

اثرات متیل - ترت - بوتیل اتر (MTBE) بر روند تولید مثل موش سوری ماده

حمیدرضا خدایی^{۱*}، علی دریایی^۲، بهناز مهدوی^۱، محمد کوشا^۳ و محمد چمنی^۴

^۱ اصفهان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گلپایگان، دانشکده کشاورزی، گروه فیزیولوژی دام

^۲ تهران، دانشگاه تهران، دانشکده محیط زیست

^۳ اردستان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردستان، دانشکده کشاورزی، گروه محیط زیست

^۴ تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشکده کشاورزی، گروه فیزیولوژی دام

تاریخ دریافت: ۹۳/۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۰/۳۰

چکیده

متیل - ترت - بوتیل اتر (MTBE) نوعی ماده شیمیایی متعلق به گروه اتری و فرمول شیمیایی آن $C_5H_{12}O$ است. هدف بررسی آثار مصرف MTBE (Methyl tert-butyl ether) بر برخی پارامترهای هورمونی و روند دستگاه تولیدمثل موش ماده بود. حدس بر این است که MTBE بر سیستم درون‌ریز و غدد بدن اثرگذار است و ممکن است بر تولیدمثل نیز اثرگذار باشد. تعداد ۹۰ سر موش سفید آزمایشگاهی (سوری) ماده نژاد Balb/C ۹۰ روزه از انستیتو پاستور تهران تهیه شد. موش‌ها به طور تصادفی در ۶ گروه با ۳ تکرار تقسیم شدند. گروه‌ها شامل گروه شاهد (تحت استرس روغن کانولا و آب معمولی)، دارونما (تحت تنش کلرید کادمیوم)، تیمار ۱ (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE)، تیمار ۲ (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE)، تیمار ۳ (۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE)، تیمار ۴ (۲۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE) بودند. از هر گروه تعدادی موش در روزهای (۱۷، ۲۱، ۴۵، ۹۰) پس از آغاز آزمایش خون‌گیری شدند، از هر گروه ۲ موش در پایان دوره به‌وسیله اتر کشته، تخمدان خارج و بافت تخمدانی بررسی بافت‌شناسی شد. غلظت سرمی LH (هورمون لوتئینه کننده)، FSH (هورمون محرک فولیکول)، استرادیول، پروژسترون، کلسترول مورد سنجش قرار گرفت. در ادامه اثر MTBE بر نرخ باروری موش‌های ماده و تعداد نوزاد پس از زایش بررسی شد. جهت آنالیز آماری از نرم‌افزار SAS 98 و برای مقایسه بین میانگین داده‌ها از روش آزمون بین مقایسه میانگین دانکن استفاده شد. MTBE اثر معنی‌دار ($P < 0.05$) بر غلظت استروژن دارد. این ماده بر غلظت سرمی LH، FSH و پروژسترون معنادار نبود ($P > 0.05$). مطالعات بافت‌شناسی، از وزن تخمدان‌ها معنی‌دار ($P < 0.05$) کاست. متیل - ترت - بوتیل اتر به‌طور معنی‌دار از وزن جنین و مادر کاست ($P < 0.05$). نرخ باروری در نسل بعد بوسیله MTBE کاهش یافت.

واژه‌های کلیدی: MTBE، تولیدمثل، موش سوری ماده

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۳۱۵۷۳۸۷۷۰۸، پست الکترونیکی: hrkhodaei@yahoo.com

مقدمه

متیل - ترت - بوتیل اتر از ایزوبوتان تولید که بدون رنگ، قابل اشتعال و بسیار فرار است. این ترکیب را به بنزین اضافه می‌کنند، دلیل استفاده آن افزایش عدد اکتان در بنزین‌های بدون سرب است. بنزین‌های بدون سرب به دلیل نداشتن این فلز سنگین، از نظر محیط‌زیستی، سوخت

آلاینده محسوب نمی‌شود. استفاده از MTBE در بنزین در اروپا از دهه ۱۹۷۰ میلادی آغاز و پس از آن در آمریکای شمالی مرسوم شد (۱). اما این ماده توانایی آلوده کردن آب، خاک و هوا را دارد. منابع اصلی MTBE در محیط عبارتند از: تولیدات پالایشگاه‌ها، صنایع مرتبط به نفت،

میکروبی مقاوم است، که این موضوع اهمیت آن را دو چندان می‌کند (۲۲). با قرارگرفتن در معرض غلظت بالای MTBE، شیوع تومور و سرطان در برخی از جوندگان گزارش شده است (۳، ۷). MTBE اثر سمی بر گروهی از گیاهان داشته است (۸). MTBE بر سیستم عصبی مرکزی اثر و موجب افسردگی، لرزش دست، عدم تعادل، التهاب مزمن بینی، تورم چشم و راش‌های پوستی می‌شود (۱۸) و ممکن است خطر ابتلا به سرطان را افزایش دهد و این خطر قبل از معرض این محصول به بازار مورد بررسی قرار نمی‌گیرد (۴).

