Original Paper

Effect of Methylene Dioxy Metha Amphetamine administration during pregnancy on reproductive system of BALB/c mice

Khalili MA (PhD)*[1], Mortazavi MH [2], Mollaabbasi AR [2], Lotfi-Hormozdabadi M [2] Akhavan-Tafti M (PhD)[3], Safari-Mamzooji S (PhD)[4]

[1]Associate Professor, Department of Embryology, Research and Therapeutic Center of Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. [2]Medical Student, Young Researcher Club, Islamic Azad University, Yazd Branch, Yazd, Iran. [3]Assistant Professor, Department of Pathology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. [4]PhD Candidate in Reproductive Biology, Reproductive Biology Referal Center Sciences, Yazd, Iran.

Abstract

Background and Objective: The pregnancy period is very sensitive and complicative stages of life. It has been shown that addictive drugs such as ecstasy (MDMA: Methylene Dioxy Metha Amphetamine) can interfere in this stage. The aim of this study was to assess the effect of Methylene Dioxy Metha Amphetamine administration during pregnancy on reproductive system of BALB/c mice.

Materials and Methods: In this experimental study, 10 and 5 female BALB/c mice were randomly selected as cases and controls, respectively. The pregnancy was induced following ovarian hyperstimulation with PMSG and hCG followed by mating with male animals. MDMA (5 mg/kg) and saline was injected intraperitoneally in day 7 and 14 of pregnancy in experimental and controls, respectively. The ovarian structure, as well as uterine tube, uterine horns and body, and vagina were studied histologically using light microscopy 27 days post delivery date. Data analyzed by using SPSS-17 and Chi-Square and Fisher exact test.

Results: The rate of primary follicles was decreased from 18.42% in experimental to 33.33% in controls ($P<0.05$). The rate of mature follicles was significantly increased in experimental mice as compared to controls ($P<0.05$). The number of atretic bodies was lower in experimental than controls. The cellular alterations were observed in some portions of uterine tubes and uterine horns after ecstasy administration. However, no alterations observed in other parts of reproductive system.

Conclusion: This study showed that MDMA cause some structural alterations in the uterine tubes and uterine horns, increase follicular maturation and reduction of follicular atresia in BALB/c mice.

Keywords: Ecstasy, Pregnancy, Reproductive system, BALB/c mice

*** Corresponding Author: Khalili MA (PhD), E-mail: khalili59@hotmail.com**

Received 4 December 2010 **Revised** 1 May 2011 **Accepted** 21 May 2011

This paper should be cited as: Khalili MA, Mortazavi MH, Mollaabbasi AR, Lotfi-Hormozdabadi M, Akhavan-Tafti M, Safari-Mamzooji S. [Effect of Methylene Dioxy Metha Amphetamine administration during pregnancy on reproductive system of BALB/c mice]. J Gorgan Uni Med Sci. 2012;13(4): 11-19. [Article in Persian]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان / زمستان ۱۳۹۰ / دوره ۱۳ / شماره ۴ (پی در پی ۴۰) / صفحات ۱۱ تا ۱۹

تحقیقی

اثر مصرف داروی ۳ و ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین در دوران حاملگی بر دستگاه تولید مثل موش BALB/c

دکتر محمدعلی خلیلی*[۱]، محمدهادی مرتضوی[۲]، علیرضا ملاعباسی[۲]، مجید لطفی هرمزد آبادی[۲]، دکتر محمود اخوان تفتی[۳]، سمیه صفری ممزوجی[۴]

۱- دانشیار جنین شناسی ، مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد. ۲- دانشجوی رشته پزشکی ، باشگاه پژوهشگران جوان ، دانشکده پزشکی علی ابن ابی طالب(ع) ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد. ۳- استادیار گروه آسیب شناسی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد.

۴- دانشجوی دکتری بیولوژی تولید مثل ، پژوهشکده علوم تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی یزد.

چکیده

زمینه و هدف : *دوران حاملگی یکی از حساس‌ترین و پرمخاطره‌ترین دوران زندگی است. مصرف موادمخدر از جمله داروی محرک و توهم‌زای اکستازی یا ۳ و ٤ متیلن دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین (MDMA) می‌تواند مستقیماً این دوره را تحت‌الشعاع قراردهد. این مطالعه به منظور تعیین اثر داروی اکستازی در دوران حاملگی بر دستگاه تولید مثل موش ماده BALB/c انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه تجربی ۱۵ سر موش ماده از نژاد BALB/c با وزن تقریبی ۲۵ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. ۱۰ سر موش در گروه تجربی و ۵ سر موش در گروه کنترل به صورت تصادفی قرار گرفتند. حاملگی موش‌ها پس از تحریک تخمک‌گذاری با داروی PMSG+hCG و جفت‌گیری ثبت شد. داروی اکستازی به میزان 5mg/kg به گروه تجربی و سالین فیزیولوژیک به گروه کنترل در روزهای ۷ و ١٤ حاملگی تزریق شد. پس از فیکس کردن نمونه‌ها، مقاطعی با ضخامت 5µm و فواصل منظم ۲۰۰µm با استفاده از دستگاه میکروتوم دوار (Leitz, Germany) به صورت نمونه‌گیری تصادفی منظم از اجزاء دستگاه تناسلی موش تهیه گردید. از هر جزء دستگاه تناسلی ۸ اسلاید انتخاب و پس از رنگ‌آمیزی با رنگ هماتوکسیلین- ائوزین، وضعیت فولیکول‌های تخمدان از نظر تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه، بالغ، Atretic و همچنین اجسام زرد و سفید و نیز ساختار بافتی لوله رحم، شاخ رحم، تنه رحم و واژن در دو گروه تجربی و کنترل با میکروسکوپ نوری مطالعه شد. نتایج حاصله از شمارش فولیکول‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-17 و آزمون‌های کای‌اسکوئر و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند.*

