات کافی برای بررسی تأثیرات سرطان زائی در انسان انجام نشده است. برای ارزیابی صحیح تر از سمیت این ماده بر روی انسان نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتری می‌باشد. به خصوص اینکه در مواردی مانند تأثیر بر روی ژنها، تولیدمثل و رشد اطلاعات بسیار محدود است. در حیوانات آزمایشگاهی که به صورت مختلف در معرض مقادیر بالای MTBE قرار گرفتند موضوع سمیت این ماده اثبات گردیده است. بدین معنی که در یک سری آزمایشات در اثر بلعیدن MTBE به مقدار ۱۰۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز در طی یک دوره ۱۰۴ روزه موشهای رات ماده به سرطان خون مبتلا شدند و در موشهای رات نیز در دوره فوق تومورهای بیضوی دیده شد. طی تحقیقاتی که در یک دوره ۱۸ ماهه با استنشاق این ماده توسط موشهای رات نر و ماده صورت گرفت، خاصیت سرطانی در این حیوانات آزمایشگاهی مشاهده گردید. برهمن اساس، USEPA این ماده را در گروه با امکان سرطان زائی قرار داده است. در مورد تأثیرات غیر سرطانی، MTBE از مهمترین و شایعترین عوارض تنفس آن در انسان سردرد، سرگیجه، تهوع، آلرژی و مشکلات تنفسی می‌باشد. در یک بررسی بر روی موش صحرائی با بلعیدن ۷۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز تأثیری مشاهده نشد، ولی در استفاده از ۱۰۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در

پنوموسیت نوع II در هر دو تجربه خوراکی و تنفسی در مقایسه با ریه‌های کنترل می‌باشد، که این افزایش در هر دو تجربه تنفسی و تجربه خوراکی یکسان می‌باشد (نمودار ۴). مطالعات میکروسکوپی هم چنین مشخص کرد که میانگینهای ضخامت دیواره‌ای و قطر داخلی برونشیول انتهایی در هر دو تجربه خوراکی و تنفسی در مقایسه با ریه‌های کنترل افزایش معنی داری پیدا کرده است. از طرف دیگر میانگینهای ضخامت دیواره ای و قطر داخلی برونشیول تنفسی در هر دو تجربه خوراکی و تنفسی در مقایسه با ریه‌های کنترل افزایش داشته است، که تنها در مورد تجربه تنفسی معنی دار است (نمودار ۵). در خصوص میانگین قطر داخلی برونکوس در هر دو تجربه تنفسی و خوراکی افزایش معنی داری دیده می‌شود، ولی افزایش حاصل در میانگین ضخامت دیواره برونکوس در هر دو تجربه معنی دار نیست (نمودار ۶).

همچنین میانگین ضخامت دیواره ریه و میانگین ضخامت سپتاهای آلوئولها در دو تجربه خوراکی و تنفسی در مقایسه با موشهای کنترل افزایش معنی داری نشان می‌دهد که این ضخامت در تجربه تنفسی در مقایسه با تجربه خوراکی بیشتر است (نمودار ۷). بررسیهای به عمل آمده از مقاطع بافتی ریه در موشهای تجربی نشان داد که میانگین قطر طولی آلوئولهای باز و بسته (نمودار ۳)، میانگین عرض مجاری آلوئولی (نمودار ۷) و میانگین تعداد سلولهای پنوموسیت نوع I (نمودار ۴) میانگین عرض مجاری آلوئولی (نمودار ۷) در هر دو تجربه خوراکی و تنفسی در مقایسه با ریه‌های کنترل کاهش معنی داری یافته بود، به خصوص این که میانگین قطر طولی آلوئولهای بسته و میانگین عرض مجاری آلوئولی در تجربه تنفسی در مقایسه با تجربه خوراکی کاهش بیشتری نشان می‌داد.

مطالعات میکروسکوپی هم چنین مشخص کرد که میانگینهای ضخامت دیواره‌ای و قطر داخلی برونشیول انتهایی در هر دو تجربه خوراکی و تنفسی در مقایسه با ریه‌های کنترل افزایش معنی داری پیدا کرده است. نظر بر اینکه در محاسبات انجام شده، پارامترهای مربوط به گروه حلال نسبت

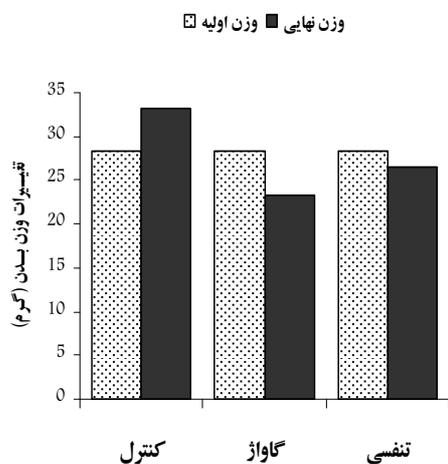
بررسی میکروسکوپی قرار گرفت (میکروسکوپ المپوس Olympus) تا تغییرات ساختاری مشخص شوند. سپس از نمونه‌ها به وسیله دوربین دیجیتال DP12 عکس گرفته شد. در این کار تحقیقی برای بررسی تفاوت‌های درون گروهی و مقایسه میانگینها و نیز برای بررسی و آنالیز داده‌های آماری حاصل از اندازه گیری برای بررسی اندازه آنها و سایر داده‌ها برای گروه‌های شاهد، حلال، تیمارهای خوراکی و تنفسی از نرم افزار Adobe Photoshop CS و روش تجزیه آماری one way ANOVA استفاده شده است و برای نشان دادن سطح تفاوت معنی دار بین گروه‌ها، آنالیز post hoc از نوع تست Tukey's استفاده شد و برای رسم نمودارها از برنامه آماری Excel استفاده شده است. نتایج به صورت SEM + Mean ارایه و $P < 0/05$ اختلاف معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