در ایران با این که مدت‌هاست MTBE در سوخت اتومبیل‌ها استفاده می‌شود اما تاکنون مطالعات اندکی پیرامون آثار آن بر سلامت جانوران بخصوص در جنس نر و انسان انجام شده است و تحقیق حاضر به مطالعه اثر MTBE بر پارامترهای هورمونی و سلامت تولیدمثل حیوان ماده می‌پردازد. هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر MTBE بر برخی پارامترهای هورمونی و روند تولیدمثل موش سوری ماده بود.

مواد و روشها

تعداد ۹۰ سر موش سفید آزمایشگاهی (سوری) ماده از نژاد Balb/C ۹۰ روزه از انستیتو پاستور تهران تهیه شد. موش‌ها پس از انتقال به حیوان‌خانه‌ی دانشگاه علوم-پزشکی اصفهان در قفس‌ها تقسیم و نگهداری شدند. ظرف آب‌خوری موش‌ها دارای ظرفیت ۴۵۰ سی‌سی بود که آب مورد نیاز ۶ موش را برای ۸ روز تأمین می‌کرد. دمای محل نگهداری 22°C تا 24°C و رطوبت حدود ۵۰-۴۰٪ بود. حداقل پروتئین غذای موش‌ها ۱۷٪ در نظر گرفته شد. آب و غذا به صورت آزادانه در اختیار موش‌ها قرار داشت. موش‌ها قبل از انجام آزمایش بمدت ۲ هفته به شرایط عادت پذیر و بطور تصادفی در ۶ گروه با ۳ تکرار تقسیم شدند بنحوی که در هر تکرار ۵ موش وجود داشت. گروه‌های آزمایشی شامل: گروه شاهد (تحت استرس

حوادث جاده‌ای مربوط به حمل‌ونقل، آگزوز خودروها، آب‌های آلوده به MTBE و کارخانه‌ها است. این ماده به سادگی جذب خاک نمی‌شود، اما به راحتی به آب‌های سطحی راه یافته و در آن انتشار می‌یابد. موجودات زنده از راه‌های گوناگون مثلاً از طریق پوست، گوش، هضم و استنشاق در معرض MTBE هستند (۲۳). خوردن ۱۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE در حیوانات سبب ایجاد آثار سوء در سیستم اعصاب مرکزی شده و مصرف ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE آثار سوء بر کلیه دارد. غشای مخاطی دستگاه تنفس مقداری MTBE را در خود ذخیره می‌کند و به سرعت از طریق تنفس، در انسان و موش آزمایشگاهی و به صورت دهانی در موش صحرایی جذب می‌شود (۱۳). مشخص شده، در موش‌های صحرایی قابلیت جذب از طریق پوست وجود دارد و پس از جذب در بدن پخش می‌شود. MTBE در شرایط آزمایشگاهی، توسط سیتوکروم P450_{scc} متابولیزه می‌شود (۲۶) و احتمالاً تولید فرمالدئید می‌کند. فرمالدئید دارای پتانسیل کارسینوژنیک در انسان است و دارای خصوصیت ژنوتوکسیک است که دارای آثار سیتوتوکسیک نیز می‌باشد (۱۵). TBA (ترت بوتیل استون) خود یک متابولیت عمده از MTBE است و دارای نیمه‌عمر بالاتری نسبت به MTBE است (۱۹) و مشخص شده در موش‌های صحرایی خاصیت آسیب‌زایی کلوی دارد اما دارای خاصیت ژنوتوکسیک نیست (۵، ۱۵ و ۲۰). TBA می‌تواند به طور گسترده در بدن پراکنده شود (۱۴). در مجموع می‌توان گفت این متابولیت‌ها، متابولیت گلوکوکورونیدوسولفات TBA و استون هستند که احتمالاً خاصیت موتان‌زایی دارند (۱۰). در انسان‌های درمان شده با MTBE جهت بهبود سنگ کلیه، سنگ کیسه صفرا دیده شد و MTBE در خون، بافت‌های چربی و شیر پستانی یافت شد که در پایان درمان غلظت MTBE در شیر مشابه با غلظت MTBE درخون بوده و غلظت آن در چربی ۳ تا ۴ برابر بیشتر از خون و شیر بود (۱۶). نشان داده شده MTBE به تجزیه شدن

روز ۹۰ خارج و طی مراحل تثبیت بافت نمونه‌ها و رنگ‌آمیزی، بررسی بافت‌شناسی شدند.

