

# تأثیر هیستوپاتولوژیک بخار فرمالدهید بر مخاط تنفسی نای موش صحرایی

دکتر محمدجعفر گلعلی پور\*

دانشیار گروه علوم تشریحی - دانشگاه علوم پزشکی گرگان

دکتر رامین آذرهوش

استادیار پاتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی گرگان

سیدامیرحسین فاضلی

دانشجوی رشته پزشکی

علی داوریان

دانشجوی رشته پزشکی

## چکیده

**مقدمه:** فرمالدهید ماده‌ای شیمیایی است که مصرف گسترده‌ای در صنعت یافته و نیز اجساد دارد. فرمالدهید در هنگام سوزش چسب متحرک و در فضای مسکن‌ها نیز سوزش می‌گردد. مشاهدات نشان داده است که این گاز می‌تواند موجب بروز علائم بالینی نظیر سوزش چشم، گلودرد، بیخوابی، آبریزش اشک و خارش بدن را ایجاد کند. مخاطی گرفته از این مطالعه به منظور تعیین تغییرات هیستوپاتولوژیک مخاط تنفسی نای موش صحرایی (رست) که به مدت ۱۸ هفته در معرض بخار فرمالدهید قرار گرفتند، طراحی شد.

**روشها:** مطالعه حاضر بر روی ۲۸ سبب رت نر از نژاد Albino Wistar با سن ۸-۶ هفته انجام شد. این حیوانات به طور تصادفی به ۲ گروه زمان مواجهه (و به طور کامل شبانه به سه گروه آزمایش شامل گروه E (۲ روز در هفته و ۲ ساعت)، گروه B (۲ روز در هفته و ۲ ساعت) و گروه P (۲ ساعت در هر روز در هفته و ۲ ساعت) و یک گروه شاهد (بدون مواجهه) تقسیم شدند. زنده‌های گروه‌های شاهد و مورد پس از پایان ۱۸ هفته تحت بررسی کشته شدند. از نمونه‌های نای پس از میکسوسون و فالت گیری، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ μm تهیه گردید. تمام مقاطع با همان کمپلکس‌های رنگ آمیزی و با میکروسکوپ نوری بررسی شد.

**یافته‌ها:** بهترین ویژگی ایتلیوپاتولوژیک همواره با ماندن مستند مزه‌ها، تغییرات دیسپلاستیک حقیقی و از تشنج مخاطی خصوصاً در گروه آزمایش P مشاهده شد. تغییرات بافتی در گروه P و B به صورت مهم رنگی اپتیموم و بی‌نظمی مزه‌ها و از تشنج حقیقی خصوصاً در گروه مشاهده گردید.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که هر چه مدت زمان مواجهه با بخار فرمالدهید بیشتر شود، تغییرات هیستوپاتولوژیک مشاهده شده در مخاط تنفسی نای موش صحرایی بیشتر خواهد بود.

واژگان کلیدی: فرمالدهید، مخاط، تنفس، نای، موش صحرایی

\* نویسنده پاسخگو: گرگان - کیلومتر ۲ جاده گرگان ساری - دانشکده پزشکی گرگان (بنیاد فلسفی) - گروه علوم تشریحی

دورنگار: ۴۴۲۵۱۶۵ (۰۱۷۱) پست الکترونیک: mjpgolalipour@yahoo.com

## مقدمه

فرمالدهید  $\text{CH}_2\text{O}$  با وزن ملکولی  $30/03$  و بوی تند یک واکنش دهنده بی‌رنگ و قابل اشتعال است که در دما و فشار معمولی اتاق به سرعت پلیمریزه می‌شود. فرمالدهید در آب، اتانل و دی‌اتیل‌اتر قابل حل است و به شکل پلیمریزه (پارافرمالدهید) مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱).

فرمالدهید در هوا، به سرعت توسط نور خورشید اکسید شده و تولید دی‌اکسیدکربن ( $\text{CO}_2$ ) می‌نماید. نیمه عمر این ماده در غیاب دی‌اکسیدنیتروزن ( $\text{N}_2\text{O}$ ) در جو، تقریباً ۵۰ دقیقه در طی روز می‌باشد که در حضور  $\text{N}_2\text{O}$ ، این مدت به ۳۵ دقیقه کاهش می‌یابد (۱).

گرچه منابع متفاوتی از فرمالدهید وجود دارد ولی اصلی‌ترین منبع تماس که بر انسان مؤثر می‌باشد، محیط‌های بسته است. منابع تماسی دیگر شامل انتشار مستقیم به خصوص در فرایند تولید و استفاده از فرمالدهید می‌باشد (۱).