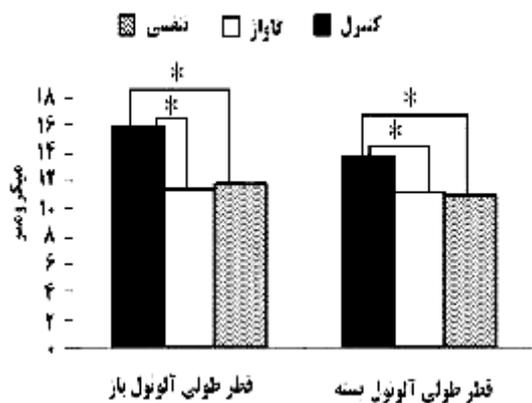
نتایج آزمایشها بر رشد و نمو ریه

مطالعات میکروسکوپی ریه در موشهای ماده بالغ پس از ۲۵ روز مصرف بیانگر این است که درصد وزن ریه نسبت به وزن بدن به ترتیب از ۰/۶۴ درصد شاهد و ۰/۶۵ درصد حلال به ۰/۷۶ درصد و ۰/۶۹ درصد در گروههای استرسی خوراکی و تنفسی MTBE در موشهای ماده رسیده است (جدول ۱). این تغییرات فقط در گروه استرسی خوراکی معنی دار بود (نمودارهای ۱ و ۲). بررسیهای به عمل آمده از مقاطع بافتی ریه در موشهای تجربی نشان داد که میانگین قطر طولی آلوئولهای باز و بسته (نمودار ۳)، همچنین میانگین ضخامت دیواره ریه و میانگین تعداد سلولهای پنوموسیت نوع I (نمودار ۴) در هر دو تجربه خوراکی و تنفسی در مقایسه با ریه‌های کنترل کاهش معنی داری یافته بود، به خصوص این که میانگین قطر طولی آلوئولهای بسته و میانگین عرض مجاری آلوئولی در تجربه تنفسی در مقایسه با تجربه خوراکی کاهش بیشتری نشان می‌داد. و بررسیهای میکروسکوپی ریه نشان دهنده افزایش معنی دار میانگین تعداد سلولهای

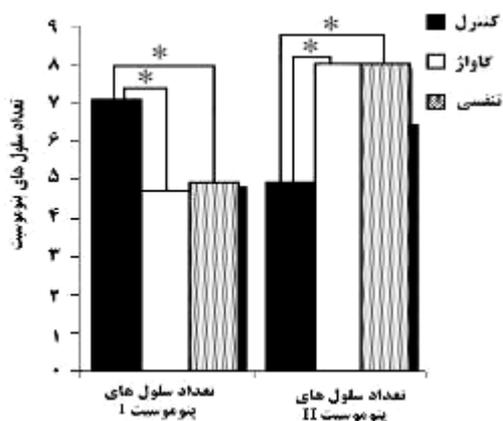
حلال صرف نظر شده است. مشاهدات حاصل در جریان این



