

Subacute Exposure to Gaseous Formaldehyde and its Effect on GSH and MDA Levels in liver Tissue of Male Albino Wistar Rat

Ali Khavanin¹,
Asghar Dehghani²,
Mohammad Ranjbarian²,
Mansour Rezazadeh Azari²,
Mohammad Sajad Emami Al Agha³,
Sara Azizian⁴

¹ Department of Professional Health and Environmental Health, Faculty of Medicine, Trbiat Modares University, Tehran, Iran

² Department of Professional Health, Faculty of Health, Shahid Neheshti Univeristy of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ MSc Students of Biochemistry, Faculty of Medicine, Trbiat Modares University, Tehran, Iran

⁴ Department of Environmental Health, Faculty of Health, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received February 6, 2012; Accepted June 18, 2012)

Abstract

Background and purpose: Exposure to formaldehyde (FA), a highly-used chemical in industries, can induce serious health problems. Aim of this study was to explore the status of oxidant and antioxidant parameters in liver tissue of rats exposed to FA inhalation.

Materials and methods: Twenty-one male albino Wistar rats divided into 3 separate groups randomly (n=7). Rats in groups 1 and 2 were respectively exposed to atmospheres containing 6 and 12 PPM FA continuously (8 hours/day, 14 days), while animals in group 3 which served as control group were not exposed to any stress source. The animals were anesthetized by CO₂ and after decapitation, liver samples were collected and processed for estimation of MDA and GSH levels in the supernatant by spectrophotometric method in control and exposed groups. Data were analyzed by nonparametric tests and significance was expressed as P<0.05.

Results: The present research findings showed statistically significant body weight loss in FA (12ppm) exposed group compared to the control and also FA (6ppm) exposed groups. However, a statistically significant decrease in liver weight and liver/body weight ratio was observed in the exposed groups compared to the control group (P<0.05). FA exposed groups showed a statistically significant decrease in GSH level in liver tissue and statistically significant increase in MDA level in liver tissue (P<0.05). However, the levels of changes in biochemical parameters in FA exposed groups were not dose-dependent.

Conclusion: The results of present study show that exposure to formaldehyde is toxic to liver tissue. Further research for exploring the toxicity of FA in occupationally exposed groups is recommended.

Key words: Formaldehyde, Oxidative stress, Reduced Glutathione, Lipid peroxidation and Malondialdehyde

بررسی سطح گلوکوتایون و مالن دی آلدئید کبد موش های صحرایی نر در مواجهه با فرمالدئید گازی به شکل تحت حاد

علی خوانین^۱
اصغر دهقانی^۲
محمد رنجبریان^۲
منصور رضا زاده آذری^۲
محمد سجاد امامی آل آقا^۳
سارا عزیزیان^۴

چکیده

سابقه و هدف: فرمالدئید ترکیب زیان آور شیمیایی است که به طور گسترده در صنعت مورد استفاده قرار می گیرد. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی وضعیت پارامترهای آنتی اکسیدانی و لیپید پراکسیدانی بافت کبد در اثر مواجهه با فرمالدئید گازی انجام گرفت.

مواد و روش ها: در مطالعه حاضر، تعداد ۲۱ سر موش صحرایی نر آلبینو و یستار در سه گروه مورد استفاده قرار گرفت. که به ترتیب: (۱) مواجهه با فرمالدئید ۶ppm (۱۴روز و روزانه ۸ ساعت)، (۲) مواجهه با فرمالدئید ۱۲ppm (۱۴روز و روزانه ۸ ساعت) و (۳) گروه کنترل هیچ مواجهه با فرمالدئید نداشت. در پایان دوره ۱۴ روزه آزمایش، پس از جراحی موش ها، نمونه های کبد هموزن شده به منظور بررسی تأثیر فرمالدئید بر مقدار گلوکوتایون (GSH) و مالن دی آلدئید (MDA) به کمک دستگاه اسپکتوفتومتر مورد استفاده قرار گرفتند. داده ها توسط آزمون ناپارامتری و در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته ها: یافته های پژوهش حاضر کاهش معنی دار آماری وزن نمونه ها را در گروه مواجهه یافته با فرمالدئید ۱۲ppm نسبت به گروه کنترل و همچنین فرمالدئید ۶ppm نشان داد. کاهش نسبت وزن کبد به بدن در گروه های مداخله نسبت به کنترل از نظر آماری به طور معنی داری بیشتر بود ($p < 0/05$). به علاوه نتایج پارامترهای مورد اندازه گیری نشان دهنده کاهش معنی دار مقدار GSH بافت کبد و افزایش مقدار MDA بافت کبد گروه های مواجهه یافته با فرمالدئید نسبت به گروه کنترل بود ($p < 0/05$). شایان ذکر است که افزایش مقدار MDA و کاهش مقدار GSH در گروه های تماس یافته با فرمالدئید وابسته به دوز بودن را نشان نداد.