یافته‌ها : *میزان فولیکول‌های اولیه در گروه تجربی ۱۸/٤۲ درصد و در گروه کنترل به میزان ۳۳/۳۳ درصد افزایش یافت (P<۰/۰۱). در حالی که فولیکول‌های بالغ در گروه تجربی افزایش چشمگیر داشت (P<۰/۰۳). همچنین تعداد اجسام سفید در گروه تجربی کمتر از اجسام سفید گروه کنترل بود (P<۰/۰۱). نتایج به‌دست آمده از فولیکول‌های بدوی ، ثانویه ، Atretic و جسم زرد تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. در نواحی لوله رحم و شاخ‌های رحم گروه تجربی تغییرات سلولی، به خصوص در مرز بین سلولی و در داخل لومن شاخ رحم مواردی با ماهیت ترشحی مشاهده شد. در دیگر بخش‌های مجاری تولید مثل شامل جسم رحم و واژن بین دو گروه تغییرات بافتی - سلولی ایجاد نگردید.*

نتیجه‌گیری : *نتایج این مطالعه نشان داد که اکستازی با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های ماده باعث تغییرات بافتی بر روی ساختار سلولی بخش اولیه لوله‌های تولید مثل می‌شود. همچنین روند بالغ شدن فولیکول‌ها را سرعت بخشیده و در روند تبدیل آنها به جسم سفید اثر بازدارنده دارد.*

کلید واژه‌ها : *اکستازی ، حاملگی ، دستگاه تولید مثل ، موش*

---

* نویسنده مسؤول : دکتر محمدعلی خلیلی ، پست الکترونیکی khalili59@hotmail.com

نشانی : یزد ، صفائیه ، خیابان بوعلی ، مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری ، تلفن ۸۲۴۷۰۸۵-۰۳۵۱ ، نمابر ۸۲۴۷۰۸۷

وصول مقاله : ۸۹/۹/۱۳ ، اصلاح نهایی : ۹۰/۲/۱۱ ، پذیرش مقاله : ۹۰/۲/۳۱

مقدمه

اکستازی یا ۳ و ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین (Methylene Dioxy Metha Amphetamine:MDMA) ماده‌ای محرک و توهم‌زا است که از تغییر فرمول شیمیایی آمفتامین به‌دست می‌آید. این دارو به شکل‌ها، رنگ‌ها و نام‌های مختلف در بازار عرضه شده است که از آن جمله می‌توان به پودر، کپسول یا قرص‌های متنوع اشاره کرد. اولین بار در سال ۱۹۱۴ میلادی در آلمان به عنوان کم‌کننده اشتها مورد استفاده قرار گرفت که به علت اثرات مضر آن از رده مصرف خارج شد. در دهه هفتاد میلادی به عنوان دارویی برای روان‌درمانی استفاده شد که سال ۱۹۸۴ با اثبات اثرات آن روی مغز حیوانات آزمایشگاهی از رده خارج شد (۱). امروزه مصرف مواد اعتیادآور مصنوعی نظیر اکستازی یا قرص‌های شادی‌آور بیش از قبل رایج شده است. برخی جوانان به دلایل گوناگون از جمله حس کنجکاوی و نیز رهایی از فشارهای روانی، اجتماعی به این مواد پناه می‌برند (۲). مصرف این دارو در ایران به خصوص در سال‌های اخیر افزایش یافته و جوانان تحصیل کرده و مرفه که سابقه مصرف سایر مواد، الکل و سیگار را دارند؛ مصرف‌کنندگان اصلی این داروها می‌باشند (۳). به‌دنبال این مسأله مواردی که به‌دلیل عوارض این ماده به اورژانس‌ها و مراکز درمانی مراجعه می‌کنند؛ در حال افزایش است (۴).

اکستازی در بدن اثر دوگانه دارد. بدین ترتیب که از یک طرف به عنوان آگونیست آمفتامین‌ها باعث تحریک قسمت‌های مختلف بدن و به ویژه مغز می‌شود و از طرف دیگر با ایجاد توهم و از بین رفتن کنترل فرد امکان ایجاد رفتارهای پرخطر را افزایش می‌دهد. اثرات اولیه اکستازی بین ۶۰-۲۰ دقیقه بعد از مصرف خوراکی ایجاد می‌شود. جذب گوارشی نسبتاً کمی دارد و ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی به حداکثر غلظت خونی می‌رسد (۵). به دلیل اتصال زیاد بافتی، غلظت دارو در خون کم است (۶). به خاطر اثرات نامطلوبی که این گونه مواد روی سیستم عصبی دارند؛ می‌توان آنها را نوروتوکسیک نامید. علاوه بر سیستم عصبی اثرات نامطلوب این داروها روی اندام‌های دیگر بدن مانند کلیه، کبد و قلب ثابت شده است. این داروها روی سیستم اندوکرین بدن و محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-تیروئید هم اثرات تحریکی داشته و باعث افزایش دمای پایه بدن می‌شوند (۱). نتایج به دست آمده در مورد تعیین اثرات مت‌آمفتامین بر خصوصیات اسپرم موش صحرایی بالغ نشان داد که مصرف مکرر و دوزهای بالای داروی مت‌آمفتامین ممکن است باعث کاهش تعداد اسپرم‌های بالغ موجود در اپیدیدیم شود و اثرات منفی روی قدرت تولید مثل افراد معتاد داشته باشد (۶). Galineav و همکاران جنبه‌های متعددی از عملکردهای سروتونرژیک و دوپامینرژیک را از طریق تکامل مغز در رت‌هایی که در طی دوره جنینی با اکستازی مواجه بودند را بررسی کردند. رت‌های حامله از روز ۲۰-۱۳ حاملگی داروی MDMA را به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت زیرجلدی دریافت کردند. سپس در بررسی نوزادان آنها مشخص گردید که کاهش دوبرابری سطح 5HT و 5HIAA در سطوح مغزی آنها ایجاد شده؛ ولی اثری روی میزان سروتونین نداشته است (۷). این یافته‌ها بیان می‌دارد که اثرات مخرب داروی اکستازی در طی دوران حاملگی می‌تواند بر جنین و نوزادان نیز اثرگذار باشد.