تلقیح موش‌های نر با موش‌های ماده (آزمایش دوم): در ۲۰۰ روزگی (تقریباً ۵ ماهگی) در کنار موش‌های ماده‌ی باقی مانده در همان گروه‌های آزمایشی، موش‌های نر قرار داده تا باردار شوند. مشاهده پلاک واژنی دلیل اصلی بارداری در موش‌های ماده بود. پس از دوران بارداری شاخص‌های متعددی مانند درصد باروری، درصد فرزندان سالم، طول مدت آبستنی، تعداد نوزاد و نوزاد سالم در گروه‌های آزمایشی بررسی شدند. ضمناً در هر گروه ۲ موش ماده بطور تصادفی انتخاب و بعضی از فراسنجه‌های کالبدگشایی مثل وزن کبد، کلیه‌ها و تخمدان‌ها بررسی شدند.

آنالیز آماری: داده‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار آماری SAS98 و برای مقایسه بین میانگین داده‌ها از روش آزمون مقایسه بین میانگین‌های دانکن استفاده شد. احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد ($P < 0/05$).

نتایج

نتایج آنالیز متغیرهای هورمونی (آزمایش اول): با افزایش مصرف MTBE غلظت سرمی استرادیول کاهش معنی‌دار داشت ($P < 0/05$) (نمودار ۱)، اما MTBE بر غلظت سرمی FSH, LH پروژسترون تأثیری نداشت، هرچند غلظت سرمی پروژسترون از نظر عددی کاهش یافت. با افزایش مقدار MTBE، کلسترول خون کاهش معنی‌دار داشت ($P < 0/05$) (نمودار ۲).

نتایج بافت‌شناسی و تلقیح موش‌های نر با ماده (آزمایش دوم): بررسی‌های بافت‌شناسی تغییرات میتوزی سرطانی را نشان نداد و همچنین دوزهای متفاوت MTBE اثر معنی‌داری بر تعداد جنین‌ها نداشت ($P > 0/05$) (نمودار ۳). تیمارهای MTBE اثر معنی‌داری بر وزن نوزادان نداشتند ($P > 0/05$) (نمودار ۴). تیمار ۴ وزن مادر را نسبت به گروه

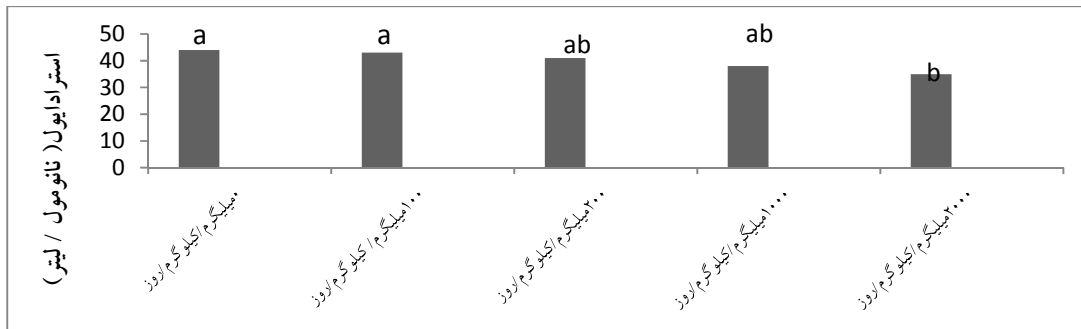
روغن کانولا با آب معمولی)، دارونما (تحت تنش کلرید کادمیوم)، تیمار ۱ (دریافت کننده ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE)، تیمار ۲ (دریافت کننده ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE)، تیمار ۳ (دریافت کننده ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE)، تیمار ۴ (دریافت کننده ۲۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE) بودند. مقادیر MTBE با روغن ذرت مخلوط و بوسيله کانولا بصورت روزانه و دستی به موش‌ها خورانده شد که مرگ‌ومیر موش‌ها ۳٪ بود.