استنتاج: یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که مواجهه با فرمالدئید می تواند منجر به بروز سمیت در بافت کبد گردد. در ضمن به منظور بررسی سمیت فرمالدئید در جوامعی که به صورت شغلی در معرض مواجهه با این عامل می باشند، انجام تحقیقات بیشتر پیشنهاد می گردد.

واژه های کلیدی: فرمالدئید، استرس اکسیداتیو، گلوکوتایون احیا، لیپید پراکسیداسیون، مالن دی آلدئید

مقدمه

فرمالدئید گازی محرک، فوق العاده واکنش زا (۱، ۲)، است (۳، ۴). فرمالدئید به ندرت به شکل اولیه اش دیده می شود زیرا که نیمه عمر کوتاهی در هوا دارد و با با قابلیت حلالیت بالا در آب و دارای بوی تند

E-mail: dehghani.herfee@gmail.com

مؤلف مسئول: اصغر دهقانی - تهران: بزرگراه شهید چمران، بلوار دانشجو، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده بهداشت

۱. گروه بهداشت حرفه ای و بهداشت محیط، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۲. گروه بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

۴. گروه بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۱۲/۱۵ تاریخ تصویب: ۹۱/۳/۲۹

تجزیه شدن در نور تولید ماده سمی می کند (۵، ۷). فرمالدئید یک ترکیب شیمیایی مهم برای اقتصاد جهانی است و استفاده فراوانی در ساختمان سازی، صنایع چوب، الیاف، فرش بافی، مبیل سازی و در صنایع شیمیایی دارد (۸). موسسه ایمنی و بهداشت شغلی برآورد نموده است که در حدود ۱/۹ میلیون نفر کارگر در معرض فرمالدئید در غلظت بین ۰/۱-۰/۵ ppm ($0.1-0.5 \text{ mg/m}^3$)، حدود ۱۲۳۰۰۰ (123000 mg/m^3)، در حدود بین ۰/۵-۰/۷۵ ppm ($0.5-0.75 \text{ mg/m}^3$)، در حدود ۸۴۰۰۰ نفر در غلظت ۰/۷۵-۱ ppm ($0.75-1 \text{ mg/m}^3$)، بیشتر از ۱ ppm (1 mg/m^3) مواجهه دارند (۹). همچنین در مطالعات دیگر نشان داده شده که غلظت فرمالدئید در دپارتمان پاتولوژی بیمارستان در محدوده ۵/۶-۰/۴ ppm می باشد (۱۰). در پژوهش Rangkoy در صنعت ساخت نئوپان نیز نشان داده شد که متوسط تماس فردی با فرمالدئید در محدوده ۱/۸۱-۲/۳۳ ppm می باشد (۱۱). این در حالی است که مؤسسه ایمنی و بهداشت شغلی حد مواجهه قابل قبول (Permissible exposure limit: PEL) را ۰/۷۵ ppm بیان نموده است و حد فعالیت کاری ۸ ساعت را ۰/۵ ppm اعلام کرده است (۹).

آژانس بین المللی تحقیقات سرطان در سال ۲۰۰۴ در طبقه بندی مجدد خود فرمالدئید را به عنوان عامل سرطان زای انسانی سرطان تیغه بینی معرفی نمود (۸) و متعاقب آن در سال ۲۰۰۹ فرمالدئید را به عنوان سرطان زای تیغه بینی و لوسمی معرفی نمود (۱۲). چندین مطالعه اظهار کرده اند که اثرات سیستمیک فرمالدئید مرتبط با تولید ROS در خون (۱۳، ۱۴)، کبد (۱۵، ۱۷)، کلیه (۱۸، ۱۹) و پروستات (۲۰) می باشد. در حالت طبیعی بین تولید ترکیبات مشتق شده از اکسیژن (اکسیدان ها) و میزان فعالیت سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی تعادلی تقریبی وجود دارد. در صورتی که این تعادل به سمت ترکیبات مشتق شده از اکسیژن متمایل شود، استرس

اکسیداتیو ایجاد می شود و منجر به آسیب بیولوژیکی می گردد (۲۱، ۲۲). اثرات مضر احتمالی گونه های فعال اکسیژن از طریق سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی سلول از جمله آنزیم هایی مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز خنثی می گردد. همچنین گلو تاتیون به عنوان آنتی اکسیدان باعث افزایش حلالیت سموم و دفع آن ها از بدن می شود (۲۳).