Campbell و همکاران اثر MDMA را بر تکامل مغز جنین در رت‌های جوان حامله بررسی کردند. به رت‌های حامله یک دوز این دارو (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت زیرجلدی در دوره امبریونیک تزریق شد. سطوح MDMA و متابولیت‌های آن در پلاسمای مادری، مایع آمنیوتیک و مغز جنین، ۸ ساعت بعد با دستگاه HPLC (High performance liquid chromatography) اندازه‌گیری گردید. نتایج نشان داد که یک ارتباط قوی بین مایع آمنیوتیک جنینی و مغز جنین وجود دارد که پیشنهاد کننده این است که مایع آمنیوتیک یک ارزیابی قابل اطمینانی برای اندازه‌گیری سطح متابولیت‌های اکستازی است (۸).

حسامی و همکاران اثر اکستازی را روی محور هیپوفیز-گنادی بررسی کردند (۶). به طوری که غلظت هورمون LH تغییری نکرد؛ ولی در مصرف با دوز پایین، ترشح FSH افزایش یافت که در دوزهای بالا اثر معکوس دیده شد. این احتمالاً به علت مکانیسم فیدبک می‌باشد و می‌تواند منجر به بیش‌فعالی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- سیستم اتونوم گردد.

در خصوص مواجهه جنینی با اکستازی در رحم حیوان آزمایشگاهی، تحقیقی در سال ۲۰۰۲ انجام گرفت. نتایج حاکی از آن بود که این مواجهه موجب افزایش نورون‌های فعال سروتونرژیک و دوپامینرژیک می‌شود (۹). در مطالعه حاجی‌مقصودی و همکاران که اثر داروی اکستازی (MDMA) بر کیفیت تخمک و میزان لقاح در موش بررسی شد؛ مشخص گردید که تزریق داروی اکستازی در موش می‌تواند روی کیفیت تخمک و متعاقباً قدرت باروری اثر منفی داشته باشد (۱۰).

لذا با توجه به مطالعات فوق و اثرات مضر MDMA بر روی دستگاه تولید مثل و با توجه به حساس بودن دوره پرمخاطره حاملگی، این مطالعه به منظور تعیین اثر مصرف داروی ۳ و ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین (اکستازی) در دوران حاملگی بر دستگاه تولید مثل موش ماده BALB/c انجام گردید.

روش بررسی

حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۱۵ سر موش آزمایشگاهی ماده بالغ ۶ هفته‌ای از نژاد BALB/c با وزن تقریبی ۲۵ گرم با زمان تخمک‌گذاری هماهنگ استفاده شد. با توجه به این که در زمان تخمک‌گذاری دهانه واژن مرطوب می‌شود و به رنگ صورتی با چین خوردگی زیاد در می‌آید؛ از این علامت برای کنترل هماهنگی موش‌ها از نظر زمان تخمک‌گذاری استفاده شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه تجربی (۱۰ سر) و کنترل (۵ سر) تقسیم شدند. پروتکل بین‌المللی کار روی حیوانات رعایت گردید. حیوانات در شرایط استاندارد حیوانخانه با دسترسی کافی به آب و غذا و دمای مناسب ۳±۲۱ درجه سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی – تاریکی نگهداری شدند. همچنین از ۱۰ سر موش نر بالغ ۸-۶ هفته‌ای از نژاد BALB/c با وزن تقریبی ۳۵ گرم تهیه شده از بخش پرورش حیوانات مرکز ناباروری یزد، به منظور جفت‌گیری استفاده شد.

تزریق دارو

پس از تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از تزریق ۱۰واحد بین‌المللی (International Unit) داروی PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) (سیگما، امریکا) به صورت داخل صفاقی و ۴۸ ساعت بعد با ۱۰ واحد داروی hCG (human chorionic gonadotropin) (Organon, Holland) و جفت‌گیری، موش‌ها باردار شدند. سپس طی دو تزریق به روش داخل صفاتی در روزهای ۷ و ۱۴ حاملگی که به ترتیب مطابق با دوره‌های رویانی و جنینی می‌باشد؛ داروی موردنظر وارد بدن موش‌ها شد. تزریق‌ها شامل ۰/۵cc سرم فیزیولوژیک (نرمال سالین) در گروه کنترل و ۰/۵cc داروی MDMA (محلول تهیه شده از قرص اکستازی) با حداقل غلظت ۵ mg/kg در گروه تجربی بود (۱۰). علت تزریق نرمال سالین در گروه کنترل درنظر گرفتن عامل استرس ناشی از تزریق در هر دو گروه بود.

