



Effects of Inhaling Normal and Super Gasoline Vapors on the Respiratory Tract of Rats and Therapeutic Potential of Dexamethasone and Salbutamol: A Histopathological Study

Mohammad Reza Samadzadeh Mamaghani¹, Goudarz Sadeghi Hashjin², Ali Rassouli²,
Ahad Muhammadnejad Dariani³, Akram Vatannejad²

¹ Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

² Department of Comparative Biosciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

³ Researcher, Cancer Institute of Iran, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 16 April 2024, Accepted: 25 May 2024

doi: [10.22059/jvr.2023.361177.3363](https://doi.org/10.22059/jvr.2023.361177.3363)

Abstract

BACKGROUND: Considering the high consumption of fossil fuels and the resulting respiratory complications, it is important to know the effects of gasoline vapors on the pathophysiology of the respiratory tract and the therapeutic role of corticosteroids and β -adrenergic agonists.

OBJECTIVES: This study aims to compare the effects of inhaling normal and super gasoline (offered by the gas stations in Tehran, Iran) on the respiratory tract of rats and investigate the therapeutic potential of dexamethasone and salbutamol.

METHODS: In this study, 66 Wistar rats were divided into 11 groups of 6. Three groups were exposed to inhalation of either normal or super gasoline vapor under normal conditions for 30 days. Then, they underwent a five-day treatment by intraperitoneal injection of dexamethasone and salbutamol alone or in combination with each other. Normal saline solution was used in the control group. Lung tissue samples were collected for histopathological evaluation. The tissue sections were qualitatively examined and scored, and the data were statistically analyzed.

RESULTS: Inhalation of super gasoline vapor significantly increased pulmonary emphysema compared to other groups, but other tissue damage indicators did not show significant changes. The group received dexamethasone had the lowest incidence of emphysema, while salbutamol did not show a significant effect on the incidence of the complication.

CONCLUSIONS: Gasoline vapor inhalation has a negative effect on the respiratory health. Dexamethasone but not salbutamol has potential therapeutic benefits in the treatment of emphysema caused by inhalation of super and normal gasoline vapors. More research is recommended to fully understand the underlying mechanisms of these effects and their importance in clinical practice.

Keywords: Airways, Beta-adrenergic agonists, Corticosteroids, Fossil fuels, Histopathology

Copyright © Journal of Veterinary Research: Open Access; Copying, distribution and publication are free for full use with attribution. ©The Author(s).

Publisher: University of Tehran

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest.

Corresponding author: Goudarz Sadeghi Hashjin, Tel/Fax: +9821-61117086 / +9821-66933222



How to cite this article:

Samadzadeh Mamaghani MR, Sadeghi Hashjin G, Rassouli A, Muhammadnejad Dariani A, Vatannejad A. Effects of Inhaling Normal and Super Gasoline Vapors on the Respiratory Tract of Rats and Therapeutic Potential of Dexamethasone and Salbutamol: A Histopathological Study. *J Vet Res*, 2024; 79(3): 181-191.
doi: [10.22059/jvr.2023.361177.3363](https://doi.org/10.22059/jvr.2023.361177.3363)

Figure Legends and Table Captions

Table1. Comparing the incidence of lung injury in the study groups. Note: Only the cases with a significant difference has been reported.

Figure 1. Pulmonary emphysema in the study groups: Group 1 (Control), Group 2 (Normal gasoline), Group 3 (Super gasoline), Group 4 (Dexamethasone), Group 5 (Normal gasoline+ dexamethasone), Group 6 (Super gasoline + dexamethasone), Group 7 (Salbutamol), Group 8 (Normal gasoline + salbutamol), Group 9 (Super gasoline+ salbutamol), Group 10 (Normal gasoline + dexamethasone + salbutamol), Group 11 (Super gasoline + dexamethasone + salbutamol).

Figure 2. Pathologic injuries of control group, H&E staining ($\times 100$). There was only a slight proliferation of cells, which can be due to the underlying lesions.

Figure 3. Pathologic injuries of normal gasoline group, H&E staining ($\times 100$). Inflammation around the bronchi where mononuclear cells were proliferated.

Figure 4. Pathologic injuries of super gasoline group, H&E staining ($\times 100$). Emphysematous lesions and inflammatory cells were observed.

Figure 5. Pathologic injuries of dexamethasone group, H&E staining ($\times 100$). No pathological lesions were observed in the lung parenchyma.

Figure 6. Pathologic injuries of normal gasoline + dexamethasone group, H&E staining ($\times 100$). No inflammation was observed in the lung parenchyma.

Figure 7. Pathologic injuries of salbutamol group, H&E staining ($\times 100$). There was emphysema and mild inflammation in the lung parenchyma.



دوره ۷۹، شماره ۳، ۱۴۰۳، ۱۹۱-۱۸۱

اثرات استنشاق بخارات بنزین معمولی و سوپر بر دستگاه تنفس موش صحرائی و پتانسیل

درمانی دگزامتازون و سالبوتامول: یک ارزیابی هیستوپاتولوژیک

محمد رضا صمدزاده ممقانی^۱، گودرز صادقی هاشجین^۲، علی رسولی^۳، احد محمدنژاد داریانی^۳،اکرم وطن‌نژاد^۲^۱ دانش آموخته دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران^۲ گروه علوم زیستی مقایسه‌ای، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران^۳ پژوهشگر انستیتو سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۲۸ فروردین ماه ۱۴۰۳، تاریخ پذیرش: ۵ خرداد ماه ۱۴۰۳

doi: 10.22059/jvr.2023.361177.3363

چکیده

زمینه مطالعه: باتوجه به مصرف گسترده سوخت‌های فسیلی و عوارض تنفسی ناشی از آن، مطالعه حاضر به منظور مقایسه اثرات استنشاق بنزین معمولی و سوپر عرضه شده در جایگاه‌های سوخت شهر تهران بر دستگاه تنفس موش صحرائی و بررسی پتانسیل درمانی دگزامتازون و سالبوتامول انجام شد.

هدف: درک بهتر اثرات بخارات بنزین بر پاتوفیزیولوژی دستگاه تنفس و نقش درمانی کورتیکوستروئیدها و آگونیست‌های بتا‌آدرنرژیک.