روش نمونه‌گیری

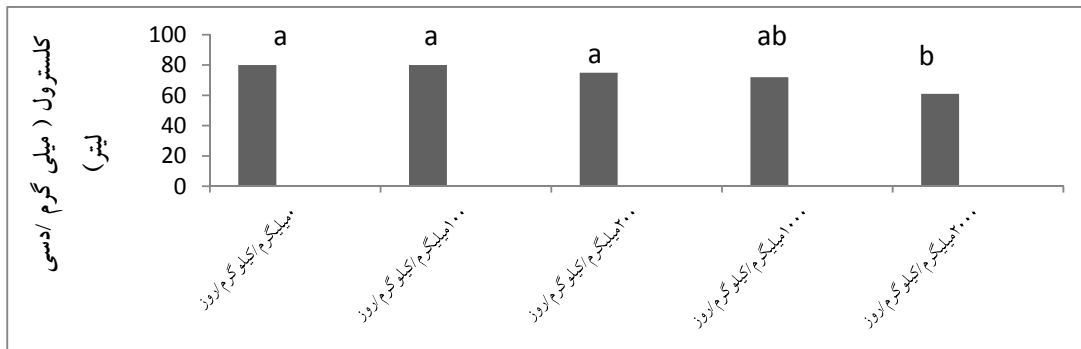
۱- **روش خون‌گیری (آزمایش اول):** خون‌گیری در ۴ نوبت روزهای ۱۷، ۲۱، ۴۵، ۹۰ با انتخاب ۲ موش از هر گروه، به روش قطع دم پس از آغاز آزمایش انجام شد. سرم خون‌های گرفته شده بوسیله سانتریفیوژ دور ۵۰۰۰ در ۵ دقیقه جدا و تا زمان انجام آزمایش‌های هورمون‌شناسی و بیوشیمی در دمای 22°C - نگه‌داری شدند. غلظت سرمی هورمون‌های FSH, LH, استرادیول، پروژسترون، کلسترول، بررسی شدند. اندازه‌گیری غلظت سرمی استرادیول و پروژسترون از کیت‌های تجاری شرکت رادیم ایتالیا به روش الیزا (روش آزمایشگاهی بیوشیمیایی ساده با حساسیت بسیار بالا است که امکان آنالیز تعداد زیادی نمونه را به صورت همزمان فراهم می‌کند. این روش در ایمونولوژی (ایمنی‌شناسی) برای تشخیص وجود یک آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن در نمونه مورد آزمایش استفاده می‌شود که عموماً به عنوان ابزاری تشخیصی در پزشکی و پاتولوژی و همچنین تست کنترل کیفیت در بسیاری از صنایع کاربرد دارد) انجام شد. اندازه‌گیری غلظت کلسترول از کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون استفاده شد.

عملیات تشریح و بافت‌شناسی از موش‌ها: برای بررسی بافت‌های تخمدانی، تخمدان موش‌های کشته شده در

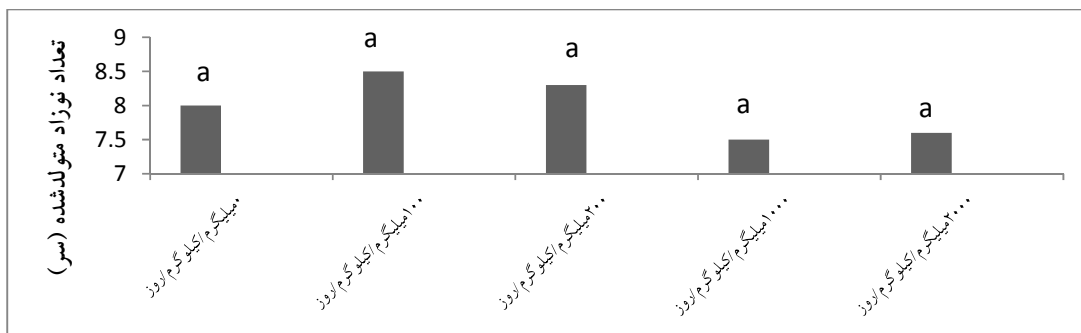
شاهد و تیمار یک و دو به طور معنی‌دار کاهش داد (۰/۰۵ < P) (نمودار ۵). اثر MTBE بر مدت زمان آبستنی معنی‌دار نبود (۰/۰۵ > P) (نمودار ۶). اثر معنادار بر وزن تخمدان‌ها در تیمار ۴ مشاهده شد و از وزن تخمدان‌ها کاست (۰/۰۵ < P) (نمودار ۷).



نمودار ۱- حروف مشترک در هر ردیف نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار (P>0.05) و حروف غیر مشترک نشان دهنده تفاوت معنی‌دار می‌باشد (۰/۰۵ < P).