بررسی میکروسکوپی

زمانی که موش‌ها در مرحله اواخر دوره شیردهی (۲۷ روز پس از زایمان) قرار داشتند؛ به روش نخاعی کشته شدند و پس از تشریح، وضعیت ظاهری تخمدان‌ها مطالعه شد. وجود التهاب و پرخونی ماکروسکوپیک فقط در تخمدان موش‌های گروه تجربی مشاهده شد. سپس اجزاء دستگاه تولید مثل حیوانات شامل تخمدان، لوله رحم، شاخ رحم، تنه رحم و واژن خارج شد و در زیر میکروسکوپ تشریح (Olympus ، ژاپن)برای برش‌زنی پاکسازی شد.

پس از ثابت کردن نمونه‌ها در محلول فرمالین ۱۰درصد نمونه‌ها در دستگاه فرآیند بافت از محلول‌های الکل، گزیلل و پارافین مایع عبور داده شد و سپس بلوک‌گیری انجام شد. با استفاده از دستگاه میکروتوم دوار (Leitz, Germany) مقاطعی با ضخامت ۵µm و فواصل منظم ۲۰۰µm به صورت نمونه‌گیری تصادفی منظم از اجزاء دستگاه تناسلی موش تهیه گردید. از هر جزء دستگاه تناسلی ۸اسلاید انتخاب و پس از رنگ‌آمیزی با رنگ هماتوکسیلین- ائوزین، وضعیت فولیکول‌های تخمدان از نظر تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه، بالغ، Atretic و همچنین اجسام زرد و سفید و نیز ساختار بافتی لوله رحم، شاخ رحم، تنه رحم و واژن در دو گروه تجربی و کنترل با میکروسکوپ نوری مطالعه شد (۱۱).

از لام‌ها در بخش‌های مختلف عکس‌هایی حاوی انواع فولیکول‌ها و مورفولوژی لایه‌های بافتی در بزرگ‌نمایی‌های

متفاوت توسط دوربین و میکروسکوپ نوری olympus تهیه شد.

نتایج بین گروه‌های تجربی و کنترل مقایسه شد. نتایج حاصله از شمارش فولیکول‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-17 و آزمون‌های کای‌اسکوئر و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

تخمدان: از ۱۰ سر موش گروه تجربی ۵۵۹ فولیکول و از ۵سر موش گروه کنترل ۲۱۹ فولیکول شمارش شد. فولیکول‌های بدوی، ۱۲/۷۸درصد از کل فولیکول‌های گروه کنترل و ۱۸/۴۲درصد از کل فولیکول‌های گروه تجربی را شامل شدند. در مقایسه، فولیکول‌های اولیه هر دو گروه تجربی و کنترل معنی‌دار شد (P<۰/۰۱). فولیکول‌های ثانویه به ترتیب ۳۷ عدد و ۸۳ عدد از مجموع فولیکول‌های گروه کنترل و تجربی را تشکیل دادند. تعداد فولیکول‌های بالغ در گروه کنترل یک عدد و در گروه تجربی ۱۶ عدد بود (P<۰/۰۵).

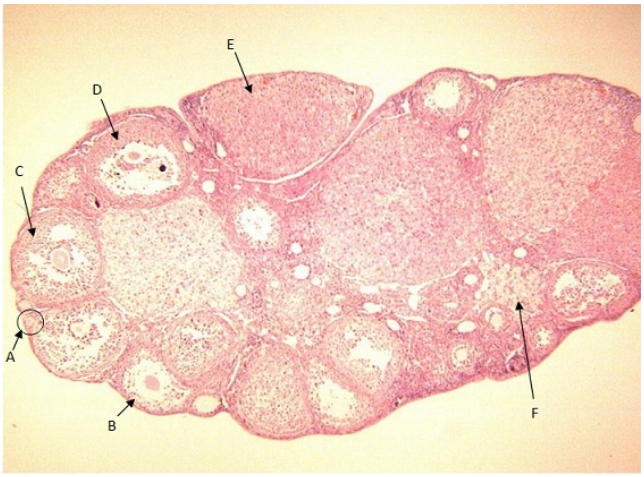
تعداد اجسام زرد و سفید به ترتیب در گروه کنترل ۶۵ عدد و ۱۰ عدد و در گروه تجربی به ترتیب ۲۰۳ و ۹ عدد بود. فولیکول‌های Atretic ۲/۳۳درصد از مجموع فولیکول‌های گروه کنترل و ۱/۲۵درصد از مجموع فولیکول‌های گروه تجربی را تشکیل دادند (جدول یک) (شکل یک).

جدول ۱ : شمارش انواع فولیکول‌ها و اجسام تخمدانی در دو گروه تجربی و کنترل

متغیر	گروه تجربی تعداد (درصد)	گروه کنترل تعداد (درصد)	p-value
فولیکول بدوی	۲۵ (۱۲/۷۸)	۱۰۳ (۱۸/۴۲)	۰/۰۵
فولیکول اولیه *	۷۳ (۳۳/۳۳)	۱۳۸ (۲۴/۶۸)	۰/۰۱
فولیکول ثانویه	۳۷ (۱۶/۸۹)	۸۳ (۱۴/۸۴)	۰/۴۷
فولیکول بالغ *	۱ (۰/۵۴)	۱۶ (۲/۵۶)	۰/۰۳
جسم زرد	۶۵ (۲۹/۶۸)	۲۰۳ (۳۶/۳۱)	۰/۰۷
جسم سفید *	۱۰ (۴/۵۶)	۹ (۱/۶۱)	۰/۰۱
فولیکول اترزی	۵ (۲/۳۳)	۷ (۱/۲۵)	۰/۲

لوله رحم: در بررسی کیفی لام‌های تهیه شده از لوله رحم توسط میکروسکوپ نوری، نکته قابل توجه این است که در گروه تجربی بیشتر سلول‌های اپیتلیال حالت اتساع پیدا کرده و مرز بین سلولی در برخی نقاط از بین رفته بود. این تغییرات بافتی شدید نبودند و به‌طور پراکنده مشاهده شدند. چنین وضعیتی در گروه کنترل دیده نشد.