مکانیسم های بالقوه سرطان زایی فرمالدئید شامل واکنش پذیری DNA (پیوند کووالانسی)، جهش ژن، شکست کروموزومی، آنوپلوئیدی و اثرات اپی ژنتیک می باشند. منحنی های دوز پاسخ برای اتصال DNA-پروتئین، تکثیر سلولی و تشکیل تومور الگوهای مشابهی را با افزایش تند در شیب در غلظت های بالاتر از ۶ ppm نشان می دهند (۲۴). مکانیسم های بیولوژیکی متعددی به منظور ارتباط احتمالی بین سرطان های لنف و خون سازها و مواجهه با فرمالدئید ارائه شده اند. از جمله مکانیسم های ارائه شده برای لوسمی ناشی از فرمالدئید عبارتند از: ۱) آسیب مستقیم به سلول های بنیادی در مغز استخوان، ۲) آسیب به سلول های بنیادی در گردش خون ۳) آسیب به سلول های بنیادی موجود در شاخک های بینی یا مخاط بویایی (۳۹، ۴۰).

از آن جا که فرمالدئید به عنوان آلاینده شیمیایی مخاطره آمیزی در محیط کار محسوب می گردد و با توجه به این که هدف نهایی در بهداشت حرفه ای پیشگیری از عوارض ناشی از کار می باشد. تحقیق حاضر با هدف بررسی تغییرات پارامترهای آنتی اکسیدانی (گلو تاتیون) و لیپید پراکسیدانی (مالن دی آلدئید) در اثر مواجهه با فرمالدئید انجام گردید.

مواد و روش ها

انتخاب نمونه ها و مواد شیمیایی: در این مطالعه ۲۱ سر موش صحرایی نر (Albino Wistar) در محدوده وزنی 20 ± 15 گرم تهیه شده از انستیتو تحقیقاتی پاستور مورد استفاده قرار گرفت. نمونه ها در حیوانخانه

مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تحت چرخه روشنایی/تاریکی، ۱۲/۱۲ ساعت (روشنایی از ۷ صبح تا ۷ عصر)، دمای محیط $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص حیوانات نگهداری شدند. در این پژوهش، موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رعایت گردید. مواد شیمیایی مورد استفاده در این تحقیق از شرکت سیگما و مرک تهیه گردید. حیوانات بر حسب نوع مواجهه به طور تصادفی در ۳ گروه به شرح زیر است: قرار گرفتند: (۱) مواجهه با فرمالدئید ۶ppm (۱۴ روز و روزانه ۸ ساعت)، (۲) مواجهه با فرمالدئید ۱۲ ppm (۱۴ روز و روزانه ۸ ساعت) (۳) گروه کنترل هیچ مواجهه ای با فرمالدئید نداشت. معمولاً در مطالعات بنیادی از غلظت های بالای عامل استرس آور استفاده می نمایند (کمتر از LC_{50}) تا در صورت تأثیر در مطالعات بعدی از غلظت های پایین یا در حد استاندارد مواجهه استفاده نمایند. که در مطالعه حاضر نیز از غلظت های ۱۲ ppm و ۶ استفاده گردید. اتاقک مواجهه طوری طراحی شده بود که به طور همزمان ۷ سر موش صحرایی در آن قرار گیرند. فرمالدئید گازی تولید شده توسط فرایند ترمال دی پلیمریزاسیون پارافرمالدئید به صورت منظم توسط دستگاه قرائت مستقیم کالیبره شده فوچک $5000+$ شرکت یون بیانس آمریکا درون اتاقک مورد پایش قرار گرفت. ظرفیت خروجی محفظه شفاف از جنس پلکسی گلاس (با حجم داخلی ۶۰ لیتر) با ۱۲ بار تهویه در ساعت تنظیم گردید.

تیوباربتوریک اسید (TBA)، تری کلرواستیک اسید (TCA)، ۵،۵- دی تیوبیس (۲- نیترو بنزوئیک اسید) (DTNB) از شرکت سیگما (آمریکا) و متانول، NACL و EDTA از شرکت مرک (آلمان) تهیه گردید. شیمادزو- یو وی ۳۱۰۰ (استرالیا) برای اندازه گیری MDA و GSH استفاده شد.