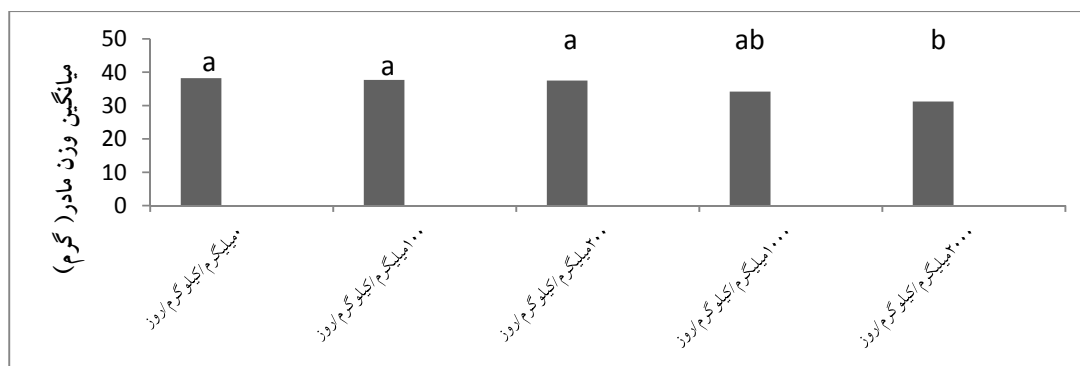
نمودار ۲- حروف مشترک در هر ردیف نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار (P>0.05) و حروف غیر مشترک نشان دهنده تفاوت معنی‌دار می‌باشد (۰/۰۵ < P).



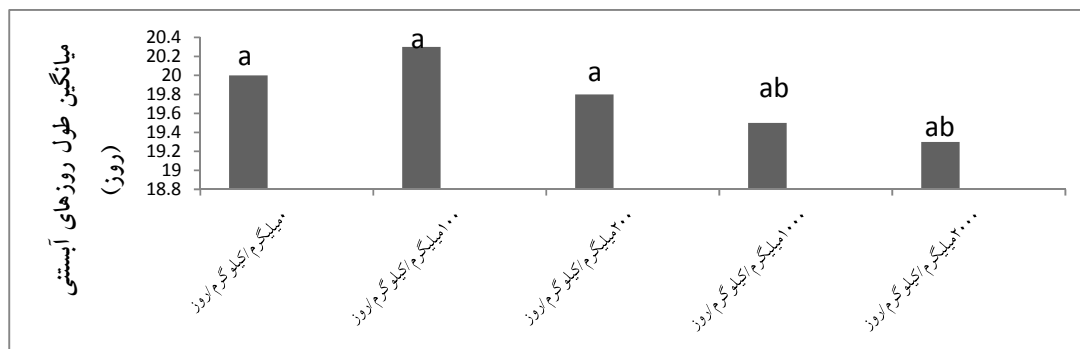
نمودار ۳- حروف مشترک در هر ردیف نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار (P>0.05) و حروف غیر مشترک نشان دهنده تفاوت معنی‌دار می‌باشد (۰/۰۵ < P).



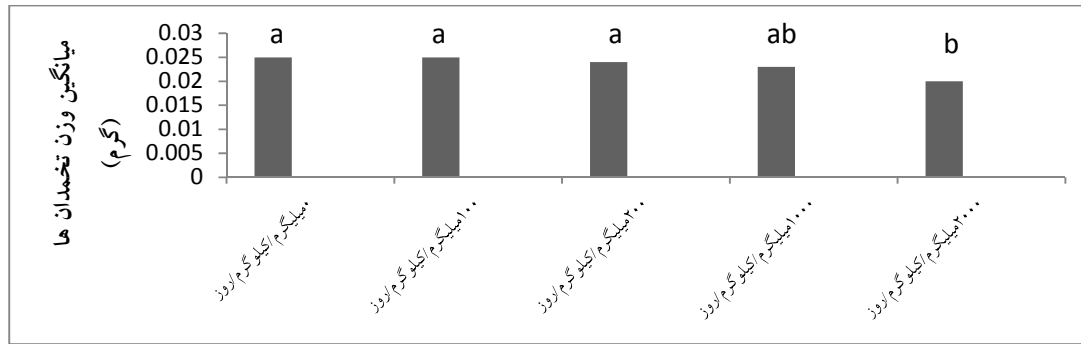
نمودار ۴- حروف مشترک در هر ردیف نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار ($P > 0.05$) و حروف غیر مشترک نشان دهنده تفاوت معنی دار می باشد ($P < 0.05$).



نمودار ۵- حروف مشترک در هر ردیف نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار ($P > 0.05$) و حروف غیر مشترک نشان دهنده تفاوت معنی دار می باشد ($P < 0.05$).



نمودار ۶- حروف مشترک در هر ردیف نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار ($P > 0.05$) و حروف غیر مشترک نشان دهنده تفاوت معنی دار می باشد ($P < 0.05$).



نمودار ۷- حروف مشترک در هر ردیف نشان دهنده عدم تفاوت معنی دار ($P > 0.05$) و حروف غیر مشترک نشان دهنده تفاوت معنی دار می باشد ($P < 0.05$).

