

Original Paper

Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on pituitary-gonadal hormonized axis in immature male Rats

Jamshidpoor L (BSc)¹, Frozanfar M (PhD)²
Hemayatkah Jahroumi V (PhD)^{*3}, Kargar Jahroumi H (MSc)⁴

¹MSc Student in Animal Biology, Islamic Azad University, Jahroum Branch, Jahroum, Iran. ²Assistant Professor, Department of Biology, Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Marvdasht, Iran. ³Assistant Professor, Department of Biology, Islamic Azad University, Jahroum Branch, Jahroum, Iran. ⁴MSc in Animal Biology, Islamic Azad University, Jahroum Branch, Member of Young Researchers Community, Jahrom, Iran.

Abstract

Background and Objective: In recent years, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) consumption is prevalent among young people. It has adverse effects on central neural system and other organs. This study was done to determine the effect of MDMA on pituitary-gonadal hormonized axis in immature male rats.

Materials and Methods: In this experimental study 35 immature male Wistar rats with approximate weight of 90±10 gr, age range of 40-45 days were allocated in five (n=7) including experimental I, II, III, control, and shem groups. Animals in the experimental I, II, III have received 2, 4 and 8 mg/kg bw of MDMA intraperitoneally after 14 days, respectively. Animals have received saline normal in shem group while the controls did not receive any substance. The blood samples and testes have collected. The serum FSH, LH, and Testosterone concentrations and testes weight were determined. Data analyzed using ANOVA and Tukey tests.

Results: Testosterone hormone concentration significantly increased in experimental groups (4 and 8 mg/kg bw) in comparison with control and shem groups (P<0.05). Concentrations of FSH and LH in the experimental groups (2 and 4 mg/kg bw) significantly reduced in comparison with shem and control groups (P<0.05). Testes weight significantly reduced in experimental groups (4 and 8 mg/kg bw) compared to control and shem groups (P<0.05).

Conclusion: This study showed the MDMA has adverse effect on pituitary-gonadal axis and tests weight in immature male Wistar rats.

Keywords: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, Testis, Testosterone, FSH, LH, Male Rat

*** Corresponding Author:** Hemayatkah Jahroumi V (PhD), E-mail: hemayatkahr@jia.ac.ir

Received 18 June 2011

Revised 21 September 2011

Accepted 9 October 2011

تحقیقی

اثر ۳و۴متیلندی اکسی مت آمفتامین روی محور هورمونی هیپوفیز - گناد موش صحرایی نر نابالغ

لیلا جمشیدپور^۱، دکتر محسن فروزان فر^۲، دکتر وحید حمایت خواه جهرمی^۳، حسین کارگر جهرمی^۴

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی علوم جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم.

۲- استادیار دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، گروه زیست شناسی، مرودشت، ایران. ۳- استادیار دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، گروه زیست شناسی، جهرم، ایران.

۴- کارشناس ارشد علوم جانوری، عضو باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم.

چکیده

زمینه و هدف: در سالیان اخیر مصرف ۳و۴متیلندی اکسی مت آمفتامین (3,4-methylenedioxyamphetamine: MDMA) معروف به اکستازی در بین نوجوانان و جوانان رواج یافته است. این ماده اثرات مخربی روی سیستم عصبی مرکزی و سایر اندامهای بدن دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثر ۳و۴متیلندی اکسی مت آمفتامین روی محور هورمونی هیپوفیز - گناد موش صحرایی نر نابالغ انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۳۵ سر موش صحرایی نر نابالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 90 ± 10 گرم و محدوده سنی ۶-۷ هفته ای انجام شد. موش ها به ۵ گروه ۷ تایی تجربی، کنترل و شش تقسیم شدند. گروه های تجربی ۱/۱ میلی لیتر محلول حاوی ۲، ۴ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن MDMA و گروه شش ۰/۱ میلی لیتر سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۴ روز متوالی دریافت نمودند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد. پس از اتمام تزریقات، نمونه های خونی جمع آوری شد و بافت بیضه از بدن حیوانات خارج و توزین شدند. غلظت های سرمی هورمون های LH، FSH و تستوسترون اندازه گیری شد. داده های حاصل از سنجش هورمونی و توزین بیضه ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه و تست مقایسه ای توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه های تجربی دریافت کننده دوز ۴ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه های شش و کنترل، افزایش معنی داری نشان داد ($P < 0.05$). غلظت سرمی هورمون های FSH و LH گروه های تجربی دریافت کننده دوز ۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه های کنترل و شش کاهش معنی داری داشت ($P < 0.05$). وزن بیضه در گروه های تجربی دریافت کننده دوز ۴ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه های کنترل و شش کاهش یافت ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان دهنده اثرات تخریبی اکستازی بر محور هیپوفیز- گناد و کاهش وزن بیضه می باشد.