روش کار: ۶۶ سر رت نژاد ویستار به ۱۱ گروه ۶ عضوی تقسیم شدند. به مدت ۳۰ روز، ۳ گروه در شرایط طبیعی و گروه‌های دیگر در معرض استنشاق بنزین معمولی یا بنزین سوپر قرار گرفتند و اثرات درمان ۵ روزه با تجویز داخل صفاقی دگزامتازون و زیرجلدی سالبوتامول به‌تنهایی و یا به‌طور هم‌زمان ارزیابی شد. در گروه کنترل از سرم فیزیولوژی استفاده شد. سپس از نمونه‌های بافت ریه برای ارزیابی هیستوپاتولوژیک استفاده شد. مقاطع بافتی از نظر کیفی بررسی و امتیازبندی شدند و داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج: استنشاق بنزین سوپر، آمفیژم ریوی را در مقایسه با گروه‌های دیگر، به‌طور معنی‌دار افزایش داد و سایر شاخص‌های آسیب بافتی که مورد مطالعه قرار گرفتند دستخوش تغییر نشدند. باین حال، گروه‌های دریافت‌کننده درمان دگزامتازون کمترین میزان بروز آمفیژم را داشتند. درحالی‌که تجویز سالبوتامول تأثیری بر میزان بروز عارضه از خود نشان نداد.

نتیجه‌گیری نهایی: مطالعه حاضر بینش‌هایی را در مورد تأثیر استنشاق بنزین بر سلامت دستگاه تنفسی ارائه می‌دهد و مزایای درمانی بالقوه دگزامتازون و سالبوتامول را در درمان آمفیژم ناشی از استنشاق بنزین سوپر و معمولی برجسته می‌کند. مطالعات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های نهفته در بروز این اثرات و اهمیت آن‌ها در سطح بالینی موردنیاز است.

کلمات کلیدی: آگونیست‌های بتا‌آدرنرژیک، سوخت‌های فسیلی، کورتیکوستروئیدها، مجاری هوایی، هیستوپاتولوژی

کپی‌رایت © مجله تحقیقات دامپزشکی: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است، © نویسندگان.

ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران.



نویسنده مسئول: گودرز صادقی هاشجین، گروه علوم زیستی مقایسه‌ای، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

مقدمه

بیماری‌های تنفسی که به‌صورت التهاب بینی، ملتحمه چشم و آسم تظاهر پیدا می‌کنند، به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها شناخته شده‌اند که ناشی از سبک زندگی مدرن و صنعتی می‌باشند. آلودگی هوا یکی از مهم‌ترین عوامل در گسترش بیماری‌های تنفسی است که به اختلال در عملکرد ریه کودکان و نوجوانان منجر می‌شود (۱). مهم‌ترین عوامل آلاینده هوا در مناطق شهری ناشی از سوخت‌های فسیلی، مانند بنزین و گازوئیل توسط وسایل نقلیه است که به افزایش سطح IgE و تشدید آسم و التهاب مجاری هوایی و آمفیژم ریوی

منجر می‌شود. در مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی مشاهده شده است که فعال شدن مدیاتورهای التهابی در این فرایند دخیل می‌باشند. علاوه بر آن، ترکیبات پلی‌سیکلیک آروماتیک، ترکیبات فلزی یا برخی از متابولیت‌ها ممکن است به علت فعالیت اکسیداتیو که در DNA دخیل است به ایجاد انواع آسیب‌های ریوی منجر شوند. امروزه باتوجه به افزایش روزافزون آلاینده‌های محیطی، این آلاینده‌ها می‌توانند موجب اختلالاتی بر عملکرد سیستم ایمنی شوند و از جمله به شیوع بیماری آسم و بیماری مزمن انسدادی ریه (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) منجر شوند. به نظر می‌رسد از دهه‌های پیش، این روند در اثر احتراق سوخت‌های فسیلی و ذرات ناشی از آلاینده صنعتی در حال گسترش بوده است، به نحوی که براساس گزارشات سازمان بهداشت جهانی (WHO)، در تعداد قابل توجهی از کشورهای در حال توسعه، افزایش مقدار سولفور دی‌اکسید و ذرات معلق با قطر زیر ۱۰ میکرومتر به ایجاد آسیب شدید مجاری تنفسی منجر شده است (۲).

مطالعات مختلف حاکی از تأثیرات منفی بنزین بر روی سلامت انسان است. مطالعه Takamiya و همکاران در سال ۲۰۰۳ نیز نشان داد، بخار بنزین می‌تواند به غلظت‌های فوق‌کشنده به‌ویژه در مکان بسته یا با تهویه ضعیف برسد (۳). همچنین مشخص شده است که انتشار بنزین در بخش حمل‌ونقل جاده‌ای، عامل اصلی افزایش غلظت ذرات معلق کوچک‌تر از ۲/۵ میکرون و O₃ سطحی است که با حدود ۱۶۵ تا ۳۸۵ هزار مورد مرگ زودرس انسان در سال مرتبط است (۴). به دلیل اهمیت بررسی تأثیر استنشاق بنزین، تعدادی از مدل‌های حیوانی برای تعیین اثرات سم‌شناسی آن بر انسان استفاده شده است (۵-۷). چنین اثراتی شامل افزایش بروز اختلالات خونی و کم‌خونی، افزایش احتمال ابتلا به سرطان و اختلال عملکرد کلیه‌ها می‌باشند (۸). قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض بخارات بنزین می‌تواند باعث برونکواسپاسم شدید و آلئولیت و در نتیجه به بیماری انسدادی ریه منجر شود (۹). همچنین علائم تنفسی، مانند سرفه مزمن، تنفس کوتاه و خس‌خس سینه در بین کارکنان پمپ بنزین گزارش شده است (۱۰). به‌طور مشابه، Khalaf و همکاران در سال ۲۰۱۲، اثرات مخرب قرار گرفتن در معرض بنزین بر بافت مغز را مشاهده کردند که باعث کاهش قابل توجهی در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش سطح اکسیداسیون لیپید و پروتئین در بافت مغز شد (۱۱). همچنین نشان داده شده است که قرار گرفتن در معرض بنزین برای کبد سمیت ایجاد می‌کند و به‌طور قابل توجهی غلظت مالون دی‌آلدئید و آنزیم‌های کبدی همچون آسپارات آمینو ترانسفراز (AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) را افزایش می‌دهد (۱۲).

