

## اندازه‌گیری سطح متانول ادرار

### در تکنسین‌های در معرض تماس با متیل متاکریلات

دکتر عبدالحمید آل هوز<sup>۱</sup>، دکتر دردی قوجق<sup>۲</sup>، دکتر محمداسماعیل معافی<sup>۳</sup>

#### چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به گزارش قابلیت بالای تبخیری مایع منومرمتیل متاکریلات و نیز عوارض شناخته شده سمی آن از جمله عوارض کبدی، در صورت جذب پوستی یا تنفسی و نیز واکنش‌های آلرژیک آن، پیش‌بینی سیستم‌های مناسب و نیز تدبیر روش‌های حفاظتی جهت کاهش تماس مستقیم با این مواد در افزایش کارایی تکنسین‌ها و نیز بهبود وضعیت سلامتی آنان ضرورت دارد. اهداف این پژوهش تعیین میزان متانول ادرار در افراد در معرض تماس با متیل متاکریلات و تعیین رابطه سطح متانول ادرار و اکسپوزر با متیل متاکریلات به تفکیک سابقه کاری و مقایسه سطح متانول ادرار و اکسپوزر با متیل متاکریلات در گروه‌های شاهد و گروه مورد مطالعه بود.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مورد - شاهده‌ای از ۳۲ تکنسین لابراتوارهای دندانسازی نمونه ادرار قبل از آغاز کار در لابراتوار دندانسازی و پس از پایان کار (گروه مورد) و نیز از ۳۲ نفر افراد عادی (گروه شاهد) تهیه شد و به روش کروماتوگرافی کاغذی و گازی غلظت متانول ادرار مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین غلظت متانول در افراد گروه مورد مطالعه (۱/۲ میکرومول در لیتر) بیشتر از شاهد (۰/۸۷ میکرومول در لیتر) بود و اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). میانگین غلظت متانول ادرار پس از پایان کار (۱/۴۵ میکرومول در لیتر) به صورت معنی‌داری بیش از غلظت آغاز به کار (۱/۲۷ میکرومول در لیتر) در لابراتوار دندانسازی بود ( $P < 0/05$ ). اما رابطه معنی‌داری بین سابقه کار و غلظت متانول ادرار به‌دست نیامد.

نتیجه‌گیری: با توجه به افزایش معنی‌دار، میانگین غلظت متانول در ادرار پس از پایان کار در لابراتوار دندانسازی، استفاده از روش‌های محافظتی نظیر وجود تهویه مناسب، استفاده از ماسک و دستکش و یا تیوپ‌های جاذب بخار متیل متاکریلات می‌تواند در افزایش ایمنی محیط کار لابراتوار دندانسازی مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: متیل متاکریلات، متانول، ادرار، تکنسین دندانسازی

۱- استادیار پروتز دانشکده دندانپزشکی بابل، نشانی: بابل، خیابان گنج افروز، دانشکده دندانپزشکی بابل، بخش پروتز، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۵۷۸۵۰