نمودار ۲. مقایسه تغییرات وزنی نهایی و اولیه در گروه‌های شاهد، گاواز و تنفسی



نمودار ۳. مقایسه میانگین قطر طولی آلوئول‌های باز و بسته

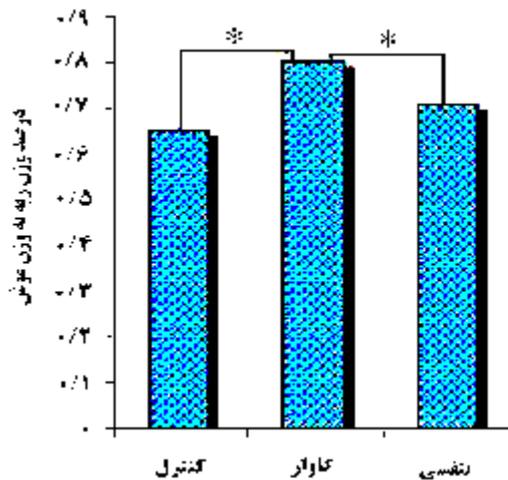


نمودار ۴. مقایسه میانگین تعداد سلول‌های پنیوموسیت I و II در

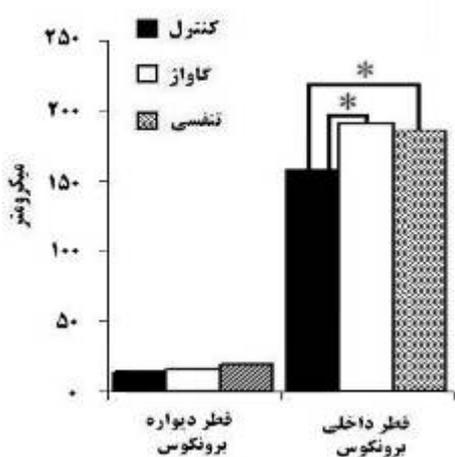
به گروه شاهد اختلاف معنی دار وجود نداشته است، بنابراین در دیاگرام‌های مربوطه، از ارایه نمودارهای مربوط به گروه کار تحقیقی نشان می‌دهند که ماده MTBE آثار قابل ملاحظه ای بر مورفولوژی و ساختار میکروسکوپی ریه‌ها دارد.

التهاب و پرخونی ریه‌ها در موش‌های تیمار و مشاهده توزیع رگ‌های خونی زیاد در ساختار میکروسکوپی آنها نشان می‌دهد که این ماده به نحوی سبب شده است که مویرگ‌های خونی متسع شده و خون در پارانشیم ریه تجمع نماید و مسمومیت ریوی فراهم سازد (شکل ۱ و ۲). تجمع خون و گسترش شبکه مویرگ‌ها در اطراف آلوئول‌ها صرف نظر از افزایش ضخامت دیواره بین آلوئول‌ها (septa) می‌توانند باعث فیلتراسیون پلاسمای خونی درون فضای آلوئول‌ها باشد (اشکال ۳ و ۴).

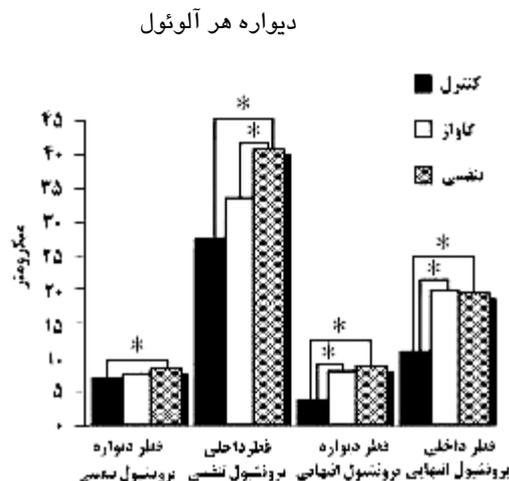
به طور کلی ماده MTBE و متابولیت‌های درون آن می‌توانند سبب کاهش وسعت و کارایی پارانشیم تنفسی ریه شوند (اشکال ۵ و ۶).



نمودار ۱. مقایسه میانگین درصد وزن ریه به وزن موش در زمان تشریح



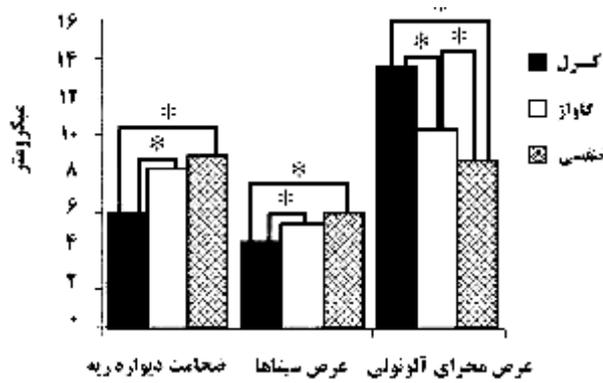
نمودار ۶. مقایسه میانگین قطرهای دیواره و داخلی برونکوس بر حسب میکرومتر



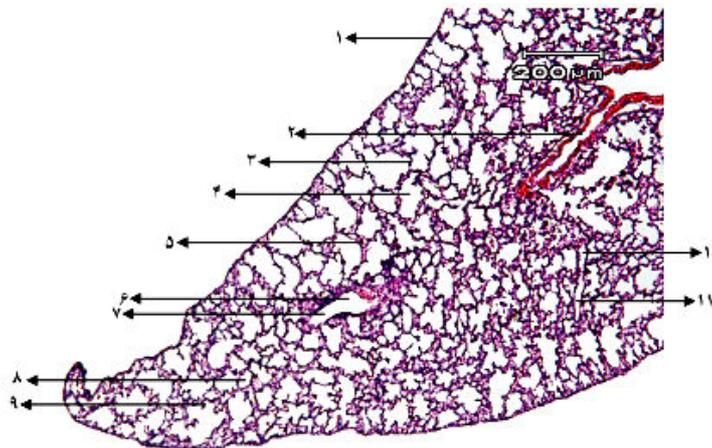
نمودار ۵. مقایسه میانگین قطرهای دیواره و داخلی برونشولهای تنفسی و انتهایی شکل بر حسب میکرومتر