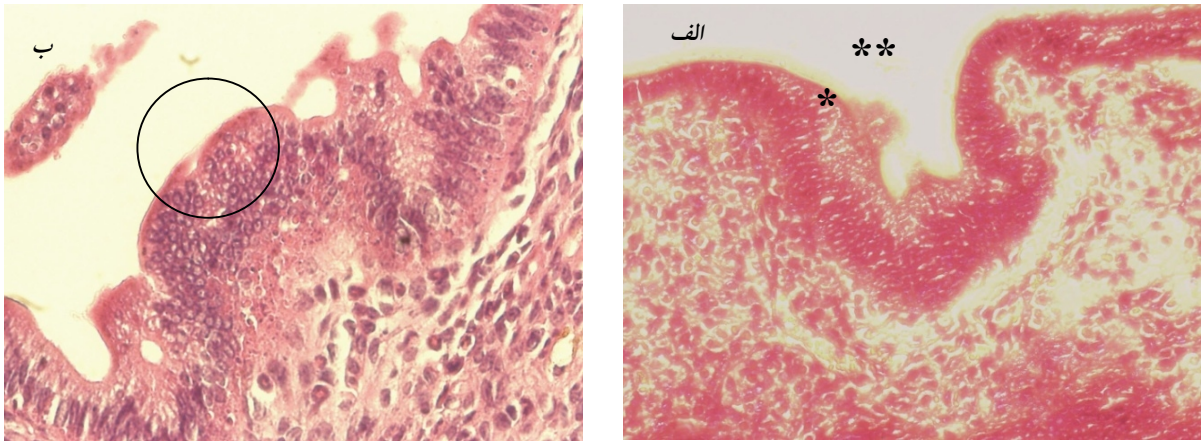
شاخ رحم: علی‌رغم ماهیت تک‌لایه‌ای اپیتلیال، در برخی موارد، در بررسی نمونه‌های گروه تجربی به صورت چندلایه مشاهده شد که مرز بین سلولی دچار به هم ریختگی شده بود و به طور کامل یا ناقص از بین رفته بود. همچنین در داخل لومن شاخ رحم موادی با ماهیت ترشحی دیده شد. در مواردی، اپیتلیال تک لایه است؛ اما سلول‌های آن به صورت فشرده (Compact) کنار هم قرار گرفته و مرز سلولی به وضوح قابل تشخیص نیست. در مجموع، برش‌های تهیه شده غدد گروه تجربی ساختار تیپیک و طبیعی نداشتند. سلول‌های غدد حالت فشردگی داشتند و هسته آنها به‌صورت پیکنوزه بود و در برخی از برش‌ها حالت اتساع داشتند.



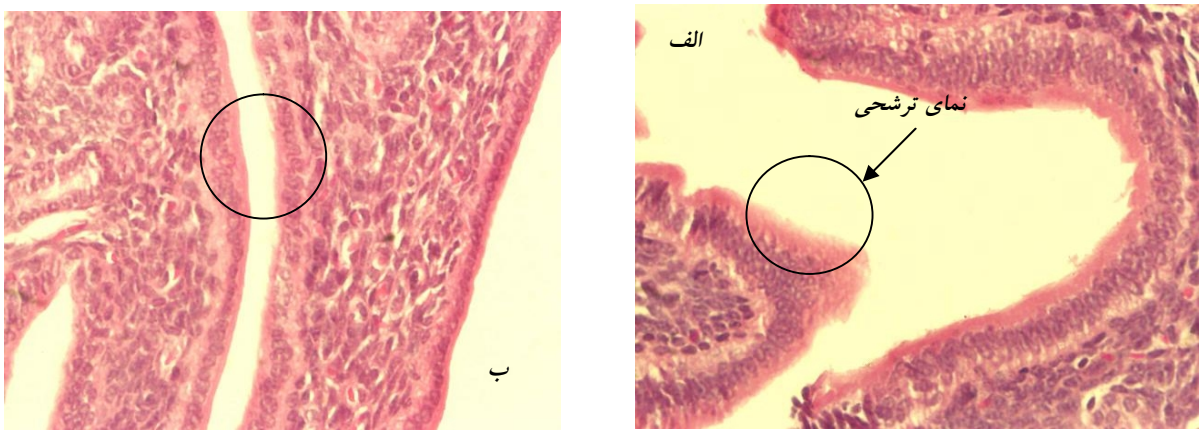
شکل ۱ : نمایی از فولیکول‌های تخمدانی گروه کنترل در مراحل مختلف رشد (بزرگ‌نمایی ۱۰×)
A : فولیکول بدوی ، B : فولیکول اولیه ، C : فولیکول ثانویه
D : فولیکول بالغ ، E : جسم زرد ، F : جسم سفید

در بیش از ۸۰ درصد موارد غدد گروه کنترل دارای ساختار تیپیک و طبیعی بودند. سلول‌های لایه اپیتلیال به صورت تک لایه‌ای و منظم در کنار یکدیگر قرار گرفته بود و مرز بین سلولی آنها مشخص بود. چندلایه‌شدگی نیز در نزدیک به نیمی از موارد دیده شد؛ اما حالت ترشحی وجود نداشت (شکل ۳).