۲- دانشیار بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی بابل

۳- دندانپزشک

## مقدمه

اکثر دندان‌های مصنوعی با رزین‌های پلی‌متیل متاکریلات ساخته می‌شوند. پلی‌متیل متاکریلات خالص جامدی بی‌رنگ و شفاف است (۲ و ۱). به نظر نمی‌رسد منومر متیل متاکریلات در انسان کارسینوژن باشد، زیرا در دو مطالعه دقیق بر روی دو نمونه مناسب حیوانی هیچ اثری از نقش کارسینوژنی دیده نشده است (۳ و ۴). در بعضی از افراد درماتیت آلرژیک با تماس پوستی دیده شده است. همچنین تحریک خفیف چشمی و راه تنفسی گزارش شده است، اما مدارک موجود برای اثبات حساسیت تنفسی کافی نمی‌باشد (۶-۴). محققان پیشنهاد کرده‌اند که متیل متاکریلات، ممکن است تاثیرات قلبی عروقی و یا سمیت عصبی در افرادی که تماس حرفه‌ای با آن دارند، داشته باشد (۴). متیل متاکریلات استنشاقی کمتر در خون نفوذ می‌کند و کاملاً در عرض چند روز متابولیزه می‌شود (۷). غلظت متیل متاکریلات در خون با زمان تماس ارتباط چندانی ندارد. تجربیات محققان (۸) نشان داد که متیل متاکریلات به سرعت از طرق لوله گوارشی موش‌ها جذب می‌شود و مطالعات مؤید جذب تقریباً کامل این ماده از راه‌های گوارشی است (۹). متیل متاکریلات همچنین می‌تواند از طریق پوست باعث مرگ حیوانات شود، محققان (۱۰) در ادرار موش‌هایی که تحت تزریق متیل متاکریلات قرار گرفتند، متیل مالونیک اسید متاکریلیک اسید، سوکسینیک اسید، متیل مالونیک سمی آلدئید و بتا‌هیدروکسی ایزوبوتیریک اسید شناسایی کردند (۱۱). مشخص شده است که متیل متاکریلات توسط آنزیم‌های سرم انسان و موش هیدرولیزه شده به اسید متاکریلیک و متانول تبدیل می‌شود (تولید اسید متاکریلیک سرم موش حدود ۳ برابر سرم انسان است (۱۳-۹)). حذف سریع متیل متاکریلات از خون می‌تواند ناشی از اتصال آن به سولفیدریل غیرپروتئینی در گلوبول‌های

قرمز خونی باشد نه به دلیل هیدرولیز. بنابراین محتمل‌ترین توجیه برای حذف متیل متاکریلات از سرم خون انسان هیدرولیز آن به متانول و اسید متاکریلیک است (۱۳). متیل متاکریلات تجویز شده در مسیری مشابه مقادیر کوچک متاکریلات که در طی متابولیسم والین تشکیل می‌شود، متابولیزه می‌گردد. مطابق روش فوق، متیل متاکریلات توسط آنزیم به اسید متاکریلیک تبدیل می‌شود و به استر COA استری می‌شود، که کاتابولیت طبیعی والین است (۱۴). حساسیت تماسی و درماتیت سمی نسبت به متیل متاکریلات در دندانپزشکان، تکنسین‌های لابراتوار دندان‌ها، جراحان ارتوپدی و پرستاران گزارش شده است (۱۵). نتایج تحقیق محققان فرضیه کارسینوژنی متیل متاکریلات در انسان را تایید نمی‌کند (۱۶). روش‌های معمول آنالیز کیفیت و کمیت ترکیبات اکریلی شامل کروماتوگرافی گازی، اسپکتروفوتومتری جرمی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای و اسپکتروفوتومتری مادون قرمز است. کروماتوگرافی گاز مایع اختصاصی‌تر از روش‌های اسپکتروفوتومتری می‌باشد و طیف وسیع‌تری از قابلیت کاربرد را از طریق انتخاب ستون‌های مختلف و مناسب، دارد (۱۷). براساس یافته‌ها حدود ۱/۵ درصد، متیل متاکریلات جذب شده به شکل متانول در ادرار دفع می‌شود. البته اشکال این مطالعه در این است که متانول نشانگر بیولوژیک متیل متاکریلات نیست اما مطالعات بر روی اسید متاکریلات یا سایر متابولیت‌های متیل متاکریلات ادامه دارد (۱۸). متیل متاکریلات یکی از مواد معمول و پرمصرف در دندانپزشکی است، از جمله ترکیبات فعال و فرار بوده و به خصوص بخار حاصل از مایع، منومر، آن اثرات شناخته شده بر روی کبد دارد. از آنجایی که جذب این ماده از طریق پوست و مخاط تنفسی به راحتی امکان‌پذیر است و نیز با توجه به قابلیت انتشار آن در فضا، توصیه‌های ایمنی در جهت کاهش خطرات مواجهه با

لوله‌های آزمایش، کلیه لوله‌ها با ورق پارافیلیم بسته شده و توسط ورقه نازکی از آلومینیم پوشانده شدند. از هر مورد ۲ نمونه یکی از ابتدای کار و دومی پس از پایان کار با حجم ۱۰ ml گرفته شد و جهت آنالیز به آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه انتقال داده شد.