جدول ۱. میانگین اندازه‌های بخشهایی از بافت ریه و وزنه‌های اولیه و نهایی بدن همراه با فاصله اطمینان و تعداد نمونه‌ها در هر پارامتر

n	تنفسی	خوراکی	شاهد	نمونه پارامتر (واحد اندازه‌گیری)
45	8/96 ± 0/93	8/22 ± 1/31	6/02 ± 0/84	ضخامت دیواره ریه (میکرومتر)
45	5/96 ± 0/44	5/42 ± 0/51	4/45 ± 0/33	ضخامت سپتا (میکرومتر)
50	8/71 ± 0/94	10/25 ± 0/92	13/61 ± 1/24	عرض مجاری آلوئولی (میکرومتر)
35	4/92 ± 0/83	4/66 ± 0/68	7/09 ± 1/21	تعداد سلولهای پنوموسیت نوع ۱
35	8 ± 1/18	8 ± 1/08	4/90 ± 0/58	تعداد سلولهای پنوموسیت نوع ۲
43	11/70 ± 1/10	11/29 ± 0/92	15/95 ± 1/72	قطر طولی آلوئول (میکرومتر)
43	10/93 ± 1/32	11/08 ± 1/33	13/77 ± 1/48	قطر عرضی آلوئول (میکرومتر)
30	18/47 ± 1/96	15/85 ± 1/43	14/66 ± 0/70	ضخامت دیواره برونکوس (میکرومتر)
30	184/93 ± 4/62	190/51 ± 4/17	156/65 ± 3/96	قطر داخلی برونکوس (میکرومتر)
30	8/51 ± 1/97	8/02 ± 1/42	3/44 ± 0/17	ضخامت دیواره برونشول انتهایی (میکرومتر)
30	19/35 ± 2/03	19/75 ± 1/87	10/65 ± 0/12	قطر داخلی برونشول انتهایی (میکرومتر)
30	8/16 ± 0/51	7/41 ± 0/51	7/01 ± 0/66	ضخامت دیواره برونشول تنفسی (میکرومتر)
30	40/65 ± 1/22	33/66 ± 1/03	27/24 ± 0/74	قطر داخلی برونشول تنفسی (میکرومتر)
36	28 ± 0/1	28 ± 0/1	28 ± 0/1	وزن اولیه بدن (گرم)
36	30/1 ± 0/1	33/1 ± 0/1	32/9 ± 0/1	وزن نهایی بدن (گرم)

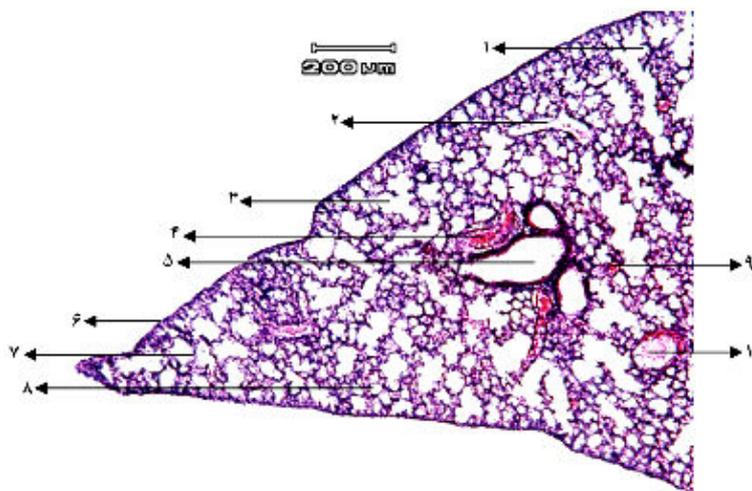


نمودار ۷. مقایسه میانگین ضخامت دیواره ریه، عرض سیناها و عرض مجرای آلوئولی بر حسب میکرومتر



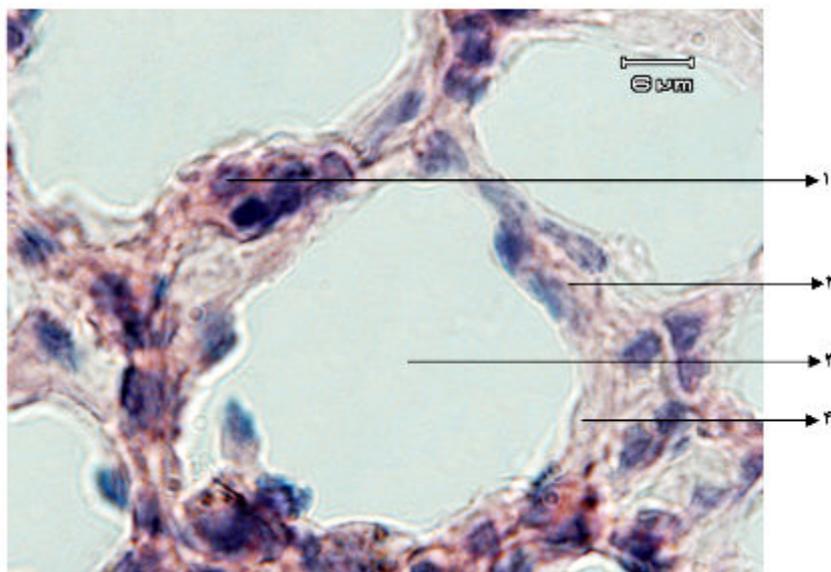
شکل ۱. ساختار آلوئولها و مجاری ریوی در بخشی از ریه موش شاهد