مواجهه با فرمالدئید: گاز فرمالدئید از طریق فرایند

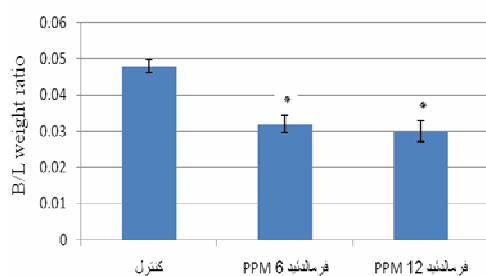
ترمال دی پلیمریزاسیون پارافرمالدئید (مرک آلمان) تهیه گردید. غلظت فرمالدئید گازی درون اتاقک مواجهه توسط دستگاه قرائت مستقیم فوچک کنترل گردید از آنجا که فوچک دستگاه قرائت مستقیم برای اندازه گیری ترکیبات آلی فرار می باشد، و دارای حداکثر درصد خطای ۵ درصد می باشد.

به منظور نمایش مقدار واقعی غلظت باید به طور منظم کالیبره گردد که دچار خطا نشود. علاوه بر کالیبراسیون منظم، اعتبارسنجی دستگاه فوچک توسط روش ۲۰۱۶ Niosh (نمونه برداری با استفاده از لوله های جاذب پوشیده شده با DNPH (2,4- dinitrophenylhydrazine) بازجذب توسط ۱۰ میلی لیتر استونیتریل و آنالیز با دستگاه HPLC مجهز به دکتور فرا بنفش UV در طول موج ۳۶۰ نانومتر) انجام گرفت.

جراحی و آماده نمودن نمونه ها: نمونه ها بعد از بیهوشی توسط استنشاق دی اکسید کربن (CO_2)، در پایان روز پانزدهم (به منظور جلوگیری از اثر حاد مواجهه با فرمالدئید روز چهاردهم) سربریده شدند. بعد از جدا کردن بافت کبد و آماده کردن آن برای آنالیز بیوشیمیایی، نمونه ها توسط بافر فسفات ($\text{pH}=7$) شسته شدند. بافت کبد در همه گروه های توزین و در بافر تریس هموژن شدند.

اندازه گیری مقدار GSH: میزان GSH بافت کبد از طریق واکنش محلول رویی هموژن شده با واسطه بافر تریس ۰/۰۲ درصد حاوی EDTA ۰/۰۲ مولار ($\text{pH}=8/9$) و DTNB ۰/۰۱ مولار جذب در طول موج ۴۱۲ نانومتر مطابق با روش سیدلا کو لیندسی اندازه گیری شد (۲۵). با استفاده از منحنی استاندارد، مقدار GSH محلول محاسبه گردید.

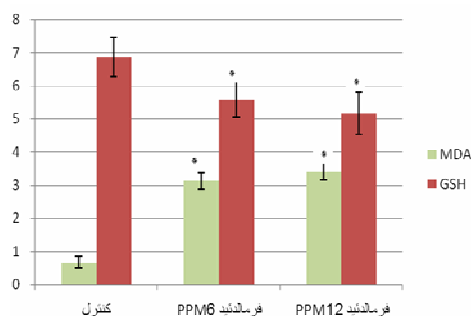
اندازه گیری مقدار MDA: در این مطالعه از معرف TBA جهت اندازه گیری MDA بافت کبد استفاده گردید (۲۶). جذب محلول واکنشی MDA+TBA در طول موج ۵۳۵ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر مدل



نمودار شماره ۲: نسبت وزن کبد به بدن، * $p < 0.05$ در مقایسه با کنترل

۲- نتایج اندازه‌گیری MDA و GSH در بافت کبد:

مطابق یافته‌های نمودار شماره ۳ و براساس آزمون کروسکال-والیس، مقدار MDA بافت کبد گروه‌های مواجهه نسبت به گروه کنترل از نظر آماری افزایش معنی‌داری داشته است ($p < 0.05$). البته افزایش میزان MDA در گروه‌های مواجهه با فرمالدئید وابسته به دوز نمی‌باشد. افزایش مقدار MDA در گروه‌های فرمالدئید ۶ PPM و فرمالدئید ۱۲ PPM نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۷۹ و ۸۰ درصد می‌باشد.



نمودار شماره ۳: مقدار MDA و GSH در بافت کبد، * $p < 0.05$ در مقایسه با کنترل

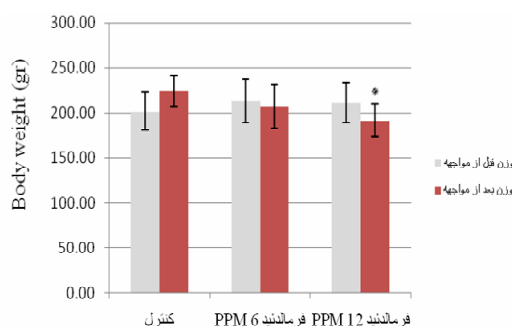
مطابق یافته‌های موجود در نمودار شماره ۳، مقدار GSH بافت کبد در گروه‌های مداخله نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌دار آماری کاهش یافته است ($p < 0.05$). کاهش مقدار GSH در گروه‌های فرمالدئید ۶ ppm و فرمالدئید ۱۲ ppm نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۱۸ و ۲۴ درصد می‌باشد.