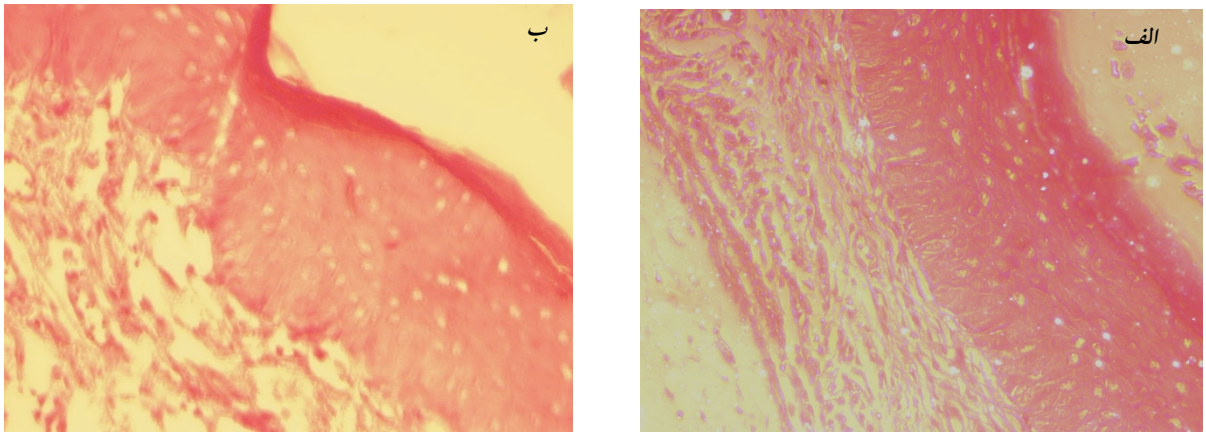
رحم و واژن: در بررسی کیفی لام‌های تهیه شده از این نواحی، تغییرات خاصی از نظر مورفولوژی در لایه‌های سلولی عضلات حلقوی، طولی، لامینا پروپریا و اپیتلیوم غددی در دو گروه تجربی و کنترل مشاهده نشد (شکل‌های ۴و۵).



شکل ۳ : نمایی از شاخ رحم زیر میکروسکوپ نوری (بزرگ‌نمایی ۴۰×)
الف) گروه تجربی : در بررسی انجام شده با میکروسکوپ نوری، افزایش ضخامت لایه اپی‌تلیال، از بین رفتن مرز سلولی * و نمای ترشحی در برخی نواحی ** دیده می‌شود. ب) گروه کنترل : مرز بین سلولی در لایه اپی‌تلیال کاملاً مشخص بوده و سلول‌ها به صورت منظم کنار یکدیگر قرار دارند.



شکل ۴ : نمایی از بخش اولیه تنه رحم (بزرگ‌نمایی ۴۰×)
الف) گروه تجربی : در برخی نواحی نمای ترشحی در سطح لومینال مشاهده می‌شود.
ب) گروه کنترل : سلول‌ها به صورت منظم کنار یکدیگر قرار دارند و هیچ‌گونه سطح ترشحی مشاهده نمی‌شود.



شکل ۵ : نمایی از واژن (بزرگ‌نمایی ۴۰×) الف) گروه تجربی ، ب) گروه کنترل
تغییرات خاصی از نظر مرفولوژی در لایه‌های سلولی عضلات حلقوی، طولی، لامینا پروپریا و اپی‌تلیوم غددی در دو گروه مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در مقایسه فولیکول‌های اولیه هر دو گروه تجربی و کنترل مشاهده شد. فولیکول‌های ثانویه نیز در گروه کنترل کمتر از مجموع فولیکول‌های ثانویه گروه تجربی را تشکیل دادند. نتایج همچنین نشان داد که تعداد فولیکول‌های بالغ در گروه تجربی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است. با توجه به فرایند بالغ شدن فولیکول‌ها در نمونه‌های مورد بررسی می‌توان نتیجه گرفت که اکستازی در موش‌های ماده روند بالغ شدن فولیکول‌ها را از مسیرهای نامعلوم، احتمالاً هورمون‌های ترشح شده از مراکز عصبی که روند تکامل فولیکول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ سرعت بخشیده و در روند تبدیل شدن آنها به جسم سفید اثر بازدارنده دارند. با توجه به نتایج حاصله و وجود ارتباط معنی‌دار بین برخی از فولیکول‌ها در گروه تجربی و کنترل، می‌توان گفت که در برش‌های تهیه شده از تخمدان‌های موش‌ها، گروه تجربی دارای فولیکول‌های اولیه کمتری نسبت به گروه کنترل است. در حالی که فولیکول‌های بالغ بیشتری در گروه تجربی مشاهده شد. همچنین تعداد اجسام سفید در گروه تجربی کمتر از اجسام سفید گروه کنترل بود (به نسبت مجموع فولیکول‌های هر گروه). برطبق تحقیقات Knigge و همکاران اکستازی میل ترکیبی بالایی را به گیرنده‌های هیستامین نشان می‌دهد و از جهت دیگر هیستامین پاسخ LH را به ترشح GNRH می‌افزاید و در واقع باعث افزایش حساسیت گیرنده‌های LH به ترشح GNRH می‌شود (۱۲). در نهایت این امر منجر به بالغ شدن فولیکول‌ها و نیز پاره شدن زودرس فولیکول‌ها و آزاد شدن پیش از هنگام تخمک‌ها می‌گردد.