۱. اپیتلیوم ریه ۲. برونشیول ۳. دیواره آلوئول ۴. مجرای آلوئولی ۵. مویرگ خونی ۶. برونشیول تنفسی ۷. برونشیول انتهایی ۸. آلوئول بسته ۹. آلوئول باز ۱۰. برونشیول تنفسی ۱۱. برونشیول انتهایی

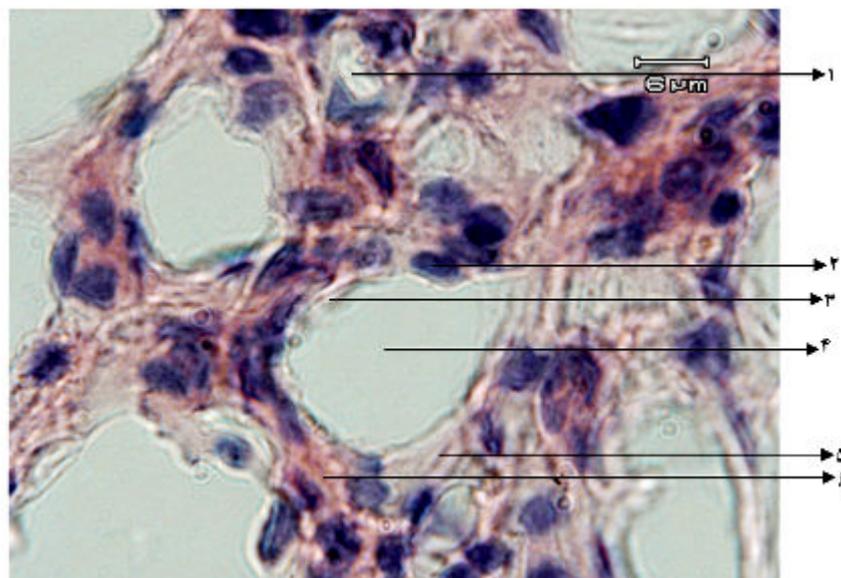


شکل ۲. ساختار آلوئولها و مجاری ریوی در بخشی از ریه موش تجربی

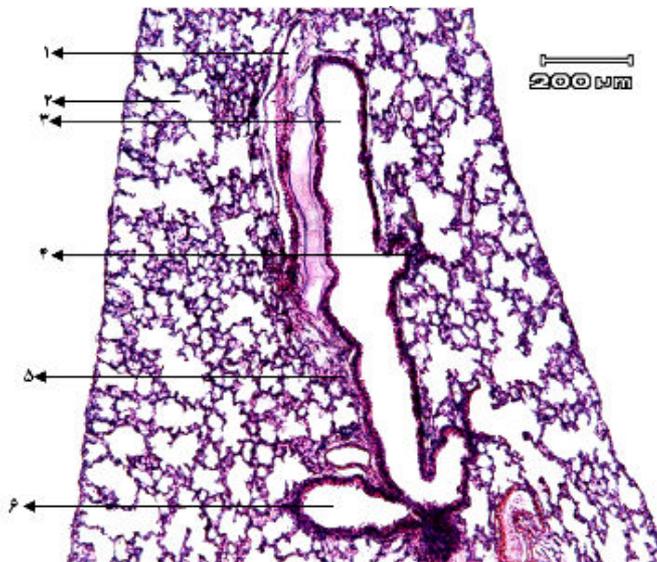
۱. آلوئول باز ۲. برونشیول تنفسی ۳. مجرای آلوئولی ۴. سیاهرگ باز ۵. برونشیول ۶. اپیتلیوم ریه ۷. دیواره آلوئول ۸. آلوئول بسته ۹. مویرگ خونی ۱۰. سرخرگ



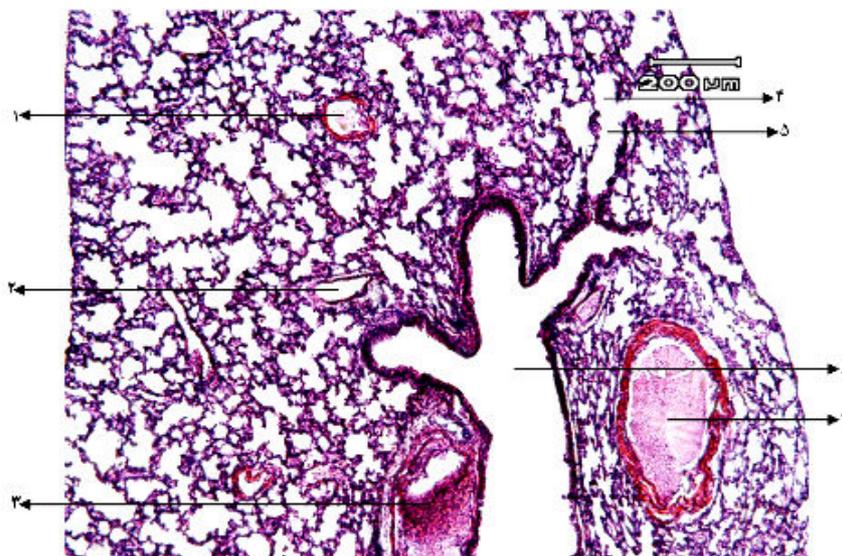
شکل ۳. بزرگنمایی ساختار آلوئولها و سلولهای مربوطه در ریه موش شاهد
 ۱. سلول پنوموسیت (۲) دیواره آلوئول (septa) ۳. فضای آلوئول ۴. سلول پنوموسیت (۱)