(شیمادزو-۳۱۰۰) خواننده شد (در نمونه‌های بلانکب جابه مؤزنیافتاز با فرسفات استفاده گردید) و مقدار MDA با استفاده از ضریب خاموشی مولی آن ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) محاسبه گردید (۲۷).

روش آماری: در این پژوهش برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS16 استفاده گردید. برای تعیین میانگین و انحراف معیار داده‌ها از آمار توصیفی استفاده شد. از تست‌های ناپارامتری کروسکال والیس و من ویتنی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها با سطح معنی‌داری ($p < 0.05$) استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج اندازه‌گیری وزن رت و وزن بافت کبد آن‌ها همان‌طور که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است، وزن رت‌ها قبل از مواجهه اختلاف معنی‌داری با هم ندارند، ولی بعد از مواجهه براساس آزمون کروسکال والیس میانگین وزن در گروه فرمالدئید ۱۲ ppm نسبت به گروه‌های فرمالدئید ۶ ppm و کنترل معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.05$). با توجه به نمودار شماره ۲، نسبت وزن کبد به بدن در گروه‌های مواجهه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است ($p < 0.05$). همچنین نشان داده شده که نسبت وزن کبد به بدن در گروه‌های مواجهه با فرمالدئید وابسته به دوز می‌باشد ($p < 0.05$).



نمودار شماره ۱: وزن رت‌ها قبل و بعد از مواجهه، * $p < 0.05$ در مقایسه با کنترل

بحث

مسیر اصلی تماس با فرمالدئید از راه استنشاقی است، که به دلیل گازی بودن فرمالدئید در دمای اتاق است (۲۸). فرمالدئید در دستگاه تنفسی و گوارش سریع و تقریباً به طور کامل جذب می شود در حالی که جذب پوستی آن کم می باشد (۸). فرمالدئید استنشاق شده سریعاً از طریق سلول های اپیتلیال موکوز بینی گونه پستانداران جذب می شود. فرمالدئید، هنگامی که به لایه اپیتلیال وارد می شود سریع و به طور معکوس به گلوپاتیون متصل می شود و تولید S-هیدروکسی متیل گلوپاتیون S-hydroxymethylglutathione می نماید (۲۹)، که یکی از عوامل کاهش GSH در گروه های مواجهه یافته با فرمالدئید را همین عامل می توان بیان نمود.

براساس مطالعات انجام شده وزن از عواملی است که در اثر استرس کاهش می یابد. در مطالعه Feron که رت ها با غلظت های ۲۰ و ۱۰ ppm فرمالدئید به مدت ۴ هفته، هفته ای ۵ روز و روزانه ۶ ساعت مواجهه داشتند، وزن بدن در طول مدت مواجهه، در گروه مواجهه یافته به غلظت بالا به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کمتر بود (۳۰)، که در مطالعه حاضر نیز وزن نمونه ها در گروه فرمالدئید ۱۲ ppm نسبت به کنترل به طور معنی داری کاهش یافته است. کاهش بیش از ۱۰ درصد وزن بدن نمونه های مواجهه یافته با فرمالدئید نسبت به کنترل در چندین مطالعه به شرح زیر نشان داده شده است: (۱) موش های ماده در حال رشد مواجهه به ۱۹/۹ ppm (۲) موش های نر ۸، ۶ ساعت در روز برای ۶ هفته (۱۵)، (۳) موش تماس یافته به غلظت ۹/۹ یا ۱۹/۹ ppm ۸ ساعت در روز، ۵ روز در هفته برای ۴ یا ۱۳ هفته (۳۱)، (۴) موش های نر تماس یافته به غلظت ۱۰ ppm یا ۵، ۸ ساعت در روز، ۵ روز در هفته برای ۴ یا ۱۳ هفته (۳۲)، (۵) موش ماده تماس یافته به غلظت ۱۰ ppm یا ۵، ۶ ساعت در روز، ۵ روز در هفته برای ۲ هفته (۳۳). در مطالعه حاضر کاهش وزن بدن نمونه ها در مواجهه با فرمالدئید وابسته به دوز نمی باشد در مطالعه Wilmer که رت ها به مدت

۱۳ هفته، ۵ روز در هفته و روزانه ۸ ساعت به صورت منقطع (۳۰ دقیقه مواجهه و ۳۰ دقیقه بدون مواجهه) در تماس با غلظت های ۴، ۲، ۱ ppm فرمالدئید قرار گرفتند، بین وزن بدن موش ها در گروه های تماس یافته نسبت به کنترل هیچ تفاوتی مشاهده نشد (۳۴).