یکی از بیماری‌های مهم تنفسی که لازم است اثرات استنشاق بنزین در بروز آن بررسی شود، آسم است. گزارشاتی مبنی بر تشدید علائم این بیماری وجود دارد (۱۳، ۱۴). در گزارشی، افراد مبتلا به آسم ساکن در منطقه‌ای که در معرض بنزین بالا (۱۶ درصد) و سطح بنزن ۹ بخش در میلیارد قرار داشتند، علائم شدیدتر آسم را نشان دادند (۱۳). آسم به‌عنوان یک بیماری مزمن التهابی دستگاه تنفس، در ۲ دهه اخیر با افزایش میزان شیوع، عوارض و مرگ‌ومیر ناشی از آن، به تظاهرات بالینی شایع مانند اسپاسم برگشت‌پذیر برونش‌ها، التهاب مجاری هوایی، آمفیزم ریوی و افزایش پاسخ‌دهی مجاری هوایی (Airway Hyper-responsiveness, AHR) منجر می‌شود. امروزه این بیماری به‌عنوان یک بیماری هتروژن که عوامل مختلفی در ایجاد آن دخیل می‌باشند، شناخته شده است. آسم آلرژیک به‌صورت پاسخ آسماتیک اولیه (Early asthmatic response, EAR) و پاسخ تأخیری (Late asthmatic response, LAR) تظاهر می‌یابد. پاسخ آسماتیک اولیه به آلرژن‌ها، به‌صورت برونکواسپاسم است که معمولاً پس از مدت‌زمان کوتاهی علائم آن رفع می‌شود (۱۵). پاسخ آسماتیک تأخیری، به‌صورت برونکواسپاسمی است که با تأخیر رخ می‌دهد. آمارها بیانگر آن است که در ۵۰ درصد از موارد، ۳ تا ۸ ساعت پس از قرار گرفتن در معرض آلرژن، علائم بالینی تظاهر می‌یابد (۱۶). پاسخ آسماتیک تأخیری از طریق ایجاد AHR، به افزایش پاسخ نسبت به محرک‌های انقباضی برونش مانند هیستامین منجر می‌شود (۱۷). این پاسخ‌ها همچنین همراه با التهاب ریوی از طریق تجمع ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها در بافت پارانشیم ریه تظاهر می‌یابد. در این رابطه، به‌ویژه ائوزینوفیل‌ها در ایجاد پاسخ آسماتیک تأخیری و AHR نقش بسزایی دارند (۱۸). مطالعات گذشته، اثرات بنزین بدون سرب و با سرب را در خوکچه‌های هندی بررسی کرده‌اند، اما تاکنون مطالعه‌ای دال بر مقایسه اثرات بخارات بنزین معمولی و بنزین سوپر انجام نشده است. از طرف دیگر، دگزاتازون و سالبوتامول هر دو، داروهایی می‌باشند که معمولاً برای درمان بیماری‌های تنفسی استفاده می‌شوند، بنابراین در مطالعه حاضر این داروها به‌عنوان ترکیباتی که می‌توانند بالقوه برای کاهش اثرات منفی استنشاق بنزین مؤثر باشند، مورد استفاده و بررسی قرار گرفته‌اند.

انگیزه و هدف از مطالعه حاضر، ارزیابی اثرات استنشاق بنزین معمولی و سوپر بر روی سیستم تنفسی موش‌ها و همچنین بررسی مزایای درمانی بالقوه ۲ دارو، دگزامتازون و سالبوتامول از طریق آزمایشات هیستوپاتولوژی است. مطالعه حاضر به منظور به دست آوردن درک بهتری از نحوه آسیب به سیستم تنفسی، متعاقب تنفس بخارات بنزین و دستیابی به گزینه‌های درمانی بالقوه انجام شده است. همچنین برای نخستین بار، اثرات بنزین سوپر بر دستگاه تنفس و اثرات درمانی دگزامتازون بر ضایعات ناشی از آن مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش کار

به منظور انجام مطالعه، ۶۶ سررت نژاد ویستار (Wistar) نر با میانگین وزنی ۲۵۰ گرم به طور تصادفی در ۱۱ گروه ۶ عضوی تقسیم شدند. به منظور تطابق با محیط و اطمینان از سلامت آن‌ها، نگهداری حیوانات تحت شرایط استاندارد در درجه حرارت اتاق و با دسترسی آزاد به آب و غذای تجاری به مدت ۱ هفته انجام شد. حیوانات در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات شفاف نگهداری شدند و عمل تمیز کردن قفس‌ها و تعویض بستر یک روز در میان صورت گرفت. در طول دوره آزمون و نیز در تمام مراحل نمونه‌گیری، اصول اخلاق زیستی بر پایه مقررات دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در مورد نحوه برخورد و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و با اخذ مجوز از کمیته مربوطه (کد اخلاق: IR.UT.VETMED.REC.1402.009) رعایت شد.

پس از طی دوره سازش‌پذیری و اطمینان از سلامت ظاهری، حیوانات به طور تصادفی در ۱۱ گروه ۶ تایی تقسیم شدند و ۳۰ روز به شرح زیر تحت درمان قرار گرفتند:

گروه ۱ (کنترل): نگهداری در شرایط طبیعی، دریافت داخل صفاقی سرم فیزیولوژی از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۲ (بنزین معمولی): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین معمولی، دریافت داخل صفاقی سرم فیزیولوژی از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۳ (بنزین سوپر): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین سوپر، دریافت داخل صفاقی سرم فیزیولوژی از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۴ (دگزامتازون): نگهداری در شرایط طبیعی، دریافت داخل صفاقی دگزامتازون از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۵ (بنزین معمولی+دگزامتازون): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین معمولی، دریافت داخل صفاقی دگزامتازون از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۶ (بنزین سوپر+دگزامتازون): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین سوپر، دریافت داخل صفاقی دگزامتازون از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۷ (سالبوتامول): نگهداری در شرایط طبیعی، دریافت زیرجلدی سالبوتامول از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۸ (بنزین معمولی+سالبوتامول): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین معمولی، دریافت زیرجلدی سالبوتامول از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۹ (بنزین سوپر+سالبوتامول): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین سوپر، دریافت زیرجلدی سالبوتامول از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۱۰ (بنزین معمولی+دگزامتازون+سالبوتامول): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین معمولی، دریافت داخل صفاقی

دگزامتازون و زیرجلدی سالبوتامول از روز ۲۶ تا ۳۰.