در مطالعه‌ای که روی موش‌های نر به دنبال مصرف طولانی مدت اکستازی انجام شد؛ آتروفی بافت بیضه‌ها، اختلال در دوره اسپرماتوژنز و کاهش تعداد سلول‌های جنسی گزارش شد (۶). به دلیل عدم وجود تحقیق مشابه در زمینه اثر داروی اکستازی بر تغییرات بافتی دستگاه تولید مثل حیوان آزمایشگاهی، لذا در بحث حاضر از تحقیق بر روی داروهای مشابه در این زمینه نظیر مورفین استفاده شد. در مطالعه‌ای روی اثر مورفین بر قشر تخمدان، نتیجه حاصله حاکی از کاهش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های ثانویه در مقایسه با گروه کنترل بود که می‌تواند ناشی از اثر مورفین بر ترشحات گنادوتروپین‌های هیپوفیز باشد که متعاقب آن کاهش رشد فولیکول‌های اولیه و عدم تبدیل آنها به فولیکول‌های ثانویه را سبب می‌شود. البته مورفین نمی‌تواند بر تعداد فولیکول‌های بدوی تخمدان اثر بگذارد که به‌دلیل تشکیل این ساختارها در مراحل جنینی است (۱۳). کندی رشد و تکامل فولیکول‌های ثانویه به بالغ در اثر مصرف مورفین می‌تواند به دلیل تأثیر مورفین بر محور مغز- هیپوفیز- تخمدان باشد. بدین معنی که مورفین و سایر اوپیوئیدها با اثر بر هیپوتالاموس موجب کاهش هورمون‌های آزاد کننده مؤثر برگنادوتروپین‌ها شده و در نتیجه انتقال این هورمون‌ها ازطریق شبکه مویرگی به هیپوفیز نقصان یافته و با کاهش FSH و LH موجب کندی رشد و تکامل فولیکول‌های ثانویه و تبدیل آن به فولیکول‌های بالغ می‌گردد (۱۳). به‌نظر می‌رسد که داروهای مخدر به‌طور یکسان عمل نمی‌کنند (۱۴). در تحقیق حاضر مشخص شد که اکستازی می‌تواند تحریک کننده فعالیت فولیکولی باشد؛ ولی اثر سوء روی بخش اول مجاری دستگاه تولید مثل، نظیر بخش لوله رحمی دارد.

اکستازی همچنین منجر به افزایش رهاسازی سروتونین از پایانه‌های عصبی می‌شود. از جهت دیگر استفاده از داروهای رهاکننده سروتونین منجر به افزایش رهاسازی پرولاکتین در آنها می‌شود. افزایش پرولاکتین، کاهش گنادوتروف‌های FSH را به دنبال خواهد داشت (۱۵). کاهش FSH نیز اثر suppression روی تخمدان دارد. چرا که بلوغ فولیکول و رسیدن آن به وضعیتی که برای تخمک‌گذاری لازم است (شامل از سرگیری میوز در اووسیت) به اثرات تحریکی دو هورمون FSH و LH نیاز دارد. فراخوانی فولیکول‌های ثانویه از میان مجموعه فولیکول‌های در حال استراحت مستلزم اثر مستقیم FSH است (۱۶). مصرف اکستازی منجر به افزایش دمای بدن می‌گردد که فعالیت شدید فیزیکی و گرمای محیط به این افزایش دما کمک می‌کند (۱۷). مورفین به عنوان یکی از داروهای مخدر می‌تواند در مرحله بلوغ جنسی به‌صورت معنی‌دار موجب کاهش تعداد فولیکول‌های ثانویه و بالغ و افزایش فولیکول‌های تحلیل‌رفته گردد (۱۳و۱۸). با این وجود مشخص نیست که دلیل افزایش روند بلوغ فولیکولی بعد از

مصرف ماده اکستازی که در مطالعه حاضر رخ داده است؛ تحت کدام مکانیسم بوده است.

آخرین نکته وجود التهاب و پرخونی تخمدان موش‌های گروه تجربی بود. طبق مطالعات انجام شده از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین عوارض مصرف اکستازی افزایش دمای بدن است. سلول‌های تخمدان به‌دنبال افزایش دما دچار صدمه شده و سلول‌های صدمه دیده در واکنش به تخریب اینترلوکین ترشح می‌کنند که منجر به پرخونی و التهاب و ادم آنها می‌گردد (۴و۱۹). داروی آمفتامین همچنین موجب آزاد شدن نوراپی‌نفرین از انتهای عصبی می‌شود که باعث بروز اثرات تحریک سمپاتیک می‌گردد. همزمان با تحریک سمپاتیک توسط اعصاب، اپی‌نفرین از غده فوق کلیه نیز ترشح شده و باعث افزایش اثر آن می‌گردد که شامل تنگ‌کردن عروق تخمدان و صدمه به سلول‌های آن است (۲و۷). تجویز مورفین می‌تواند باعث کاهش وزن و اندازه تخمدان و در نتیجه کاهش عملکرد آن شود و با کاهش کارآیی تخمدان‌ها باعث کاهش قدرت تولید مثل در موش‌های ماده معتاد گردد (۱۸). تزریق داروی اکستازی در موش می‌تواند بر روی کیفیت تخمک‌های آسپیره شده از ناحیه آمپول لوله‌رحم اثر داشته باشد. نتایج تحقیق حاجی‌مقصودی و همکاران نشان داد که اکستازی می‌تواند بر نتایج لقاح آزمایشگاهی نیز اثر سوء بگذارد که در ارتباط با افزایش دوز دارویی می‌باشد. لذا پتانسیل باروری کاهش می‌یابد. همچنین با افزایش دوز مصرفی، اختلالات مورفولوژیکی تخمک نیز افزایش یافت. این دارو با تأثیر منفی روی تخمدان‌ها به‌صورت ایجاد التهاب می‌تواند بر تخمک‌گذاری اثر گذاشته و از بلوغ تخمک‌ها جلوگیری کرده و منجر به آزادشدن تخمک‌های نابالغ گردد (۱۰).