قابلیتهایی چون عمل کردن به عنوان یک ذره الکتروفیل و واکنش با ملکولهای بزرگ و ایجاد پیوندهای متقاطع<sup>۱</sup> غیر قابل برگشت (۲)، فرمالدهید را به عنوان یک تثبیت کننده (فیکساتیو) بافتها در مطالعات بافتی و آسیب شناسی و در تثبیت اجساد مرسوم ساخته است.

مواجهه حاد با بخار فرمالدهید به طور عمده سبب سوزش مخاط چشم و دستگاه تنفسی فوقانی در انسان می‌شود (۳). این در حالی است که مواجهه با این بخار برای یک دوره طولانی به ایجاد تومور بینی در جوندگان منجر شده است (۴).

فرمالدهید همچنین سبب اختلال در عملکرد ریوی (۵)، تحریک و ایجاد واکنشهای آسماتیک در افراد حساس می‌

شود (۶ و ۷).

در طی تشریح جسد، اساتید بخش تشریح و دانشجویان رشته پزشکی در معرض بخار فرمالدهید موجود در فضای سالن تشریح (ناشی از تبخیر ماده فیکساتیو جسد) قرار می‌گیرند. بنابراین به منظور مطالعه تغییرات هیستوپاتولوژیک در مخاط تنفسی ناشی از مواجهه با بخار فرمالدهید در سالن تشریح و نیز تعیین ارتباط این تغییرات با مدت مواجهه، مطالعه حاضر بر روی موشهای صحرایی (رت) انجام شد.

## مواد و روشها

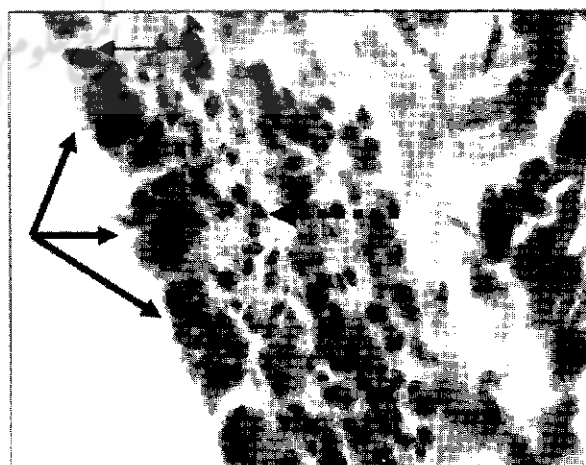
این مطالعه بر روی ۲۸ سررت ۸-۶ هفته ای از نژاد آلبینو ویستار<sup>۳</sup>، تهیه شده از انستیتو پاستور ایران، انجام گرفت. رتها، به طور تصادفی و به تعداد مساوی، براساس تفاوت در میزان ساعات مواجهه با بخار فرمالدهید، در سه گروه مورد آزمایش به صورت: مورد ۱ یا  $E_1$  (۴ روز در هفته، روزی ۴ ساعت)، مورد ۲ یا  $E_2$  (۴ روز در هفته، روزی ۲ ساعت) و مورد ۳ یا  $E_3$  (۲ روز در هفته، روزی ۲ ساعت) و یک گروه شاهد (بدون مواجهه) تقسیم شدند (اعداد داخل پرانتز نشانگر ساعات مواجهه می‌باشد). سنجش وزن هریک از گروهها با ترازوی دیجیتالی، میانگینهای ۲۵۲ گرم برای گروه  $E_1$ ، ۲۰۹ گرم برای گروه  $E_2$ ، ۲۲۲ گرم برای گروه  $E_3$  و ۱۹۵ گرم برای گروه شاهد را نشان داد. میانگین غلظت بخار فرمالدهید موجود در سالن تشریح (محل مواجهه گروههای مورد با بخار)، پس از برداشتن پوشش اجساد به وسیله لوله نشانگر<sup>۴</sup> و پمپ دراگر<sup>۵</sup> مدل ۳۱ ساخت کشور آلمان در ابتدا، اواسط و انتهای مطالعه مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.



در گروه  $E_2$  (H&E, 400x)

ارتشاح نفوسیت

شکل ۲، بی‌نظمی این نابوم



هیپرکروماتوزیس شدید هسته‌ای

ارتشاح نفوسیت

در گروه  $E_1$  (H&E, 400x)

**نتایج**

یافته های هیستوپاتولوژیک در گروه E<sub>1</sub> (۴ روز در هفته، روزی ۴ ساعت) شامل به هم ریختگی اپیتلیوم تنفسی<sup>۸</sup>، همراه با از دست دادن مزکهای سلولهای اپی تلیال بود. ارتشاح خفیف لنفوسیتها در ناحیه زیر اپی تلیوم مشاهده گردید. همچنین هسته های سلولهای اپی تلیال دچار هایپرکرومازی بوده، تغییرات دیسپلاستیک را در حد خفیف نشان دادند (شکل ۱).