گروه ۱۱ (بنزین سوپر+دگزامتازون+سالبوتامول): مواجهه روزانه ۶ ساعت با بخارات بنزین سوپر، دریافت داخل صفاقی دگزامتازون

و زیرجلدی سالبوتامول از روز ۲۶ تا ۳۰.

جدول ۱. معنی‌دار بودن تفاوت بروز درگیری ریه در گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با یکدیگر (تنها در مواردی که تفاوت معنی‌دار وجود داشت).

P	Groups	Groups
۰/۰۴۷	گروه ۳ (بنزین سوپر)	گروه ۱ (کنترل)
۰/۰۳۸	گروه ۴ (دگزامتازون)	گروه ۳ (بنزین سوپر)
۰/۰۳۸	گروه ۵ (بنزین معمولی+دگزامتازون)	گروه ۳ (بنزین سوپر)
۰/۰۱۱	گروه ۷ (سالبوتامول)	گروه ۳ (بنزین سوپر)

محفظه‌های نگهداری موش‌ها برای استنشاق بخارات بنزین از جنس پلی‌کربنات در ابعاد ۱×۱×۱ متر (حجم ۱ متر مکعب یا ۱۰۰۰ لیتر) تهیه و در هر کدام از آن‌ها، ۴ منفذ به قطر ۱۰ سانتی‌متر برای تبادل هوای تازه تعبیه شد.

میزان تجویز سرم فیزیولوژی و دگزامتازون (با غلظت ۴ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) در حیوانات با دُز ۰/۰۰۵ میلی‌لیتر بر گرم از راه داخل صفاقی به‌صورت روزانه بود. همچنین سالیوتامول (با غلظت ۰/۵ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) در حیوانات با دُز ۰/۰۰۲ میلی‌لیتر بر گرم، روزانه و به‌صورت زیرجلدی دریافت کردند. بنزین‌های معمولی و سوپر از ایستگاه‌های پمپ بنزین در سطح شهر تهیه شد و مقدار ۱ لیتر از آن‌ها در داخل محفظه قرار داده شد و برای اطمینان از اثربخشی همگن، همه‌روزه با بنزین تازه جایگزین گردید. قرار دادن حیوانات در محفظه حاوی بنزین در روزهای در نظر گرفته‌شده بین ساعت ۱۴ تا ۲۰ بود. همچنین تزریق داخل صفاقی سرم فیزیولوژی یا دگزامتازون و تزریق زیرجلدی سالیوتامول در روزهای ۲۶ الی ۳۰ در ساعت ۲۰ انجام شد.

صبح روز بعد از آخرین تجویز سرم فیزیولوژی، دگزامتازون و یا سالیوتامول یعنی در روز ۳۱، حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم با دُز بالا (۱۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم) کشته شدند و نمونه‌های لازم جهت بررسی هیستوپاتولوژیک اخذ شد. خون‌گیری در زمانی که حیوان بیهوش شده اما هنوز نمرده بود، صورت گرفت تا امکان جمع‌آوری خون کافی وجود داشته باشد.

ریه‌های حیوانات جهت بررسی انواع ضایعات بافتی از بدن حیوانات خارج و در داخل فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد و جهت تهیه اسلایدهای میکروسکوپی و مطالعه تغییرات پاتولوژیکی در آن‌ها به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شد. علاوه بر رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین (Hematoxylin and eosin, H&E) برای ارزیابی، آسیب‌های احتمالی در بافت ریه، مانند آمفیژم ریوی مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از میکروسکوپ نوری، تغییرات به‌صورت کیفی و کمی (به شکل امتیازبندی) ارزیابی و ثبت شد. نحوه امتیازبندی ضایعات بافتی به‌صورت منفی (۰)، مثبت ضعیف (۱)، مثبت متوسط (۲) و مثبت شدید (۳) بود.

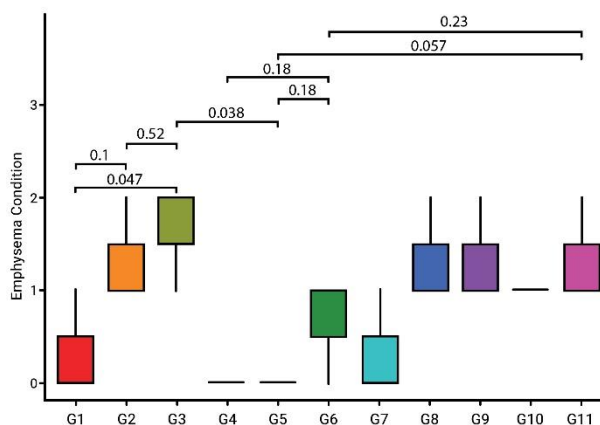
نتایج برای متغیرهای کمی با توزیع نرمال به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد ($\text{mean} \pm \text{SD}$) و برای متغیرهای کیفی طبقه‌ای به‌صورت درصد ارائه شد. برای مقایسه بین متغیرهای کمی از آزمون‌های تحلیل واریانس (ANOVA) و در صورت برابر بودن واریانس از تست تعقیبی توکی (Tukey post-hoc test) و در صورت برابر نبودن واریانس از تست تعقیبی گیمز هوول (Games-Howell post hoc test) استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۳ استفاده گردید. سطح معنی‌دار آماری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ ($P < 0/05$) در نظر گرفته شد (۷).