شکل ۴. بزرگنمایی ساختار آلوئولها و سلولهای مربوطه در ریه موش تجربی
 ۱. ترشحات آلوئولی ۲. سلول پنوموسیت (۲) ۳. مایع سورفاکتانت ۴. فضای آلوئول ۵. سلول پنوموسیت (۱)
 ۶. مویرگ خونی در دیواره آلوئول



شکل ۵. ساختار نایژه و انشعابات آن در بخش هدایتی ریه موش شاهد
۱. برونشیول انتهایی، ۲. مجرای آلوئولی، ۳. برونشیول کوچک، ۴. مویرگ خونی، ۵. پارانشیم ریوی، ۶. برونشیول بزرگ



شکل ۶. ساختار نایژه و انشعابات آن در بخش هدایتی ریه موش تجربی
۱. آرتریول، ۲. برونشیول تنفسی، ۳. سیاهرگ، ۴. مجرای آلوئولی، ۵. برونشیول انتهایی، ۶. درخت برونشیول، ۷. سرخرگ

بحث

و همکارانش در ۱۹۹۴ [۲۰] به دنبال اثر بخارات
MTBE گزارش شده است. وی در بررسی تجربی خود در

تحریک و التهاب ریه به صورت خفیف و گذرا توسط Tepper

بسته مشاهده شده گویای این امر است.

این تنگ شدن فضای داخل آلوئولها همراه با کاهش میانگین عرض مجاری آلوئولی می‌توانند دلیلی بر کاهش کمبود تبدلات گازی در این نواحی و کارایی تنفسی ریه‌ها باشد. کاهش تعداد و حجم کلی آلوئولها در ریه موشهای تیمار و ضخیم شدن دیواره آلوئولها حالتی شبیه پنومونی pneumonia را فراهم کرده است که در اغلب موارد مسمومیت در ریه جانور و انسان مشاهده می‌شود. این تغییرات کلی و جزئی که در کار تحقیقی حاضر نشان داده شده است، بیانگر آن است که ماده MTBE و یا متابولیت‌های آن به نحوی در سیستم تنفسی جذب شده و آثار خود را ظاهر می‌سازند. کاین (Cain) و همکارانش در ۱۹۹۴ [۲۸] نشان داده‌اند که این ماده از طریق ریه‌ها جذب شده و به بوتانول متابولیزه گردیده است و در مجله آزمایشگاه تحقیقات زیستی در ۱۹۹۰ بدنبال استنشاق حاد، متوسط و مزمن، به جذب MTBE در ریه موشهای آزمایشگاهی اشاره شده است. پر خونی ریوی همراه با پنومونی در خوکچه‌های هندی با وارد کردن ۴/۲۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از طریق کاتتر در کیسه صفرا توسط Mcgahan و همکارانش در ۱۹۸۸ [۲۹] گزارش شده است. تحقیق حاضر نشان می‌دهد که علیرغم تغییرات هیستولوژیکی که در ساختار میکروسکوپی ریه تیمارها مشاهده می‌شود، زخم و ضایعه مشهودی در ریه‌ها دیده نمی‌شود. این امر توسط برخی محققین از جمله آرکو (Arco) در ۱۹۸۰ [۲۲] و دود (Dodd) و همکارش در ۱۹۸۹ [۳۰] تایید شده است و بیلپوگی (Belpoggi) و همکارانش در ۱۹۹۵ [۳۱] به نبود ضایعه در نای، مجاری تنفسی و ریه به‌دنبال اثر MTBE در موشهای تیمار نر و ماده اشاره می‌کند. کاهش نسبی میانگین تعداد سلولهای پنوموسیت I در دیواره آلوئول نیز نشانه‌ای از این ناکارایی آلوئولهای موجود در ریه موشهای تیمار است. از طرف دیگر افزایش میانگین تعداد سلولهای پنوموسیت II در دیواره هر آلوئول که نقش عمده‌ای در فاگوسیتوز دارند، نشانه‌ای از تغییرات خونی و ایمنی حاصله در بافت ریه