بحث

باشد. MTBE دارای اثر بر (فعالیت آروماتاز سیتوکروم P450_{scc}) است و آروماتاز، آنزیم مؤثر در ساخت استرادیول است (۲۶). احتمالاً MTBE از طریق مهار سیتوکروم P450_{scc} در سلول‌های گرانولوزا، تولید استرادیول را به حداقل می‌رساند. اثر ضداستروژنی MTBE در موش‌های آزمایشگاهی ماده با ایجاد تداخل در سطح P450_{scc} افزایش یافت (۲۶). مطالعات پژوهشگران دیگر نشان داد، هنگامی که دوز بالای MTBE استفاده می‌شود، سیتوکروم P450_{scc} و برخی از ایزوآنزیم‌های آن افزایش می‌یابد (۲۷، ۲۵، ۹). در تحقیق حاضر اثر MTBE بر سیتوکروم P450_{scc} بررسی نشد. همان‌طور که گفته شد، MTBE اثر مهاری بر ساخت تستوسترون دارد و آنزیم آروماتاز موجب تبدیل تستوسترون به استروژن می‌شود. از این‌رو می‌توان حدس زد احتمالاً MTBE دارای نوعی اثر بر LH و FSH است که البته در آزمایش حاضر این اثر معنی‌دار نشد. در این مطالعه MTBE به‌طور معنی‌داری سطح کلسترول خون را کاهش داد. در مطالعه‌ای، هنگامی که دوزهای بالای ۱۴۲۸ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز و ۱۰۷۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE به موش‌های نر صحرایی داده شد به‌طور معنی‌داری غلظت کلسترول افزایش یافت (۲۴) که با نتایج حاضر مغایرت داشت. کلسترول پیش‌ساز مهم پرگنی نولون و نهایتاً پروژسترون و استرادیول است. مرحله‌ی ساخت پروژسترون در کلسترول نیازمند آروماتیزه شدن نیست و

سیستم تولیدمثل و غدد درون‌ریز بدن، سیستم پیچیده‌ای هستند. در این مطالعه، هورمون‌های اصلی تخمدانی بررسی شد و نتایج نشان داد، با افزایش مصرف MTBE غلظت سرمی استرادیول کاهش یافت اما MTBE بر غلظت سرمی پروژسترون تأثیری نداشت. Annde و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند، MTBE و TBA به‌طور مستقیم بر مسیر استروئیدسازی که منجر به تولید آندروژن و استروژن می‌شود، اثر ندارد که با تحقیق حاضر مغایرت دارد (۲). اما در مطالعات دیگر نشان داده شد، مصرف ۱۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز MTBE، در موش نر به مدت ۱۴-۲۸ روز موجب کاهش تستوسترون می‌شود (۲۷، ۹، ۱۷). استروژن و پروژسترون، استروئیدهایی هستند که به کمک چندین واکنش پی‌درپی از کلسترول ساخته می‌شوند. استروژن، ترکیباتی هستند که موجب بروز فحلی (پذیرش حیوان ماده برای نر همان‌گونه) می‌شوند. غلظت سرمی استروژن به مراتب از غلظت دیگر استروئیدهای تخمدانی تا ۲۰ برابر است. پروژسترون عمدتاً از جسم زرد ترشح می‌شود، اما این هورمون بعنوان ترکیب میانجی در سنتز همه هورمون‌های استروئیدی است. مقادیر اندکی از آن به وسیله کورتکس غده‌های فوق کلیوی ترشح می‌شود. احتمالاً سازوکار اثر MTBE بر غلظت سرمی استرادیول افزودن مراحل ساخت این استروئید نسبت به پروژسترون

جنین‌ها، کاهش تعداد جنین‌ها، ناهنجاری‌های خارجی و احشایی در جنین، کاهش وزن نوزادان از جمله عوارض گزارش شده در مطالعات قبلی است (۶، ۱۲، ۲۱). با در نظر گرفتن جمیع سازوکارها، می‌توان حدس زد، در صورت افزایش مدت زمان در تماس بودن موش‌ها با MTBE، اثرات بر مادر و جنین بیشتر می‌شود.

نتیجه‌گیری

نرخ باروری بوسیله MTBE کاهش می‌یابد و این ماده دارای اثر سوء بر روند تولیدمثل حیوان ماده است. بنابراین توصیه می‌شود اثرات درازمدت MTBE به‌طور طبیعی بررسی شود.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بدینوسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آزمایشگاه دکتر جلال‌در دانشگاه اصفهان اعلام می‌دارند.