نتایج

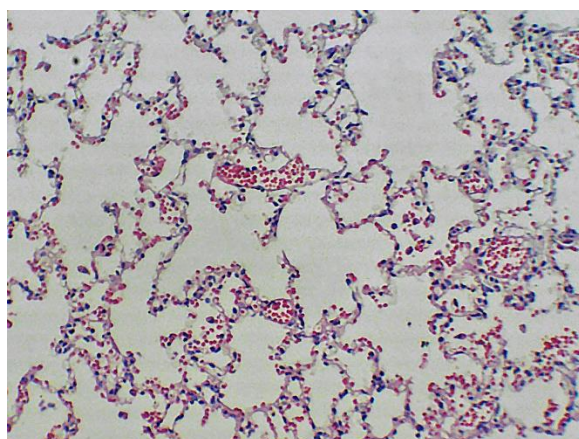
چنانچه آلوئول‌های ریوی تحت تأثیر برخی از عوامل پاتولوژیکی قرار گیرد، آمفیژم ایجاد می‌شود. در آمفیژم فیزیولوژیکی که در موش‌ها در حین قربانی شدن به‌دلیل خفگی و اتساع ریه رخ می‌دهد، بافت فاقد سلول‌های التهابی است، اما در نوع پاتولوژیکی، آمفیژم هم‌زمان با دیگر یافته‌ها پاتولوژیکی در ریه حضور دارد. در گروه کنترل هیچ‌گونه ضایعات پاتولوژیکی مشاهده نشد. فقط به‌صورت خفیفی تکثیر سلول‌های التهابی وجود داشت که می‌تواند ناشی از ضایعات زمینه‌ای باشد (تصویر ۱). در گروهی که در معرض بنزین معمولی قرار داشتند، التهاب اطراف برونش‌ها دیده شد و سلول‌های تک‌هسته‌ای تکثیر یافته بودند. همچنین ضایعات ادماتوز مشاهده شد که نشانگر پارگی آلوئول‌ها به‌علت ضایعات آمفیژم بود (تصویر ۲). ضایعات گروه بنزین سوپر نسبت به گروه بنزین معمولی از نظر التهابی کمتر بود، اما همچنان ضایعات آمفیژماتوز و سلول‌های التهابی مشاهده شد (تصویر ۳). پس از تجویز دگزامتازون در هر ۳ گروه دگزامتازون به‌تنهایی و همراه با بنزین معمولی و سوپر، در پارانیشیم ریه هیچ‌گونه ضایعه پاتولوژیکی دیده نشد، اما آلوئول‌ها آمفیژماتوز به نظر می‌رسیدند (تصویر ۴ و ۵). پس از تجویز سالیوتامول، منظره آمفیژماتوز وجود داشت و التهاب خفیفی در پارانیشیم ریه مشاهده شد (تصویر ۶). با تجویز هم‌زمان دگزامتازون و سالیوتامول، منظره آمفیژماتوز وجود داشت، اما ضایعات التهابی مشاهده نشد.

با استفاده از تصویر ۷ و جدول ۱ و مقادیر P به‌دست‌آمده با استفاده از آزمون ANOVA، ملاحظه می‌شود بین گروه‌های ۱ (تصویر ۱) و ۳ (تصویر ۲)، گروه‌های ۳ و ۴ (تصویر ۳)، گروه‌های ۳ و ۵ (تصویر ۴) و گروه‌های ۳ و ۷ (تصویر ۵) از نظر آمفیژم ریوی تفاوت معنی‌داری ($P < 0/05$) با هم دارند. گروه ۳ یعنی گروهی که در معرض استنشاق بنزین سوپر بودند، شدت آمفیژم

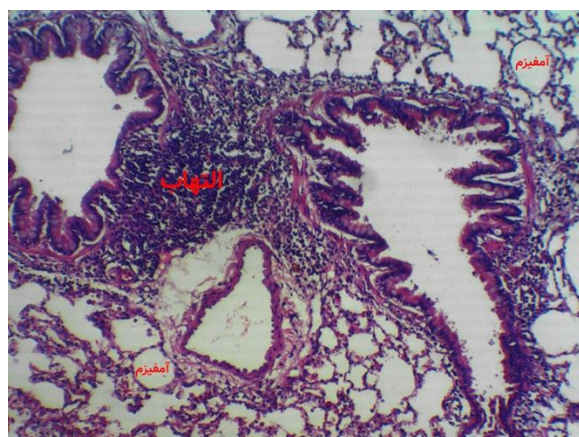
بالایی نسبت به سایر گروه‌ها را نشان داد. گروه ۴ و ۵، گروه‌هایی که دگزامتازون به تنهایی یا همراه با بخارات بنزین معمولی دریافت کردند، پایین‌ترین آمفیژم را داشتند (به عبارتی از نظر بروز آمفیژم منفی بودند). بنابراین براساس نتایج مطالعه حاضر، دگزامتازون در ۲ حالت استنشاق بنزین معمولی و بنزین سوپر و سالبوتامول تنها در اثر استنشاق بنزین سوپر اثر معنی‌داری بر وضعیت آمفیژم نشان دادند (تصویر ۷).



تصویر ۱. آمفیژم ریوی برای ۱۱ گروه مورد مطالعه. گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (بنزین معمولی)، گروه ۳ (بنزین سوپر)، گروه ۴ (کورتیکوستروئید)، گروه ۵ (بنزین معمولی + کورتیکوستروئید)، گروه ۶ (بنزین سوپر + کورتیکوستروئید)، گروه ۷ (سالبوتامول)، گروه ۸ (بنزین معمولی + سالبوتامول)، گروه ۹ (بنزین سوپر + سالبوتامول)، گروه ۱۰ (بنزین معمولی + دگزامتازون + سالبوتامول)، گروه ۱۱ (بنزین سوپر + دگزامتازون + سالبوتامول).



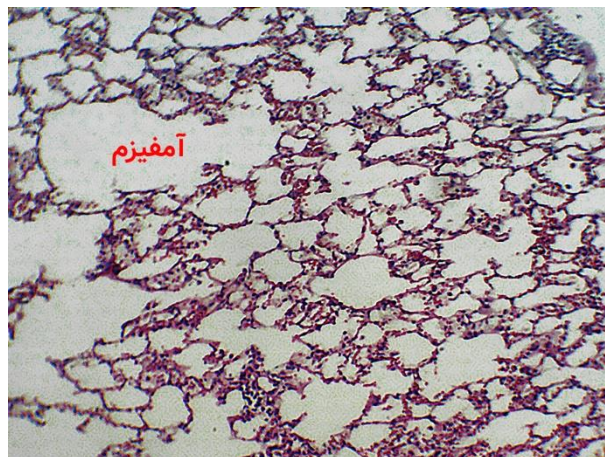
تصویر ۲. ضایعات پاتولوژیک گروه شاهد. رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۱۰۰). تنها به صورت خفیفی تکثیر سلول‌های التهابی وجود دارد که می‌تواند ناشی از ضایعات زمینه‌ای باشد.