آنالیز متانل: ۵ میلی لیتر از نمونه‌های ادرار برای اندازه‌گیری مقدار متانل مورد استفاده قرار گرفت. نمونه‌ها در کروماتوگرافی کاغذی، جداسازی و آنالیز شد. به طوری که کاغذ کروماتوگرافی به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتی متر تهیه شد. سپس در یک سانتی‌متر بالاتر از انتهای کاغذ، ۳ بار با پیت پاستور کروماتوگرافی از هر نمونه ادرار، انجام گردید. پس از هر بار نمونه‌گذاری کاغذ با استفاده از جریان هوا و ششوار خشک شد. فاز ثابت کروماتوگرافی کاغذ واتمن و فاز متحرک شامل محلول استونیتریل ۷۰ درصد بود. سپس کاغذ کروماتوگرافی در تانک کروماتوگرافی به مدت ۲ ساعت قرار گرفت. در نهایت مقدار فاصله طی شده توسط نمونه و حلال اندازه‌گیری گردید.

تجهیزات مورد استفاده: گاز کروماتوگرافی مدل MPC، اسپکتروفتومتر مدل Cecil 1020، پیت پاستور، بشر، لوله آزمایش. پس از میزان RF هریک از نمونه‌ها محاسبه گردید. علاوه بر این نمونه‌های تهیه شده با کروماتوگرافی گازی مورد آنالیز قرار گرفت. در مدل کروماتوگرافی میکروپارس درجه حرارت ستون ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد و درجه حرارت تزریق ۲۱۰ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. دتکتور FIP و سرعت فاز متحرک (گاز نیتروژن) و نیز سرعت حرکت گاز هیدروژن ۵ میلی لیتر در دقیقه بود. ستون کروماتوگرافی با عرض ۵ میلی‌متر و طول ۴۰ سانتی‌متر از سیلیکاژل پر شد. حجم نمونه مصرفی ۲۰ میکرولیتر و مدت زمان آنالیز ۳۰ دقیقه بود. پس از وارد کردن اطلاعات به رایانه تحت برنامه آماری SPSS، از

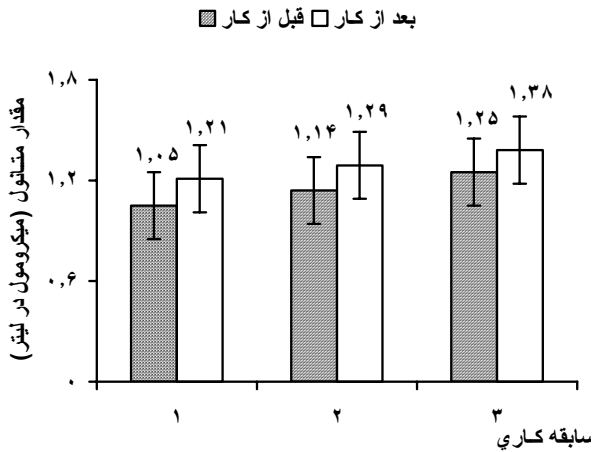
این ماده ضروری است. این مطالعه به منظور بررسی اثرات عواملی چون شرایط کاری و لابراتواری و نیز مدت زمان تماس با متیل متاکریلات، بر ترشح و غلظت متانول ادرار به عنوان شاخص بیولوژیک متیل متاکریلات انجام گرفته است. اهداف این مطالعه تعیین میزان متانول ادرار در افراد در معرض تماس با متیل متاکریلات، تعیین رابطه سطح متانول ادرار و اکسپوزر با متیل متاکریلات به تفکیک سابقه کاری، مقایسه سطح متانول ادرار و اکسپوزر با متیل متاکریلات در گروه‌های شاهد و مورد مطالعه است.