در نتیجه مرحله ساخت بسیار کوتاه است (۲۶). لذا به نظر می‌رسد کاهش یافتن کلسترول خون در اثر مصرف MTBE اثر بیشتری بر غلظت استرادیول داشته باشد تا بر غلظت پروژسترون. این مطالعه نشان داد، MTBE اثری بر روی مادر و جنین نداشت. در مطالعه‌ای که روی موش‌های آزمایشگاهی انجام شد، هیچ‌گونه تفاوت آماری بین گروه تیمار و شاهد نداشت و آثاری بر مادر و جنین مشاهده نشد (۲۱) که با آزمایش حاضر مطابقت دارد. نتایج نشان داد MTBE بر میانگین تعداد نوزاد متولد شده و مدت زمان آبستنی اثر معنی‌دار نداشت اما با دوز ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز، دارای اثر معنی‌دار بر وزن مادر، نوزاد و تخمدان‌ها بود. در مطالعه‌ای گزارش شد، از وزن تخمدان هنگامی که موش‌ها به مدت ۴ تا ۸ ماه در معرض MTBE قرارداشتند کاسته شد (۱۱) که با نتایج آزمایش حاضر مطابقت دارد. هم‌چنین از دست رفتن جنین‌ها بعد از لانه‌گزینی در رحم، کاهش قدرت حیاتی

منابع

- Alexeef, GV., Fan, MA. 1999. Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency. pp. 171-200.
- Annde, P., Ellen, M., Do, HK., William, A., Elye, A., Mathew, j. 2014. Responses of the steroidogenic pathway from exposure to methyl-tert-butyl ether and tert-butanol. *Toxicology*, 51347, 1-14.
- Belpoggi, F., Soffritti, M., Maltoni, C. 1995. Methyl tertiary-butyl ether (MTBE)— gasoline additive—causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 11, 119-149.
- Belpoggi, F., soffritti, M., maltoni, c. 1995. methyl tertiary butyl ether (MTBE) a gasoline additive causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 11(2), 119-149
- Borak, J., Pastides, H., Van Ert, M., Russi, M., Herastein, J. 1998. Exposure to MTBE and acute human health effects: A critical literature review. *Human and Ecological Risk Assessme*, 4(1), 177-200.
- Billitti, JE., Faulkner, BC. 2001. Absence of acute Testicular Toxicity of MTBE and Breakdown Products in Lab Mice. *Animal Sciences Department and Environmental Toxicology Department University of California, Davis, CA, USA*, 75(2), 228-35.
- Bird, MG., Burleigh-Flayer, HD., Chun, JS., Douglas, JF., Kneiss, JJ., Andrews, LS. 1997. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *Journal of Applied Toxicology*, 17 (S1), S45-S55.
- Daniel, MA., Evans, MA. 1982. Quantitative comparison of maternal ethanol and maternal tertiary butanol diet on postnatal development. *Journal of Pharmacology*. 222(2), 294-300.
- de Peyster, A., MacLean, KJ., Stephens, BA., Ahern, LD., Westover, CM., Rozenshteyn, D. 2003. Sub chronic studies in Sprague-Dailey rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicology Sciences*, 72, 31-42.
- Donna, WH., Spears, CP., Prakash, S., George, A., Olah, b., Tatyana, Shamma., et al. 1999. Mutagenicity studies of methyl-tert-butyl ether