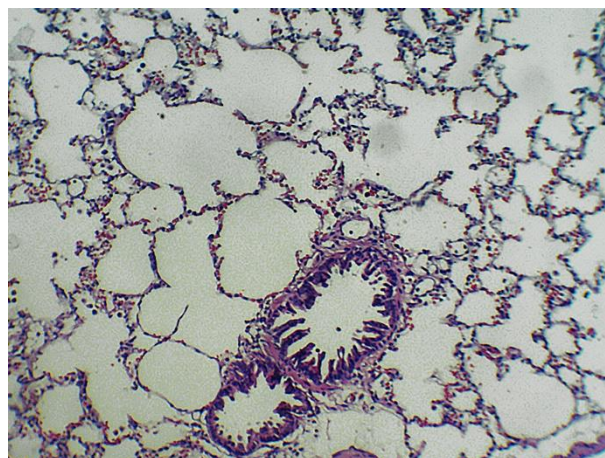
تصویر ۳. ضایعات پاتولوژیک گروه بنزین معمولی. رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۱۰۰). التهاب اطراف برونش‌ها که سلول‌های تک‌هسته‌ای تکثیر یافته‌اند.

بحث

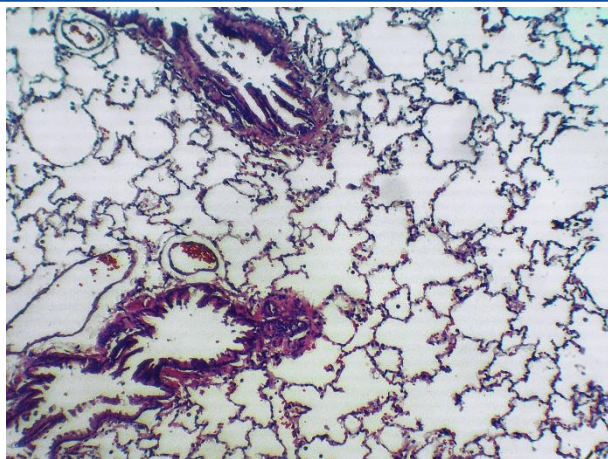
باتوجه به نتایج مطالعه حاضر، تأثیرات بنزین سوپر با اوکتان بالاتر نسبت به بنزین معمولی، بر آمفیزم و آسیب ریوی بیشتر می‌باشد. واضح است که در گروه ۳ (گروه دریافت کننده بنزین سوپر) آمفیزم بیشتری نسبت به گروه ۴ (که بخارات بنزین را دریافت نکرده) دیده می‌شود. بااین حال حتی در گروهی که در معرض استنشاق بنزین معمولی بودند نیز التهاب مشاهده شد، اما ضایعات پاتولوژیک، نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود. در مطالعه مشابه دیگری که Abubakar و همکاران در سال ۲۰۱۵ بر روی اثر بخارات بنزین بر روی رت انجام شد، حیواناتی که برای مدت ۱۱ هفته و هر روز ۶ ساعت در معرض قرار گرفته بودند، نسبت به گروه کنترل، دچار کاهش وزن شده و برخی از فاکتورهای خونی همچون PCV دچار تغییر شدند که می‌تواند به کاهش عملکرد ریه منجر شود (۱۹). مطالعات دیگری که در خصوص اثرات سمی بنزین صورت گرفته است، خطرات آن برای سلامت بدن به ویژه دستگاه تنفس را ثابت کرده است. تأثیر طولانی مدت این ماده شیمیایی می‌تواند به عوارض تنفسی، بروز انواع بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های مزمن ریوی، از جمله آمفیزم، انسداد مزمن ریه، سرطان ریه و آسم و حتی مرگومیر منجر شود (۲۰). (۲۱)



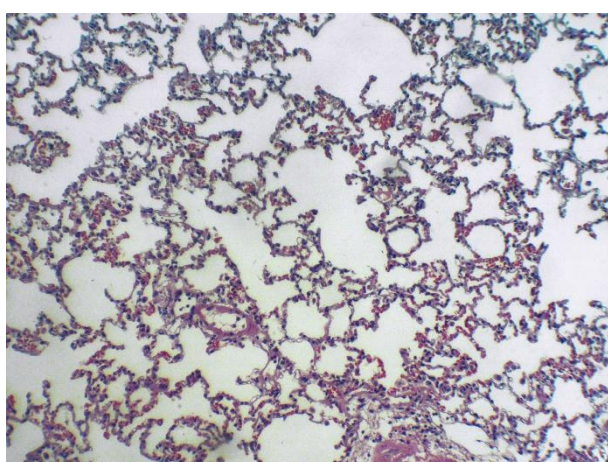
تصویر ۴. ضایعات پاتولوژیک گروه بنزین سوپر. رنگ آمیزی HE (بزرگنمایی ۱۰۰). ضایعات آمفیژماتوز و سلول‌های التهابی مشاهده می‌شود.



تصویر ۵. ضایعات پاتولوژیک گروه دریافت کننده دگزامتازون. رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۱۰۰). در پارانشیم ریه هیچ گونه مورد پاتولوژیکی دیده نشد.



تصویر ۶. ضایعات پاتولوژیک گروه بنزین معمولی+دگزامتازون. رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۱۰۰). در اطراف پارانشیم ریه التهابی دیده نشد.



تصویر ۷. ضایعات پاتولوژیک گروه سالیوتامول. رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۱۰۰). آمفیژماتوز وجود داشت و التهاب خفیفی در پارانشیم ریه مشاهده شد.

نتایج مطالعه حاضر و مطالعه Gordian و همکاران در سال ۲۰۱۰، حاکی از اثر بنزین به دنبال استنشاق مداوم آن بر روی سیستم تنفسی است. محققین نشان دادند غلظت بالای بنزن موجود در بنزین، می تواند به بالا رفتن سطح استنشاق آن نسبت به حد مجاز (۹ بخش در میلیارد) در ساکنان اطراف جایگاه های سوخت منجر شود. این مسئله باعث تشدید علائم آسم در بیماران ساکن آن منطقه شده بود (۱۳). از سوی دیگر، اثر استنشاق بنزین بر روی دستگاه تنفس، به ویژه در هوای آلوده، به سختی در حین نفس کشیدن منجر می شود. طبق نتایج مطالعه Toumpanakis و همکاران در سال ۲۰۲۰، این شکل از تنفس که با التهاب قابل توجه و فشار مکانیکی روی ریه همراه است، آمفیژم را تشدید می کند (۲۲).