تغییرات هیستوپاتولوژیک گروه E<sub>2</sub> و E<sub>3</sub> از شدت کمتری نسبت به گروه E<sub>1</sub> برخوردار بود. به گونه ای که عمده تغییرات قابل مشاهده شامل به هم خوردگی نظم سلولی و به هم ریختگی اپی تلیوم همراه با به هم خوردن نظم مژه ها و ارتشاح خفیف لنفوسیتها در زیر اپی تلیوم بوده است (شکل ۲ و ۳).

هیچگونه تغییر هیستوپاتولوژیک در گروه شاهد مشاهده نشد (شکل ۴) یافته های یاد شده در هر گروه، در تمامی برشهای بافتی آن گروه دیده شد.

**بحث**

این مطالعه نشان داد که مواجهه با بخار فرمالدهید می تواند سبب تغییرات هیستوپاتولوژیک مختلف شامل ارتشاح زیر اپی تلیومی لنفوسیتها، تغییرات دیسپلاستیک، هایپرکرومازی هسته ها، بی نظمی اپیتلیوم و ازدست رفتن سازمان یافتگی طبیعی آن و نیز ریزش مژه های اپیتلیوم تنفسی نای موش آزمایشگاهی شود. به طور مشابه کاماتا<sup>۹</sup> و همکاران، ارتشاح سلولهای انتهایی را در مخاط بینی همه گروههایی که در معرض ۰/۳ ppm، ۲ ppm و ۱۵ ppm از بخار فرمالدهید قرار گرفته بودند، گزارش کرده اند (۸). همچنین

غلظت بخار در حالت تهویه روشن ۶ ppm تا ۱/۵ ppm و در حال تهویه خاموش ۱/۵ ppm تا ۱/۹ ppm بود. دمای سالن ۲۰ تا ۲۶ درجه سانتیگراد و فشار هوای داخل سالن نیز ۷۶۳-۷۶۰ atm بود.

تمامی گروهها در ساعات غیرمواجهه، در اتاق مخصوص نگهداری حیوانات آزمایشگاهی، به دور از محل مواجهه که در آن، غلظت بخار فرمالدهید صفر ppm و حرارت ۲۰-۲۲ درجه سانتیگراد بود، تحت شرایط نور کافی و تهویه مناسب نگهداری می شدند. رژیم غذایی تمامی گروهها یکسان بود که در دو نوبت صبح و عصر در اختیار آنها قرار می گرفت. کلیه گروهها، آب مورد نیاز خود را به صورت ۲۴ ساعته در اختیار داشتند.

قفسهای گروههای مورد، به مدت ۱۸ هفته و براساس زمان بندی یاد شده، هر بار، بر روی میزی در ارتفاعی هم سطح اجساد و به فاصله ۱۵ سانتیمتری از آنها قرار داده می شد. در هنگام هر نوبت مواجهه گروههای مورد، گروه شاهد در اتاق مخصوص نگهداری حیوانات آزمایشگاهی قرار داشت.

پس از اتمام مدت مواجهه، هریک از رتهای گروههای شاهد و مورد با کلروفورم بیهوش شدند و پس از نخاعی کردن به طریق Delocalisation cervical، جدار توراکس باز شد و از ۵ میلیمتری بالای زاویه کارینا، نمونه های نای به طول ۴ میلیمتر جدا گردید و به مدت ۴۸ ساعت به منظور ثابت شدن در محلول کلارک<sup>۶</sup> قرار داده شد. پس از پاساژ بافتی و قالب گیری پارافینی، ۱۰ برش از هر نمونه با ضخامت ۵ میکرومتر تهیه گردید. برشها پس از رنگ آمیزی با روش هماتوکسیلین - اتوزین (H&E) توسط میکروسکوپ نوری الیمپوس<sup>۷</sup> در درشت نمایی های ۱۰۰x، ۲۰۰x و ۴۰۰x مورد بررسی قرار گرفتند.