حیوانات به کاهش آستانه تحریک ریوی (۱۳ درصد میزان تهویه) ناشی از آثار MTBE به میزان ۳۰۰ میلی گرم در متر مکعب هوا بدون توجه به ضایعات ریوی اشاره کرده است. نیپر (Nepper) و همکارش در ۱۹۹۱ [۲۱] به التهاب بافت ریه و تشکیل لکه‌های تیره رنگ به‌دنبال آثار تنفسی MTBE پی برده است. تغییر رنگ ریه و التهاب ناحیه تزریقی پوستی MTBE پس از ۴۸-۲۴ ساعت در موشهای سفید توسط آرکو (Arco) در ۱۹۸۰ [۲۲] گزارش شده است. استنشاق MTBE که منجر به تغییر رنگ ریه و تغییرات بافتی آن در این جانوران گردیده است، توسط TyI و همکارانش در ۱۹۸۹ (۲۳) گزارش گردیده است. آکی موتو (Akimoto) و همکارانش در ۱۹۹۲ [۲۴] با تزریق درون کبدی درون صفاقی و داخل وریدی MTBE به نسبت ۱۴۸ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن موشهای آزمایشگاهی، متوجه خونریزی ریوی شده‌اند. Choi و همکارانش در ۱۹۹۳ [۲۵] با تزریق وریدی MTBE به خونریزی و خیز حاصل در ریه موشهای آزمایشگاهی اشاره کرده است. افزایش ضخامت دیواره ریه‌ها و افزایش نسبت میانگین وزن ریه‌ها به وزن بدن در موشهای تیمار بر خلاف مورد موشهای شاهد می‌تواند تا حدی به تجمع خون در ریه‌ها و تغییرات بافت پارانشیمی آنها مربوط باشد (اشکال ۱ و ۲). همین التهاب و پرخونی ریه‌ها در آزمایشات، سبب شده است که در اغلب موارد علیرغم کاهش وزن خالص ریه‌ها، نسبت وزن آن به وزن بدن افزایش یابد. این امر می‌تواند تا حدی نیز به کاهش وزن بدن موشها مربوط باشد. تغییرات وزنی ریه‌ها (افزایش یا کاهش) در متوسط مدت بدنبال استنشاق MTBE توسط Greenough و همکارانش در ۱۹۸۰ [۲۶] و همین‌طور به روش خوراکی به مدت ۱۴ یا ۹۰ روز توسط Robinson در ۱۹۹۰ [۲۷] در موشهای نر و ماده آزمایشگاهی بررسی گردیده است. افزایش تجمع مایع بین سلولی و دگرگونی در ساختار غشایی پایه سلولهای آلوئولی می‌تواند به تنگی فضای درون آلوئولها منجر گردد (اشکال ۳ و ۴).

جریان دم و بازدم نتوانسته اند هوای بازدمی را از دسترس آلئولها و مجاری تنفسی دور کرده و هوای دمی در اختیار آنها بگذارند. همین امر می‌توانسته به افزایش وزن ریه‌ها نیز منجر شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از مسئولین محترم پالایشگاه کرمانشاه به خاطر تامین منابع مالی این تحقیق تشکر خود را اعلام نماید و خواستار حمایت بیشتر سازمانها از طرحهای دانشجویی هستند.

می‌تواند باشد (اشکال ۳ و ۴). این مشاهدات به طور کلی نشان می‌دهند که ماده MTBE یا متابولیت‌های درون آن می‌توانند سبب کاهش وسعت و کارایی پارانشم تنفسی ریه شده (اشکال ۵ و ۶) و در نهایت هیپوکسی و مسمومیت خونی را فراهم سازند و تنگ شدن آلئولها و مجاری تنفسی و ضخیم شدن دیواره آلئولها نشانه‌ای از کاهش تبادلات گازی است. از طرف دیگر افزایش میانگین قطر داخلی برونشولهای انتهایی، تنفسی و برونکوس می‌تواند نشانه حضور هوای زیاد در این مجاری سیستم هدایتی باشد (اشکال ۱، ۲، ۳ و ۴). ضخامت دیواره‌ای زیاد آنها در اثر این مسمومیت، نشانه‌ای از کاهش انعطاف پذیری دیواره مجرای تنفسی است که در

References

1. **HSDB.** Hazardous Substances Data Bank (HSDB): t-Butyl Methyl Ether. Last revised on April 23, 1997; Bethesda, Maryland: National Library of Medicine (NLM), National Toxicology Program (NTP).
2. **Cal/EPA.** 1999; Cal/EPA. Public health goal for Methyl Tertiary Butyl Ether (MTBE)., 1999, California Environmental Protection Agency (Cal/EPA).
3. **EHC 206.** 1998; EHC 206. Methyl Tertiary Butyl Ether (MTBE)., Environmental Health Criteria 206 (EHC 206), 1998.
4. **Davidson JM, Creek DN.** Using the gasoline additive MTBE in forensic environmental investigations. Environ. Forensics 2000; 11:31-60
5. **Poulopoulos S, Philippopoulos C.** Influence of MTBE addition into gasoline on automotive exhaust emissions. Atmospheric Environment 2000; 34: 4781-6.
6. **Poulopoulos S, Philippopoulos C.** MTBE, methane, ethylene and regulated exhaust emission from vehicles with deactivated catalytic converters. Atmospheric Environment. 2004; 38: 4495-500.
7. **Lewis RJ.** Methyl -tert-butyl ether (MTBE). In: Hawley's condensed chemical dictionary, 12th ed. New York, Van Nostrand Reinhold Co. 1993, 760.
8. **Edison SA, Maier M, Kohler B, Schlauch D, Buttman A, Gauer E, Riemann JF.** Direct dissolution of gallstones with MTBE by endoscopic cannulation of the gallbladder. Am J Gastroenterol 1993; 88(8): 1242-8.
9. **Pozzi R, Pinelli F, Bocchini P, Galletti GC.** Rapid determination of MTBE using dynamic headspace/ion mobility spectrometry. Analytica Chimica Acta 2004; 504(2,23): 313-7.
10. **Borden RC, Black DC, McBlief KV.** MTBE