براساس نتایج وزن کبد در گروه های مواجهه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشته است که مطابق با یافته های مطالعات Kamata (۳۵) و Rusch (۳۶) می باشد. که البته در مطالعه Kum که موش ها در مواجهه توام با فرمالدئید و زایلین قرار گرفتند وزن کبد نمونه بالغ در گروه های تماس یافته نسبت به کنترل تغییری نشان نداد (۱۵). همچنین نشان داده شده که کاهش وزن کبد در گروه های مواجهه یافته با فرمالدئید وابسته به دوز می باشد، براساس نسبت وزن کبد به وزن موش نیز مشاهده شد که این پارامتر نیز در گروه های مورد نسبت به کنترل معنی دار می باشد.

همان طور که در نتایج پژوهش حاضر مشخص شد، مواجهه با فرمالدئید باعث افزایش متابولیت های اکسیداسیون در خون و بافت کبد شده و این افزایش در متابولیت های اکسیداسیون باعث کاهش آنتی اکسیدان بافت ها گردیده است، که می توان بیان نمود که افزایش معنی دار مقدار MDA خون و بافت کبد در گروه مواجهه یافته با فرمالدئید ۶ ppm نسبت به گروه کنترل، با کاهش معنی دار مقدار GSH خون و بافت کبد در این گروه همراه می باشد. همچنین در گروه مواجهه یافته با فرمالدئید ۱۲ ppm نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی دار مقدار MDA خون و بافت کبد، با کاهش معنی دار مقدار GSH خون و بافت کبد همراه می باشد. مطالعه Sogut و همکاران که موش ها با غلظت های ۲۰ و ۱۰ ppm به مدت ۴ هفته (۸ ساعت در روز و ۵ روز در هفته) مواجهه داشتند. نتایج کاهش قابل توجه مقدار GSH (در غلظت ۲۰ و ۱۰) و فعالیت XO در بافت کبد نسبت به گروه کنترل نشان داد که مطابق با نتایج مطالعه حاضر می باشد. مقادیر MDA و NO در

این دو گروه نسبت به کنترل بدون تغییر بود (در غلظت ppm ۲۰ و ۱۰) که نتایج برخلاف نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. یافته‌های مطالعه Sogut نشان داد که سیستم آنتی‌اکسیدانی بافت کبد با افزایش غلظت فرمالدئید تا حدی دچار آسیب می‌شود. و GSH تأثیر قابل توجه ویژه‌ای در سمیت کبدی فرمالدئید تحت حاد دارد (۱۷). نتایج مطالعه Saito در سال ۲۰۰۵ که به منظور بررسی اثر سمی فرمالدئید انجام گرفت، کاهش قابل توجه گلوکوتایون سلولی به عنوان مارکر استرس اکسیداتیو را گزارش نمود (۳۷)، که این کاهش سطح گلوکوتایون مطابق با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

مطالعه‌ای به منظور بررسی آسیب اکسیداتیو فرمالدئید (به مدت ۲ هفته با غلظت 10 mg/m^3) در بیضه موش‌های بالغ انجام گردید. نتایج بعد از مواجهه، کاهش معنی‌دار وزن بیضه، فعالیت SOD، GSH-PX و GSH را نشان داد. از آن‌جا که مطالعه حاضر در خون و بافت کبد انجام گرفته، نتایج نشان دهنده اثر سیستمیک فرمالدئید در بدن می‌باشند. مقدار MDA در بیضه نمونه‌های مواجهه یافته به فرمالدئید نسبت به گروه کنترل افزایش قابل توجهی را نشان داد که مطابق با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. درمان با ویتامین ای (E) این پارامترها را در گروه تحت مواجهه E+FA جبران کرد، که در بحث پیشگیری از استرس اکسیداتیو استفاده از مواد آنتی‌اکسیدانی پیشنهاد می‌گردد (۲۰). در سال ۲۰۰۰، Petushok میزان تغییرات مقدار پراکسیداسیون چربی مانند افزایش مالن دی‌آلدئید و فعالیت کاتالاز در خون موش مواجهه یافته به فرمالدئید (7 Appm) ساعت در روز ۵ روز) را نشان داد. تغییراتی در میزان گلوکوتایون دیده نشد (۱۳)، که شاید به دلیل کوتاه بودن مدت زمان مواجهه می‌باشد. مطالعه Njoya در سال ۲۰۰۹ که بررسی اثر بافت‌شناسی بخار فرمالدئید بر روی دستگاه