شکل ۴. نمایش عدم تغییرات هیستوپاتولوژیک در گروه شاهد (عدم مواجهه، H&E، 400x)



شکل ۲. بی نظمی اپی تلیوم، ارتشاح لنفوسیت، در گروه E<sub>2</sub> (H&E، 400x)

## تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و تقدیر خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گرگان بخاطر تصویب و حمایت مالی طرح، جناب آقای مهندس مولودی به خاطر اندازه‌گیری دقیق غلظت بخار فرمالدهید در سالن تشریح و نیز معاونت محترم بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی گرگان، پرسنل بخش علوم تشریح دانشکده پزشکی و بخش پاتولوژی بیمارستان دزیانی، سرکار خانم ثریا غفاری و سرکار خانم مهندس میرزاد بخاطر همکاری صمیمانه اعلام می‌نمایند. همچنین از جناب آقای پرفسور بلداجی استاد دانشکده شایلات دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان به خاطر راهنمایی‌های ارزنده سپاس ویژه اعلام می‌گردد.

## مراجع

- 1- World Health Organization, Geneva. Formaldehyde, (Environmental health criteria, No 89), 1998.
- 2- International Agency for Research on Cancer, Lyon. Wood dust and formaldehyde. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. IARC. 1995; 62: 217-362.
- 3- <http://www.epa.gov/ttn/uatw/hlthef/formaldehyde.html>
- 4- Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, et al. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Res. 1996; 56: 1012-22.
- 5- Berbstein RS, Staynedr LT, Elliott LJ, et al. Inhalation exposure to formaldehyde: An overview of its toxicology, epidemiology, monitoring and control. Am Ind Hyg Assoc J. 1984; 45: 778-85.
- 6- Burge PS, Harries MG, Lam WK, et al. Occupational asthma due to formaldehyde. Thorax. 1985; 40: 255-60.
- 7- Gorski P, Krokowiak A. Formaldehyde induced bronchial asthma-Does it really exist? Polish J Occup M. 1991; 4: 317-20.

ریوئیدی اتسوکا<sup>۱۱</sup> و همکاران، التهاب اندک مخاط تیغه بینی را در رت‌های نژاد F-344 و رت‌های BN که در معرض استنشاق بخار فرمالدهید ۱ درصد قرار گرفته بودند، گزارش کردند که با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد (۹). بی‌نظمی سلول‌ها و هایپرکرومازی هسته سلول‌های مخاط تنفسی به همراه دیسپلازی اندک و خفیف آن که در یافته‌های ما وجود دارند، مشابه نتایج حاصل از مطالعه جاودان و همکاران بر روی مخاط بینی رت‌هایی بود که در معرض ۲ ppm و ۵ ppm بخار فرمالدهید قرار گرفته بودند (۱۰).

مونتریو ریور<sup>۱۱</sup> و پاپ<sup>۱۲</sup> با استفاده از میکروسکوپ الکترونی، غیرطبیعی بودن مژه‌ها را در ایتلیسوم بویایی رت‌هایی که در معرض ۰/۵ ppm بخار فرمالدهید قرار داده شده بودند، گزارش کردند. یافته‌های مطالعه آنها، یافته‌های ما را در باره ناپدید شدن مژه‌ها در گروه E<sub>1</sub> و بهم ریختگی آنها در گروه‌های E<sub>2</sub> و E<sub>3</sub> تقویت می‌کند (۱۱). در مقابل یافته‌های مطالعه حاضر، مواجهه رت‌ها با غلظت ۲ ppm در مطالعه ویلمر<sup>۱۳</sup> و همکاران (۱۲) و مواجهه با غلظت ۱ ppm در مطالعه تسوارت<sup>۱۴</sup> (۱۳) و همکاران، هیچ گونه اثرات هیستوپاتولوژیک را در مخاط بویایی آنها نشان نداد.

تغییرات هیستوپاتولوژیک در گروه E<sub>1</sub> (با بیشترین مدت مواجهه) نسبت به گروه‌های E<sub>2</sub> و E<sub>3</sub> (با مواجهه‌های کوتاه‌تر) شدیدتر بود. مطالعه کرنز<sup>۱۵</sup> و همکاران روی مخاط بویایی رت‌های مواجهه یافته با غلظت‌های ۲ ppm و ۵ ppm و ۶ ppm و ۱۴/۳ ppm، نشان‌دهنده دیسپلازی غیرنئوپلاستیک در گروه ۱۴/۳ ppm بعد از شش ماه مواجهه بود، در حالی که در همین گروه پس از گذشت ۱۸ ماه از مواجهه، دیسپلازی نئوپلاستیک مشاهده گردید (۱۴). فرون<sup>۱۶</sup> و همکاران سه گروه از رت‌ها را به مدت ۴، ۸ و ۱۳ هفته در معرض غلظت ۱۰ ppm قرار دادند. آنها کاهش رشد را در همه گروه‌ها گزارش کردند اما متابلازی مختصر سنگفرشی فقط در گروه ۱۳ هفته‌ای گزارش گردید (۱۵). جاودان و همکاران رت‌های آلبینو ویستار را که در معرض ۲ ppm و ۵ ppm بخار قرار داده بودند به دو گروه: در معرض حاد<sup>۱۷</sup> و تحت حاد<sup>۱۸</sup> تقسیم کردند. یافته‌های آنان نشان داد که تغییرات هیستوپاتولوژی در گروه تحت حاد در مقایسه با گروه حاد، بسیار شدیدتر است (۱۰).