باتوجه به صنعتی شدن شهرها و ناگزیر بودن انسان از استنشاق بخار آلاینده ها، در مطالعه حاضر، نتایج درمانی داروی دگزامتازون بر موش های در معرض بخارهای بنزین، مورد تأیید قرار گرفت. از آنجاکه گروه ۵ (بنزین معمولی+دگزامتازون) توسط دگزامتازون تیمار شدند، کاهش چشمگیری در آمفیژم ریوی نمونه های این گروه نسبت به گروه ۳ وجود داشت (تصویر ۷). دگزامتازون یک داروی گلوکوکورتیکوئیدی است که برای درمان مشکلاتی چون روماتیسم، برخی از بیماری های پوستی، آلرژی های شدید و آسم مورد استفاده قرار گرفته و جزء فهرست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی است (۲۳). دگزامتازون با خواص ضدالتهابی که دارد، می تواند التهاب راه های هوایی را که در اثر استنشاق طولانی مدت بنزین رخ داده است، کاهش دهد.

مطالعات متعددی در مورد اثرات دگزامتازون در ترکیب با سایر داروها بر آمفیژم وجود دارد، اما هیچ یک از آن ها به طور خاص اثرات دگزامتازون به تنهایی را بررسی نکرده اند. در مطالعه Kamei و همکاران در سال ۲۰۱۴، اثرات درمان دگزامتازون پس از تولد بر پروفایل بیان mRNA ژن های مرتبط با رشد آلونولی در مدل آمفیژم در موش بررسی شد. نتایج نشان داد درمان با دگزامتازون با تشکیل کارآمد

الیاف الاستیک تداخل دارد (۲۴). در مطالعه دیگری که توسط Burnett و همکاران در سال ۱۹۸۹ صورت گرفت، اثرات پلاسما، فاکتور نکروز تومور، اندوتوکسین و دگزامتازون بر پروتئولیز خارج سلولی توسط نوتروفیل‌ها در افراد سالم و بیماران مبتلا به آمفیژم بررسی شد. نتایج نشان داد دگزامتازون هضم فیبرونکتین توسط نوتروفیل‌ها را به صورت وابسته به دز مهار می‌کند (۲۵).

در مطالعه حاضر نیز علاوه بر ارزیابی اثرات دگزامتازون به تنهایی، اثر ترکیب سالیوتامول و دگزامتازون نیز بررسی شد. سالیوتامول دارویی است که راه‌های هوایی متوسط و بزرگ را در ریه‌ها باز می‌کند و عضلات صاف راه هوایی را شل می‌کند. باین حال نسبت به استفاده تنها از دگزامتازون، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. باین حال، برخی از مطالعات حاکی از افزایش اثر درمانی ترکیب این ۲ دارو در بیماری‌های تنفسی است (۲۶). به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱ بر روی اثرات ترکیب سالیوتامول استنشاقی و دگزامتازون خوراکی بر التهاب راه هوایی در موارد آسم، با استفاده از سلول‌های ریه انسان انجام شد، مشخص گردید درمان ترکیبی در مقایسه با هر ۲ دارو به تنهایی به بهبود بیشتر عملکرد ریه و التهاب راه هوایی منجر می‌شود (۲۶). همچنین مشخص شده است ترکیب دگزامتازون و سالیوتامول ممکن است در کاهش هیپرپلازی سلول‌های جامی و تولید مخاط در افراد مبتلا به آسم مؤثرتر از هر ۲ دارو به تنهایی باشد (۲۵). بنابراین مطالعه حاضر مؤثر بودن دگزامتازون به تنهایی را نشان می‌دهد، اما مطالعات بیشتری در خصوص اثرات ترکیبات دارویی بر روی التهابات ریوی به دنبال استنشاق آلاینده‌های محیطی نیاز است.

نتیجه‌گیری نهایی: مطالعه حاضر نشان داده است که قرار گرفتن در معرض هر ۲ نوع بخار بنزین می‌تواند سیستم تنفسی را تحت تأثیر قرار دهد. یافته‌های مطالعه حاضر همچنین نشان داد استفاده از دگزامتازون می‌تواند مزایای درمانی در کاهش اثرات منفی قرار گرفتن در معرض بخار بنزین بر سیستم تنفسی داشته باشد. مطالعات بیشتری برای درک کامل اثرات طولانی مدت قرار گرفتن در معرض بخار بنزین بر سلامت انسان و کاربردهای داروهای مختلف نیاز است، باین حال مطالعه حاضر بینش‌های ارزشمندی را ارائه می‌دهد که ممکن است به تلاش‌های آینده برای محافظت از کارگران در صنایع مختلف، از جمله تعمیر خودرو، حمل‌ونقل سوخت و متصدیان پمپ بنزین در برابر قرار گرفتن در معرض بخارات بنزین کمک کند.

سپاسگزاری

مولفین از بنیاد ملی علم ایران به خاطر تصویب پروژه تحت شماره ۴۰۰۴۱۲۲ و حمایت مالی از آن سپاسگزاری می‌نمایند. به علاوه، جا دارد از همکاری کارکنان و کارشناسان بخش فارماکولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران به خاطر کمک‌هایشان قدردانی گردد.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

References

1. Molina A, Huck O, Herrera D, Montero E. The association between respiratory diseases and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2023;50(6):842-887. doi: 10.1111/jcpe.13616 PMID: 36606394
2. Pedersen CE, Eliassen AU, Ketzler M, Brandt J, Loft S, Frohn LM, et al. Prenatal exposure to ambient air pollution is associated with early life immune perturbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):212-21. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.004 PMID: 36075322
3. Takamiya MH, Niitsu K, Saigusa J, Kanetake Y. A case of acute gasoline intoxication at the scene of washing a petrol tank. *Leg Med*. 2003;5(3):165-169. doi: 10.1016/s1344-6223(03)00051-8 PMID: 14568777
4. Silva RA, Adelman Z, Fry MM, West JJ. The impact of individual anthropogenic emissions sectors on the global burden of human mortality due to ambient air pollution. *Environ Health Perspect*. 2016;124(11):1776-1784. doi: 10.1289/EHP177 PMID: 27177206