### مواد و روش‌ها

نوع مطالعه ما تحلیلی و تجربی بود. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه تکنسین‌های لابراتورهای دندانسازی شهرهای ساری و بابل بود که فاقد بیماری‌های کبدی، کلیوی بودند یا به مصرف الکل و مشروبات الکلی اعتیاد نداشتند (گروه مورد مطالعه) و کارمندان آموزش و پرورش شهرستان ساری که سابقه درمان پروتز و ارتدنیسی نداشتند. همچنین از نظر جنس و سن همسان با گروه مورد مطالعه بودند (گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند.

حجم نمونه: ۳۲ نفر مرد از جامعه مورد تحقیق (گروه مورد مطالعه) با متوسط سنی  $42 \pm 25/8$  سال و ۳۱ نفر مرد از جامعه مورد تحقیق (گروه شاهد) با متوسط سنی  $56 \pm 26/2$  سال که نمونه ادرار خود را در اختیار پژوهشگر قرار دادند و سایر افراد از همکاری خودداری نمودند.

پس از ارایه معرفی نامه دانشگاه و جلب رضایت تکنسین برای همکاری در اجرای تحقیق و ثبت اطلاعات شخصی ایشان و سابقه کار، نمونه‌گیری قبل از آغاز کار و پس از پایان کار انجام شد (گروه مورد مطالعه). در مورد گروه شاهد پس از هماهنگی با افراد، نمونه‌گیری انجام گرفت. سپس با توجه به لزوم نگهداری نمونه‌ها در محیط تاریک و استفاده از



نمودار ۳: میانگین مقدار متانول ادرار در افراد مورد مطالعه به تفکیک سابقه کاری لابراتوار دندانسازی

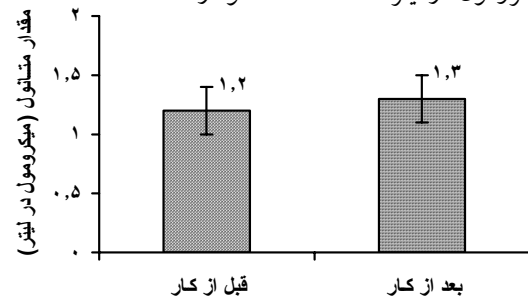
### بحث

در این پژوهش میانگین متانول ادرار در پایان کار بررسی به شکلی معنی دار بیش از هنگام آغاز به کار است (نمودار ۱)، که با یافته‌های سایر محققان که مقدار متانول را پس از کار در حدود ۱/۵ میکرومول در لیتر گزارش داده‌اند، قابل مقایسه و منطبق (۱۸) می‌باشد و نشان‌دهنده این موضوع است که غلظت متانول ادرار در افرادی که در معرض بخار متیل متاکریلات قرار داشته‌اند، بیشتر از حالت نرمال است. سایر محققان گزارش داده‌اند (۱۹) که غلظت بخار متیل متاکریلات و مدت زمان تماس با متیل متاکریلات در غلظت متانول ادرار اثر مهمی دارد و این خود بیانگر لزوم استفاده از تجهیزات ایمنی و نیز برخورداری از سیستم تهویه مناسب در محیط کار می‌باشد. با توجه به نمودار ۲ مشاهده می‌شود که میزان متانول ادرار به شکل معنی‌داری در افراد گروه مورد مطالعه بیشتر از افراد گروه شاهد است. نتایج حاصل با گزارش سایر محققان که مقدار متانول را در افراد تست حدود ۱/۳ میکرومول در لیتر ارایه داده‌اند منطبق و قابل مقایسه است (۳ و ۱۹ و ۲۰) که خود مؤید اثر بخار متیل متاکریلات موجود در فضای محیط کار بر افزایش جذب این ماده از طریق راه‌های هوایی است. بر اساس مطالعه سایر محققان (۲۱) امکان تخمین درصد متانول