در مقابل مطالعات دیگران، در این مطالعه اثرات احتمالی فرایند سالمندی<sup>۱۹</sup> و ترمیم تدریجی<sup>۲۰</sup> که ممکن است در یافته‌های سایرین اثر گذاشته باشد، با در معرض قرار دادن همه گروه‌ها از شروع تا خاتمه مدت مطالعه، حذف گردید. یافته‌های این مطالعه در باره ارتباط بین تغییرات هیستوپاتولوژیک و زمان مواجهه، به یافته‌های سه مطالعه اخیر (۱۵ و ۱۴ و ۱۰) شباهت دارد. بنابراین به نظر می‌رسد که شدت تغییرات هیستوپاتولوژیک با مدت زمان مواجهه با بخار فرمالدهید ارتباط مستقیم دارد.

11 - Monterio - Riviere

12 - Popp

13 - Wilmer

14 - Zwart

15 - Kerns

16 - Feron

17 - acute exposure

18 - subacute exposure

19 - aging

20 - gradual recovery

8- Kamata E, Nakadate N, Uchida O, et al. Result of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer - 344 rats. J Toxicol Sci. 1997; 22: 239-54.

9- Ohtsuka R, Shuto Y, Fujie H, et al. A further comparative study on early histological changes in respiratory tract of Brown Norway and Fischer-344 rats after short-term inhalation of formaldehyde aerosol. J Toxicol Pathol. 1998; 11: 235-40.

۱۰- جاودان محمد، انتظاری زهرا. اثرات سیتوتوکسیک بخار فرمالدهید بر روی مخاط بینی در طی زمان ۳ و ۲۰ روز. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین. ۱۳۷۸؛ دوره ۲، شماره ۸: ۱۷-۲۳

11- Monterio-Riviere NA, Popp JA. Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. Fund Appl Toxicol. 1966; 6: 251-62.

12- Wilmer JWGM, Woutersen RA, Appelman LM, et al. Subchronic (13-week) inhalation toxicity of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. Toxicol Lett. 1989; 47: 287-93.

13- Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JWGM, et al. Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentration of formaldehyde vapour. Toxicology. 1988; 51: 87-99.

14- Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, et al. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. Cancer Res. 1983; 43: 4382-92.

15- Feron LM. Nasal tumors in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. Cancer Lett. 1988; 39: 101-11.

✂

### پروژه اشتراک مجله علمی پزشکی قانونی

مجله علمی پزشکی قانونی فصلنامه‌ای پژوهشی است که توسط سازمان پزشکی قانونی کشور منتشر می‌گردد. بهای اشتراک سالانه مجله (با هزینه ارسال) ۳۰۰۰۰ ریال و برای دانشجویان ۱۵۰۰۰ ریال است که می‌باید به حساب ۹۰۱۲۵ بانک ملی شعبه کاخ دادگستری کد ۱۹۵ (قابل پرداخت در کلیه شعب بانک ملی در سراسر کشور) واریز گردد. مدارک مورد نیاز شامل اصل فیش (حواله)، فرم تکمیل شده درخواست اشتراک (فرم ذیل) و کپی کارت دانشجویی برای دانشجویان می‌باشد.

نشانی: تهران- ضلع جنوبی پارک شهر- خیابان بهشت- سازمان پزشکی قانونی کشور

دفتر مجله علمی پزشکی قانونی کدپستی: ۱۱۱۴۴

تلفن: ۵۶۱۹۰۹۹ نمابر: ۵۸۹۰۷۰۳

Email: IJLM@LMO.org.ir

شماره اشتراک:

نام:

نام خانوادگی:

شغل: ..... مدرک تحصیلی: ..... رشته تحصیلی: .....

شماره مورد نیاز از شماره: ..... تعداد مورد نیاز: ..... جلد از هر شماره: .....

نشانی کامل پستی: .....

.....

.....

کدپستی: .....

تلفن تماس: .....

مدرک ارسالی بانکی (فیش بانکی حواله بانکی) شماره مدرک: .....

در صورت اشتراک قبلی شماره اشتراک را ذکر کنید .....