- and aromatic hydrocarbons in North Carolina stormwater runoff. *Environmental Pollution* 2002; 118(1), pp:141-52.
11. **US Interagency Assessment.** Interagency assessment of oxygenated fuels. Washington, DC, National Science and Technology Council. 1997, p 256.
 12. **Prince RC.** Biodegradation of methyl tert-butyl ether (MTBE) and other fuel oxygenates. *Crit Rev Microbiol* 2000; 26 (3): 163-78.
 13. **Poet TS, Lalentine JL, Borghoff SJ.** Pharmacokinetics of tertiary butyl alcohol in male and female Fischer 344 rats. *Toxicol Lett* 1997; 92: 179-86.
 14. **Hutcheon DE, Arnold JD, Ten Hove W, Boyle J III.** Disposition, metabolism and toxicity of methyl tertiary-butyl ether, an oxygenate for reformulated gasoline. *J Toxicol Environ Health* 1996; 47(5): 453-64.
 15. **Katoh T, Arashidani K, Kikuchi M, Yoshikawa M, Kodama Y.** Effects of methyl tertiary-butyl ether on hepatic lipid peroxidation in mice. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Japan)* 1993; 48(4): 873-8.
 16. **Nihlen A, Lof A, Johanson G.** Liquid/air partition coefficients of methyl and ethyl t-butyl ethers, t-amyl methyl ether, and t-butyl alcohol. *J Clean Technol Environ Toxicol Occup Med* 1997; 6(2): 205-13.
 17. **Nihlen A, Lof A, Johanson G.** Liquid/air partition coefficients of methyl and ethyl t-butyl ethers, t-amyl methyl ether, and t-butyl alcohol. *J Exposure Analyt Environ Epidemiol* 1995; 5(4): 573-92.
 18. **Poet TS, Murphy JE, Borghoff SJ.** In vitro uptake of MTBE in male and female rat kidney homogenate: Solubility and protein interactions [Abstract No. 1563 presented at the 1996 Society of Toxicology Annual Meeting]. *The Toxicologist* 1996; 30(1, pt. 2): 305.
 ۱۹. **کوشافر محمد.** MTBE در آلودگی منابع آب، دانشگاه آزاد اسلامی. سایت اینترنتی پارس بیولوژی (info@parsbiology.com)، ۱۳۸۳.
 20. **Tepper JS, Jackson MC, McGee JK.** Estimation of respiratory irritancy from inhaled methyl tertiary butyl ether in mice. *Inhalation Toxicology.* 1994; 6: 563-9.
 21. **Neeper-Bradley TL.** Two-generation reproduction study of inhaled methyl tert-butyl ether in CD Sprague-Dawley rats. Project ID 53-594. Bushy Run Research Center, Export, PA, 1991.
 22. **ARCO Chemical Company.** Methyl tertiary-butyl ether: Acute toxicological studies. Unpublished study from ARCO Research and Development, Glenolden, PA, 1980.
 23. **Tyl RW, Neeper-Bradley TL.** Developmental toxicity study of inhaled methyl tertiary butyl ether in CD-1 mice. Project Report 51-266. Bushy Run Research Center, Export, PA, 1989.
 24. **kimoto R, Rieger E, Moossa AR, .** Systemic and local toxicity in the rat of methyl tert-butyl ether: A gallstone dissolution agent. *J Surg Res* 1992; 53(6): 572-7.

25. **Choi SW, Yoon YB, Kim CY.** The tissue toxicity of methyl tert-butyl ether in rats and the role of the platelet activating factor as a toxic mechanism. *Gastroenterology* 1993; 104(4): 357
26. **Greenough RJ, McDonald P, Robinson P.,** Methyl tertiary-butyl ether (Driveron) three month inhalation toxicity in rats. IRI Project No. 413038. Inveresk Research International, Edinburgh Scotland. Unpublished report submitted to Chemische Werke Hols AG, Marl, West Germany, 1980.
27. **Robinson M, Bruner RH, Olson GR.** Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. Health Effects Research Lab, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati. *J Am Coll Toxicol*. 1990; 9: 525-40.
28. **Cain WS, Leaderer BP, Ginsbert GL.,** Human reactions to brief exposures to methyl tertiary-butyl ether (MTBE). John B. Pierce Laboratory, New Haven, CT, 1994.
29. **McGahan JP, Tesluk H, Brock JM, et al.** Dissolution of gallstones using methyl tertiary-butyl ether in an animal model. *Invest Radio* 1988; 23(8): 599-603.
30. **Dodd DE, Kintigh WJ.** Methyl tertiary butyl ether (MTBE): Repeated (13-week) vapor inhalation study in rats with neurotoxicity evaluation (unpublished study). Project Report 52-507. Union Carbide, Bushy Run Research Center, Export, PA 1989.
31. **Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C.** Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE), a gasoline additive, causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 119-149.