آزمون Paired sample T-student جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. مقادیر  $p < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین غلظت متانول ادرار پس از پایان کار (۱/۴۵ میکرومول در لیتر) در لابراتوار دندانسازی به شکل معنی‌داری بیش از غلظت قبل از آغاز به کار بود (۱/۲۷ میکرومول در لیتر) ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱: میانگین مقدار متانول ادرار افراد مورد مطالعه قبل و پس از کار در لابراتوار دندانسازی

میانگین مقدار متانول ادرار در افراد گروه مطالعه و شاهد نشان داده شده است (نمودار ۲). میانگین غلظت متانول در افراد گروه مورد مطالعه (۱/۲ میکرومول در لیتر) بیشتر از شاهد (۰/۸۷ میکرومول در لیتر) بود و اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). اما رابطه معناداری بین سابقه کار و غلظت متانول ادرار به دست نیامد (نمودار ۳).

تمامی نمونه‌های مورد مطالعه مربوط به مردان بود. هیچ‌یک از نمونه‌ها از ماسک یا دستکش استفاده نمی‌کردند و تمامی لابراتورهای دندانسازی فاقد تهویه مناسب بود.



نمودار ۲: میانگین مقدار متانول ادرار افراد مورد مطالعه در گروه کنترل و گروه مورد مطالعه در لابراتوار دندانسازی

اثر سمیت متانول و متیل متاکریلات بر اندام‌های حیاتی مانند کبد و کلیه‌ها (به ویژه کبد) لزوم پیش‌بینی روش‌های مناسب حفاظت ضرورت می‌نماید که از جمله آسان‌ترین روش‌ها می‌توان به استفاده از ماسک و دستکش در مرحله اول و برخورداری از تهویه مناسب در محل کار در مرحله دوم اشاره نمود که امکان تماس با بخار ناشی از متیل متاکریلات را به نحو بارزی کاهش می‌دهد. علاوه بر این اساس مطالعات انجام شده توسط سایر محققان (۲۲) نشان داد که استفاده از مواد جاذب می‌تواند تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر غلظت بخار متیل متاکریلات در محیط کار داشته باشد. در واقع استفاده از یک تیوپ جاذب می‌تواند در تضمین سلامت محیط کار مؤثر باشد.

دفع شده در ادرار در پایان هر شیفت کاری وجود دارد. اما ایراد عمده این روش این است که متانول نشانگر بیولوژیک اختصاصی متیل متاکریلات نیست، بنابراین با وجود سرعت و راحتی محاسبه غلظت متانول ادرار با روش کروماتوگرافی (کاغذی یا گازی) جستجو برای یافتن متابولیت مناسب به منظور کنترل بیولوژیک ترشح ناشی از تماس با متیل متاکریلات ادامه دارد. از طرف دیگر در بررسی رابطه بین سابقه کار و غلظت متانول در ادرار مشاهده می‌شود که افراد با سابقه کاری بیشتر، سطح پایه بالاتری از متانول را در ادرار هنگام آغاز به کار نشان می‌دهند (نمودار ۳). این نکته تاکنون در هیچ مطالعه دیگری مورد بررسی قرار نگرفته است و برای اولین بار ارایه می‌گردد. اگرچه نتایج حاصله رابطه معنی‌داری را نشان نمی‌دهد، با توجه به این نتایج و یافته‌های قبلی و نیز