5. Kinawy AA. Impact of gasoline inhalation on some neurobehavioural characteristics of male rats. *BMC physiol.* 2009;9:21. [doi: 10.1186/1472-6793-9-21](https://doi.org/10.1186/1472-6793-9-21) PMID: 19930677
6. Li D, Yuan C, Gong Y, Huang Y, Han X. The effects of methyl tert-butyl ether (MTBE) on the male rat reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(7):2402–2408. [doi: 10.1016/j.fct.2008.03.024](https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.03.024) PMID: 18467015
7. Uboh FE, Eteng MU, Ebong PE, Umoh IB. Vitamins A and E reverse gasoline vapors-induced hematotoxicity and weight loss in female rats. *Toxicol Ind Health.* 2010;559–566. [doi: 10.1177/0748233710373080](https://doi.org/10.1177/0748233710373080) PMID: 20538708
8. Edokpolo B, Yu QJ, Connell D. Health risk assessment for exposure to benzene in petroleum refinery environments. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(1):595-610. [doi: 10.3390/ijerph120100595](https://doi.org/10.3390/ijerph120100595) PMID: 25588154
9. Singhal M, Khaliq F, Singhal S, Tandon OP. Pulmonary functions in petrol pump workers: a preliminary study. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2007;51(3):244-8. [PMID: 18341220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341220/)
10. Abbasi IN, Ahsan A, Nafees AA. Correlation of respiratory symptoms and spirometric lung patterns in a rural community setting, Sindh, Pakistan: a cross sectional survey. *BMC Pulm Med.* 2012;12:81. [doi: 10.1186/1471-2466-12-81](https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-81) PMID: 23249311
11. Khalaf AA, Moselhy WA, Abdel-Hamed MI. The protective effect of green tea extract on lead induced oxidative and DNA damage on rat brain. *NeuroToxicology.* 2012;33(3):280-289. [doi: 10.1016/j.neuro.2012.02.003](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.02.003) PMID: 22342836
12. El-Ghazaly N, Ali A, Dekinesh S, Sedky A, Kabeil S. Hepatotoxicity of gasoline as an environmental pollutant on albino mice. *Athens J Sci.* 2016;4(3):43-52. [doi: 10.30958/ajs.3-1-3](https://doi.org/10.30958/ajs.3-1-3)
13. Gordian ME, Stewart AW, Morris SS. Evaporative gasoline emissions and asthma symptoms. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(8):3051-3062. [doi: 10.3390/ijerph7083051](https://doi.org/10.3390/ijerph7083051) PMID: 20948946
14. Arif AA, Shah SM. Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among US adult population. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007;80(8):711-719. [doi: 10.1007/s00420-007-0183-2](https://doi.org/10.1007/s00420-007-0183-2) PMID: 17357796
15. Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rerecich T, Inman MD, et al. Effects of montelukast and budesonide on airway responses and airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9):1212-7. [doi: 10.1164/rccm.200206-509OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200206-509OC) PMID: 12403690
16. Galli, Stephen J, Mindy Tsai M, Adrian Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nat.* 2008;454(7203):445-454. [doi: 10.1038/nature07204](https://doi.org/10.1038/nature07204) PMID: 18650915
17. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):551-9. [doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.012) PMID: 16950269
18. Homma T, Bates JH, Irvin CG. Airway hyperresponsiveness induced by cationic proteins in vivo: site of action. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289(3):L413-8. [doi: 10.1152/ajplung.00059](https://doi.org/10.1152/ajplung.00059) PMID: 15863443
19. Abubakar MB, Abdullah WZ, Sulaiman SA, Ang BS. The effects of exposure to petrol vapours on growth, haematological parameters and oxidative markers in Sprague-dawley male rats. *Mlays J Med Sci.* 2015;22(1):23-31. [PMID: 25892947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892947/)
20. Yahya F, Rafiq M. The influence of air pollution and clean energy on tuberculosis: The moderating role of urbanization. *Iran J Public Health.* 2020;49(6):1106-1111. [doi: 10.18502/ijph.v49i6.3362](https://doi.org/10.18502/ijph.v49i6.3362)
21. Ding Q, Li J, Xu S, Gao Y, Guo Y, Xie B, et al. Different smoking statuses on survival and emphysema in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:505-15. [doi: 10.2147/COPD.S346456](https://doi.org/10.2147/COPD.S346456) PMID: 35281478
22. Toumpanakis D, Mizi E, Vassilakopoulou V, Dettoraki M, Chatzianastasiou A, Perlikos F, et al. Spontaneous breathing through increased airway resistance augments elastase-induced pulmonary emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1679-88. [doi: 10.2147/copd.s256750](https://doi.org/10.2147/copd.s256750) PMID: 32764913
23. Jobe AH, Milad MA, Peppard T, Jusko WJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular and oral betamethasone and dexamethasone in reproductive age women in India. *Clin Transl Sci.* 2020;13(2):391-399. [doi: 10.1111/cts.12724](https://doi.org/10.1111/cts.12724) PMID: 31808984

24. Kamei M, Miyajima A, Fujisawa M, Matsuoka Y, Hirota T. Effects of postnatal dexamethasone treatment on mRNA expression profiles of genes related to alveolar development in an emphysema model in mice. *J Toxicol Sci.* 2014;39(4):665-70. [doi: 10.2131/jts.39.665](https://doi.org/10.2131/jts.39.665) [PMID: 25056791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25056791/)
25. Burnett D, Chamba A, Hill SL, Stockley RA. Effects of plasma, tumour necrosis factor, endotoxin and dexamethasone on extracellular proteolysis by neutrophils from healthy subjects and patients with emphysema. *Clin Sci.* 1989;77(1):35-41. [doi: 10.1042/cs0770035](https://doi.org/10.1042/cs0770035) [PMID: 2758760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2758760/)
26. Pickholtz E, Admon D, Izhar U, Berkman N, Levi-Schaffer F. Dexamethasone and salbutamol stimulate human lung fibroblast proliferation. *World Allergy Organ J.* 2011;4(12):249-256. [doi: 10.1097/WOX.0b013e31821d1186](https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e31821d1186) [PMID: 23268452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268452/)