مطالعات بیشتر در مورد نقش مصرف داروی اکستازی در دوران حاملگی موش بر مراحل رشد جنین و نوزادان و همچنین در خصوص اثر داروی اکستازی بر هورمون‌های مؤثر در تخمک‌گذاری پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که اکستازی با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های ماده باعث تغییرات بافتی بر روی ساختار سلولی بخش اولیه لوله‌های تولید مثل می‌شود. همچنین روند بالغ شدن فولیکول‌ها را از مسیرهایی نامعلوم سرعت بخشیده و در روند تبدیل آنها به جسم سفید اثر بازدارنده دارد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۴/۱۸/۰۹۴۹) باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد بود و با حمایت مالی آن مرکز در محل مرکز باروری و ناباروری (IVF) یزد انجام شد. بدین‌وسیله از همکاری آقایان هادی سهیل‌اسلامی و سیدمحسن میراسماعیلی تشکر می‌نماییم. همچنین از لابراتوار نیروی انتظامی یزد سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Sprague JE, Banks ML, Cook VJ, Mills EM. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and sympathetic nervous system involvement in hyperthermia induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy). J Pharmacol Exp Ther. 2003 Apr;305(1):159-66.

2. Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Caccavari R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. Psychiatry Res. 2003 Sep 30;120(2):115-24.

3. Mohtasham Amiri Z, Reza Zadeh Sadeghi S, Khatibi Bane F. [Ecstasy Use Among High School Students in Lahidjan- 2005]. Iran J Epidemiol. 2006;1(2):47-52. [Article in Persian]

4. Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. Pharmacol Ther. 2003 Apr;98(1):35-58.

5. Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J, et al. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. J Pharmacol Exp Ther. 1999 Jul;290(1):136-45.

6. Hesami Z, Khatamsaz S, Mokhtari M. [The effects of ecstasy on pituitary-gonadal axis and spermatogenesis in mature male Rats]. Tabib -e- Shargh. 2008;10(3): 207-18. [Article in Persian]

7. Galineau L, Belzung C, Kodas E, Bodard S, Guilloteau D, Chalon S. Prenatal 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) exposure induces long-term alterations in the dopaminergic and serotonergic functions in the rat. Brain Res Dev Brain Res. 2005 Feb;154(2):165-76.

8. Campbell NG, Koprich JB, Kanaan NM, Lipton JW. MDMA administration to pregnant Sprague-Dawley rats results in its passage to the fetal compartment. Neurotoxicol Teratol. 2006 Jul-Aug; 28(4):459-65.

9. Won L, Bubula N, Heller A. Fetal exposure to (+/-)-methylenedioxymethamphetamine in utero enhances the development and metabolism of serotonergic neurons in three-

dimensional reaggregate tissue culture. Brain Res Dev Brain Res. 2002 Jul;137(1):67-73.

10. Hagi-Maghsoodi F, Khalili MA, Karimzadeh A. [Effects of MDMA (ecstasy) on oocyte quality and fertilization Rate in Mice]. J Reprod Infertility. 2010;11(2):77-85. [Article in Persian]

11. Krinke GJ. Normative Histology of Organs. In: Hedrich H, Bullock GR. The laboratory Mouse. 1st. San Diego: Elsevier academic Press. 2004; pp:151,162-3.

12. Knigge U, Wollesen F, Dejgaard A, Larsen K, Christiansen PM. Modulation of basal and LRH-stimulated gonadotrophin secretion by histamine in normal men. Neuroendocrinology. 1984 Feb; 38(2):93-6.

13. Tutian Z, Fazelipur S, Shadkhast M. [Study of histologic and histometric change on ovarian cortex after administration of morphine in mice]. Iran Vet Med J. 2008;4(4):90-6. [Article in Persian]

14. Ho E, Karimi-Tabesh L, Koren G. Characteristics of pregnant women who use ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine). Neurotoxicol Teratol. 2001 Nov-Dec; 23(6):561-7.

15. Sharpe RM, McNeilly AS. The effect of induced hyperprolactinaemia on Leydig cell function and LH-induced loss of LH-receptors in the rat testis. Mol Cell Endocrinol. 1979 Oct; 16(1):19-27.

16. Malberg JE, Seiden LS. Small changes in ambient temperature cause large changes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-induced serotonin neurotoxicity and core body temperature in the rat. J Neurosci. 1998 Jul;18(13):5086-94.

17. Nash JF Jr, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. J Pharmacol Exp Ther. 1988 Jun;245(3):873-9.

18. Sahraei H, Kaka Gh.R, Ghoshooni H, Shams Lahijani M, Ramazani M. [Effect of oral Morphine administration on fertility of Balb/C mice]. J Reprod Infertility. 2002;11(3): 4-10. [Article in Persian]

19. Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ('ecstasy') and other 'club drugs'. The new epidemic. Pediatr Clin North Am. 2002 Apr;49(2):415-33.