- using the Ames tester strain TA102 . Mutation Research, 446, 15–21.
- 11- Gelenda, JM., Douglas, CW., Madhabananda, S., Kevin, W.G., Derek, j., et al. 1998. MTBE induced endocrine alterations in mice are not mediated through the strogen receptor. Toxicological, 41, 77-87.
 - 12- Grant, KA., Samson, HH. 1982. Ethanol and tertiary butanol induced microcephaly in the neonatal rat: Comparison of brain growth parameters. NeurobehavToxicology and Teratology, 4(3), 315-321.
 - 13- Hong, JY., Yang, CS., Lee, M., Wang, YY., Huang, WQ., Tan, Y., et al . 1997. Role of cytochromes P450 in the metabolism of methyl tert-butyl ether in human livers. Archive of Toxicology, 71:266-269.
 - 14- Hong, JY., Wang, YY., Bondoc, FY., Yang, CS., Lee, M., Huang, WQ. 1997. Rat olfactory mucosa displays a high activity in metabolizing methyl tert-butyl ether and other gasoline ethers. Fundamental Applied Toxicology, 40(2), 205-210.
 - 15- IARC. Formaldehyde. 1995. In: International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: wood dust and formaldehyde. Lyon, France: IARC, World Health Organization (WHO). 62, 217-362.
 - 16- Leuschner, U., Hellstern, A., Schmidt, K., Fischer, H., Guldutuna, S., Hubner, K., et al. 1991. Gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in 120 patients-efficacy and safety. Digestive and Diseseas. Sciences, 36(2), 193-199.
 - 17- Li, D., Yuan, C., Gong, Y., Huang, Y., Han, X. 2008. The effects of methyl tert-butylether (MTBE) on the male rat reproductive system. Food and Chemical Toxicology, 46, 2402–2408.
 - 18- Mehlman, MA., Dangerous and cancer-causing properties of products and chemicals in the oil refining and petrochemical industry: part xv. 1995. Health hazards and health risks form oxygenated automobile fuels (MTBE): lessons not headed. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 4(2), 219-236.
 - 19- Miller, MJ., Ferdinandi, ES., Klan, M., Andrews, LS., Douglas, JF., Kneiss, JJ. 1997. Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. Journal Applied Toxicology, 17 (S1), S3–S12.
 - 20- Moser, GJ., Wong, BA., Wolf ,DC., Moss, OR., Goldsworthy, TL. 1996. Comparative shortterm effects of methyl tertiary-butyl ether and unleaded gasoline vapor in female B₆C₃F₁ mice. Fundamental Applied Toxicology, 31(2), 173-183.
 - 21- Nihlen, A., Lof, A., Johanson, G. 1998. Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether I. Toxicokinetics in humans. Toxicology Applied Pharmacology, 148(2), 274-280.
 - 22- Okeke, BC. 2003. Biodegradation of methyl tertiary butyl ether (MTBE) by a bacterial enrichment consortia and its monoculture isolates. Microbiological Research, 158, 99-106.
 - 23- Prah, J., Ashley, D., Blount, B., Case, M., Leavens, T., Pleil, J., et al. 2004. Dermal, oral, and inhalation pharmacokinetics of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in human volunteers. Toxicology Sciences, 77, 195-205.
 - 24- Robinson, M., Bruner, RH., Olson, GR. 1990. Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. Journal of the American College of Toxicology, 9, 525-540.
 - 25- Savolainen, H., Pfäffli, P., Elovaara, E. 1985. Biochemical effects of methyl tertiary-butyl ether in extended vapour exposure of rats. Archive of Toxicology, 57, 285–288.
 - 26- Sorensen, M., Skov, H., Autrup, H., Hertel, O. 2003. Urban benzene exposure and oxidative DNA damage: influence of genetic polymorphisms in metabolism genes. The Science of the Total Environment, 309, 69–80.
 - 27- Williams, TM., Cattley, RC., Borghoff, SJ. 2000. Alterations in endocrine responses in male Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl tert-butylether. Toxicology Sciences, 54, 168–176.

Effects of MTBE on the reproductive process in female mice

Khodaei H.R.¹, Daryabeigi Zand A.², Mahdavi B.¹, Koushfar M.³ and Chamani M.⁴

¹ Animal Science Dept., Golpayegan Branch, Islamic Azad University, Golpayegan, I. R. of Iran

² Faculty of Environment, University of Tehran, Tehran, I. R. of Iran

³ Agriculture Sciences Dept., Ardestan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, I. R. of Iran

⁴ Animal Physiology Dept., Faculty of Agriculture and Natural Resources, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, I. R. of Iran

Abstract

Methyl tert-butyl ether chemicals that belong to the group and its chemical formula is C₅H₁₂O. To evaluate the effects of MTBE on the reproductive and hormonal factors were female rats. MTBE guess is that the endocrine system and affect glands in the body and may also affect reproduction. 90 Wister Albino (Surrey) female strain Balb / C 90 days from the Pasteur Institute, Tehran was prepared. Randomly rats in 6 groups with 3 replicates were divided. Groups, (the control group stressed canola oil and water routine), placebo (under Cadmium chloride), treatment 1 (100 mg / kg / day MTBE), treatment 2 (200 mg / kg / day MTBE), Treatment 3 (1000 mg / kg / day MTBE), treatment 4 (200 mg / kg / day MTBE), respectively. From each group of mice on days (17, 21, 45, 90) were measured after the initial blood tests, At the end of 2 mice from each group were killed by ether, ovaries and ovarian tissue was examined histological. Serum concentrations of LH, FSH, E₂, progesterone, and cholesterol were measured. MTBE impact on fertility test goes rates numbers of newborn female rats were examined after birth. SAS 98 software for statistical analysis and comparison between the average data of the Duncan test was used. MTBE estrogen concentration (P<0.05) has a significant effect. Significant effect on FSH, LH and progesterone was found. Histological surveys reduced the weight of ovaries significantly (P<0.05). MTBE significantly reduces the weight of the fetus and the mother. The fertility rate in the next generation by MTBE reduced.

Key words: MTBE, reproduction, mice