#### منابع

- 1) Godwin CC, Batterman SA, Sahani SP, Peng CY. Indoor environment quality in dental clinics, potential concerns from particulate matter. *American Journal Dentology*. 2003; 16: 260-266.
- 2) Vallittu PK, Ruyeter IE, Buykuilmaz S. Effect of polymerization temperature and time on the residual monomer content of denture base polymers. *Eur J Oral Sci*. 1998; 106: 588-593.
- 3) Prakov GR. Monitoring of acid-base status of workers at a methyl methacrylate and polymethyl methacrylate production plant in bulgaria. *AIHA Journal*. 2003; 64: 11-16.
- 4) Alavi AK, Squillante E, Mehta KA. Formulation of enterosoluble microparticles for an acid labile protein. *Journal Pharm Science*. 2002; 5: 234-244.
- 5) Kurita K, Inoue M, Harata M. Graft copolymerization of methyl methacrylate and some properties of the resulting hybrid materials. *Biomacromolecules*. 2002; 3: 174-152.
- 6) Sandmeyer EE, Kirwin CYJR. *Industrial hygiene and toxicology*. vol 26. 3rd edition. New York. Johnwileg & Sons. 1981; 2259-2412.
- 7) Raje RR, Ahmad S, Weisbroth SH. Methyl, etha crylate: tissue distribution and pulmonary damage in rats following acute inhalation, *res commun chem Pathol Pharmacol*. 1985; 50: 151-54.
- 8) Breatt H, Hathway DE. Fate of methyl, emtha crylate in rats. *Br J Cancerr*. 1977; 36: 114-19.
- 9) Bereznowski Z. In vivo assessment of methylmethacrylate metabolism and toxicity. *Int J Biochem*. 1995; 27: 1311-1316.
- 10) Autian J. Structure-Toxicity relationships of acrylic monomers. *Environ health perspect*. 1975; 11: 141-152.
- 11) Crout DHG, lloyd EJ, singh J. Metabolism of methyl methacrylate evidence for metabolism by the valine pathway of catebolism in rat and in man. *Xenobiotica*. 1982; 12(12): 821-29.
- 12) Corkill JA. Toxicology of methyl metha crylate: the rate of disappearance of methyl metha crylate in human blood in vitro. *Clin Chim Acta*. 1997; 68: 141-46.
- 13) Morris JB, Frederick CB. Upper respiratory tract

uptake of acrylate ester and acid vapors. *Inhal Toxicol.* 1995; 7: 557-574.

۱۴) حمید. نیکوکاری - بهین دخت - مواد در دندانپزشکی. انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد. چاپ اول. مشهد. سال ۱۳۵۷. صفحات ۱۶۰ تا ۱۶۹.

15) Darre E, Vedel P, Jensen JS. Skin protection agains methylmethacrylate. *Acta Orthop Scan.* 1987; 58(3): 236-8.

16) Martins Vale F, Castro M, Monteiro J, Couto FS, Pint R, Toscano Rico JM G. Acrylic bone cement indvces the production of free radicals by cultured human fibroblast. *Biomaterials.* 1997; 18(16): 1113-1135.

17) Yasugi T, Kawai T, Mizunuma K, Ikeda M. Diffusive personal sampler for methly acetate monitoring. *Bull Environ Cntam Toxicol.* 1992; 49(3): 325-33.

18) Johnson BR, Bjoyk KA, Weed JB. A new

sampling technique that allows quantitative fit testing by using the employee's own respirator. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1992; 53(12): 776-9.

19) Mizunuma K, Kawai T, Yasugi T, Horguchi S, Takeda S, Miyashita K, et al. Biological monitoring and possible health effects in workers occupationally exposed to methylmethacrylate. *Int Arch Occup Environ health.* 1993; 65(4): 227-32.

20) Harper M. A novel sampling method for methyl methacrylate in workplace air. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1992; 53 (12): 773-75.

21) Hirayama T, Ikeda M. Applicability of activated carbon felt to the dosimetry of solvent vapor mixture. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1979; 40 (12): 1091-1096.

22) Koizumi A, Ikeda M. A servomechanism for vapor concentration control in Am Ind experimental exposure chambers. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1981; 42(6): 417-425.