تنفسی نمونه بود. افزایش فعالیت MDA و کاتالاز در ریه نمونه‌های مواجهه یافته دیده شد و نشان داده شد که تغییرات در مواجهه‌های طولانی‌تر بیشتر می‌باشد (۳۸). البته این نکته نیز قابل ذکر است که در مطالعه حاضر تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی در گروه‌های مواجهه با فرمالدئید وابسته به دوز نبوده است.

مطابق با نتایج مطالعات مذکور، در پژوهش حاضر نیز افزایش معنی‌دار مقدار MDA بافت کبد گروه‌های مواجهه یافته با فرمالدئید نسبت به گروه کنترل، با کاهش معنی‌دار مقدار GSH بافت کبد در این گروه‌ها همراه می‌باشد. همچنین شایان ذکر است که در مطالعه حاضر تغییرات پارامترهای اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی در گروه‌های مواجهه با فرمالدئید وابسته به دوز بودن را نشان نداد. باید توجه داشت که در این مطالعه مواجهه از نوع تحت حاد می‌باشد ولی مواجهه در محیط‌های کاری مزمن می‌باشد و برای تعیین اثر قابل تعمیم به محیط کار نیاز به مواجهه بیش از ۹۰ روز می‌باشد. در ضمن به منظور بررسی سمیت فرمالدئید در جوامعی که به‌صورت شغلی در معرض مواجهه با این عامل می‌باشند، انجام تحقیقات بیشتر پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری

با سپاس از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر تأمین هزینه طرح تحقیقاتی با شماره قرارداد ۲۵/۱۱/۲۵۱۷ پ و تشکر از کارشناس آزمایشگاه گروه بهداشت حرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی آقای مرتضی یعقوبی و کارشناس آزمایشگاه گروه بهداشت حرفه‌ای دانشگاه تربیت مدرس آقای مهندس سلیمانی آن‌که در انجام این تحقیق همکاری نمودند.

References

1. Heck HD, Casanova M, Starr TB. Formaldehyde toxicity- new understanding. *Crit Rev Toxicol*, 1990. 20: p. 397-426.
2. Bolt HM. Experimental toxicology of formaldehyde. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1987. 113(4): p. 305-309.
3. Smith AE. Formaldehyde. *Occup Med*, 1992. 42: p. 83-88.
4. Franklin P, Dingle P, Stick S. Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161: p. 1757-1759.
5. Cheng G, Shi Y, Sturla SJ, Jalar JR, McIntee EJ, Villalta PW, Wang M, Hecht SS. Reactions of formaldehyde plus acetaldehyde with deoxyguanosine and DNA: Formation of cyclic deoxyguanosine adducts and formaldehyde cross-links. *Chem Res Toxicol*, 2003. 16: p. 145-152.
6. Metz B, Kersten GF, Hoogerhout P, Brugghe HF, Timmermans HA, de Jong A, Meiring H, ten Hove J, Hennink WE, Crommelin DJ, Jiskoot W. Identification of formaldehyde-induced modifications in proteins: Reactions with model peptides. *J Biol Chem*, 2004. 279: p. 6235-6243.
7. Gurel A, Coskun O, Armutcu F, Kanter M, Ozen OA. Vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in frontal cortex and hippocampus: Biochemical and histological studies. *J Chem Neuroanat*, 2005. 29: p. 173-178.
8. IARC, Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-Butoxy-2-propanol. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2006. 88.
9. WHO. Formaldehyde: Concise International Chemical Assessment Document 40. 2002 [cited; Available from: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad40.htm>. Accessed September 11, 2003.
10. Shaham J, Bomstein Y, Gurvich R, Rashkovsky M, Kaufman Z. DNA-protein crosslinks and p53 protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. *Occup Environ Med*, 2003 Jun; 60(6): p. 403-409.
11. Rangkoj HA. Evaluation of formaldehyde exposure level and its respiratory effects on workers in a neopan (particle board) industry and suggesting suitable methods of control, in medical sciences. 1376, tarbiatmodarres: tehran. p. 1-4.
12. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V. On behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, A review of human carcinogens. Part F. Chemical agents and related occupations, *The Lancet Oncol*. 10 (2009) 1143-1144.
13. Petushok N. Activity of glutathione-related enzymes in rat tissues after formaldehyde exposure. *Curr Top Biophys*, 2000. 24(2): p. 167-169.
14. Shaham J, Bomstein Y, Gurvich R, Rashkovsky M, Kaufman Z. DNA-protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde-in vitro and in vivo studies. *Carcinogenesis*, 1996. 17(1): p. 121-125.
15. Kum C, Kiral F, Sekkin S. Effects of xylene and formaldehyde inhalations on oxidative

- stress in adult and developing rats livers. *ExpAnim*, 2007. 56(1): p. 35-42.
16. Teng S, Beard K, Pourahmad J, Moridani M, Easson E, Poon R, OBrien PJ. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. *Chem. Biol. Interact*, 2001: p. 130-132 285-296.
 17. Sogut S, SongurA, OzenO. Does the subacute (4-week) exposure to formaldehyde inhalation lead to oxidant/antioxidant imbalance in rat liver? *Eur J Gen Med*, 2004. 1(3): p. 26-32.
 18. Kum S, Sandiksi M, Eren U, Metin N. Effect of formaldehyde and xylene inhalation on fatty Liver and Kidney in adult and developing rats. *Journal of animal and veterinary advances*, 2010. 9(2):p. 396-401.
 19. Zararsiz I, SonmezM, YilmazH. Effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde- induced nephropathy in rats. *Toxicol Ind Health*, 2006. 22(5): p. 223-229.
 20. Zhou D, QiuS, ZhangJ. The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats. *Asian J Androl*, 2006. 8(5): p. 584-585.
 21. Mates JM, Perez-GomezC, DecastroIN. Antioxidant enzymes and human diseases. *ClinBiochem*, 1999. 32: p. 595-603.
 22. Abuja PM, AlbertiniR. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Review. *ClinicaChimicaActa*, 2001. 306: p. 1-17.
 23. Elsayed MN. Antioxidant mobilization in response to oxidative stress: A dynamic environmental nutritional interaction. *Nutrition*, 2001. 10: p. 827-834.
 24. National Toxicology Program. Final Report on Carcinogens Background Document for Formaldehyde. Republic Carcinogen Background Document. 2010 Jan; (10-5981): i- 512.
 25. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein bound and nonprotein sulphhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 1968; 25(1):192-205.
 26. Wills ED. Lipid peroxide formation in microsomes: General consideration. *Biochem J*. 1969; 113: 315-324.
 27. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*. 1978; 52:302-311.
 28. ACGIH Formaldehyde. *Applied Occupational Environmental Hygiene*. 1992; 7: 852-874.
 29. Franks SJ. A mathematical model for the absorption and metabolism of formaldehyde vapour by humans. *ToxicolApplPharmacol*. 2005. 206(3): 309-320.
 30. Feron VJ, Bruyntjes JP, Woutersen RA, Immel HR, Appelman LM. Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Lett*. 1988. 39(1): 101-111.
 31. Ozen OA, Yaman M, Sarsilmaz M, et al. Testicular zinc, copper and iron concentrations in male rats exposed to subacute and subchronic formaldehyde gas inhalation. (Erratum in: *J Trace Elem Med Biol*. 2002. 17(1):6.
 32. Ozen OA, Yaman M, Sarsilmaz M, et al. Testicular zinc, copper and iron concentrations in male rats exposed to subacute and subchronic formaldehyde gas inhalation. (Erratum to: *J Trace Elem Med Biol*. 2003. 16(2):119-122.

33. Jung W, Kim E, Lee E, et al. Formaldehyde exposure induces airway inflammation by increasing eosinophil infiltrations through the regulation of reactive oxygen species production. *Environ ToxicolPharmacol*. 2007. 24(2):174–182.
34. Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *ToxicolLett* .1989.47(3): 287-293.
35. Kamata E, Nakadate M, Uchida O. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J ToxicolSci* 1997; 22: 239-254
36. Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. A 26- week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. *ToxicolApplPharmacol* 1983; 68: 329-343.
37. Saito Y, Nishio K, Yoshida Y, Niki E. Cytotoxic effect of formaldehyde with free radicals via increment of cellular reactive oxygen species. *Toxicology*, 2005. 210: 235–245.
38. Njoya HK. Histopathological effect of exposure of Formaldehyde vapour on the trachea and lung of adult wistar rats. *IJB*, 2009. 7(3): 160-165.
39. Zhang L, Beane Freeman LE, Nakamura J, Hecht SS, Vandenberg JJ, Smith MT, et al. Formaldehyde and leukemia: Epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2010. 51: 181-191.
40. Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutation Res*. 2009. 681:150-168.