کلید واژه ها: ۳ و ۴ متیلندی اکسی مت آمفتامین، بیضه، تستوسترون، FSH، LH، موش صحرایی

* نویسنده مسؤول: دکتر وحید حمایت خواه جهرمی، پست الکترونیکی hemayatkhahr@jia.ac.ir

نشانی: استان فارس، جهرم، فلکه گاز، بلوار نخلستان، کوچه شماره ۲، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، گروه زیست شناسی

تلفن ۲-۴۴۴۷۰۰۱، ۰۷۹۱-۰۱۹، نامبر ۳۳۳۱۰۱۹

وصول مقاله: ۹۰/۳/۲۸، اصلاح نهایی: ۹۰/۶/۳۰، پذیرش مقاله: ۹۰/۷/۱۷

مقدمه

اثرات سوء دارند. در مورد اثرات مضر مصرف این داروها بر دستگاه های مختلف بدن مطالعات زیادی انجام گرفته است (۱-۳). اکستازی باعث تخریب نورون های سروتونریک سیستم عصبی مرکزی و افزایش رهاسازی سروتونین از پایه های عصبی مغز می شود (۴و۳). همچنین با اثر روی سیستم اندوکرین تغییرات دمایی ایجاد می کنند (۵و۶). اثرات تحریکی آن روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئیدی باعث افزایش دمای پایه بدن می شوند (۷). جذب گوارشی آن پایین است و ۲ ساعت پس از بلعیدن به حداکثر غلظت خود در خون می رسد و آثار مصرف آن پس از ۳ تا ۶ روز کاهش می یابد (۸).

مصرف قرص های روان گردان در جامعه به خصوص در بین جوانان و نوجوانان رو به افزایش بوده و به صورت یک معضل اجتماعی درآمده است. یکی از این مواد ۳و۴متیلندی اکسی مت آمفتامین (3,4-methylenedioxyamphetamine) است که با نام تجاری اکستازی شناخته می شود (۱). از سال های قبل بررسی اثرات تراتوژنیک و سیستمی مشتقات آمفتامین روی جنین، مورد توجه محققین بوده است (۱). داروهای روان گردان علاوه بر اثرات مخربی که روی سیستم عصبی مرکزی دارند؛ روی سایر اندام های بدن نیز

Tolbert و Greer در سال ۱۹۸۶ گزارش کردند که مصرف خوراکی اکستازی منجر به عدم ایجاد ارگاسم می شود؛ ولی میل جنسی را افزایش می دهد (۹).

مطالعه Dorman و همکاران نشان داد که مصرف اکستازی در موش های نر، زمان انزال و فواصل زمانی بعد از انزال را نسبت به گروه کنترل می افزاید (۱۰).

در مطالعه Barenys و همکاران که روی اسپرم مردان پس از مصرف اکستازی انجام شد؛ آسیب جدی به DNA اسپرم ها، ادم بین بافتی در بیضه ها، کاهش مشخص و وابسته به دوز در تعداد اسپرم ها و کاهش قابلیت تحرک آنها در تمامی دوزهای مصرفی گزارش گردید (۱۱).

قرص اکستازی به دلیل لیپوفیل بودن در کبد، کلیه و ریه ها تجمع می یابد و دارای غلظت سرمی پایینی است (۱۲). این ماده بیشتر در کبد تحت تأثیر سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 و توسط آنزیم CYP2D6 (آنزیم پلی مورفیک سیتوکروم) متابولیزه می شود (۱۳و۴). مطالعات انجام شده بیشتر روی اثرات اکستازی بر سیستم عصبی مرکزی متمرکز بوده است (۳و۴و۸). این مطالعه به منظور تعیین اثر ۳و۴ متیلن دی اکسی مت آفتمامین (MDMA) روی محور هورمونی هیپوفیز - گناد موش صحرایی نر نابالغ انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۵ سر موش صحرایی نر نابالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 90 ± 10 گرم و محدوده سنی ۶-۷ هفته ای انجام شد.

موش ها از خانه حیوانات دانشگاه شیراز تهیه شدند. حیوانات در طول مطالعه دسترسی کافی به آب و غذا داشتند و سیکل نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی برای آنها تأمین گردید. موش ها به مدت دو هفته برای سازگاری نگهداری شدند. کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

دارو به صورت قرص اکستازی از طریق ستاد مبارزه با مواد مخدر شیراز تهیه شد. هر قرص حاوی ۸۰ میلی گرم ماده مؤثر MDMA بود. دوز به کار رفته در این مطالعه بر اساس LD50 تعیین گردید.

موش ها به ۵ گروه ۷ تایی تجربی، کنترل و شش تقسیم شدند. گروه های تجربی به ترتیب ۰/۱ میلی لیتر محلول حاوی ۲، ۴ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن MDMA و گروه ششم ۰/۱ میلی لیتر سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۴ روز متوالی دریافت نمودند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد.

پس از پایان دوره ۱۴ روزه، حیوانات بیهوش شدند و خونگیری از قلب آنها انجام شد. نمونه های جمع آوری شده به سانتریفیوژ منتقل شدند و سرم توسط پیت پاستور جدا گردید. سرم ها در دمای

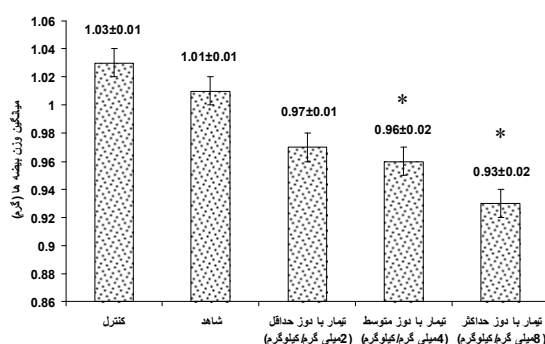
منفی ۲۰ درجه سانتی گراد منجمد و به مدت ۴۸ ساعت در یخچال نگهداری شدند. بیضه ها توسط پنس و قیچی به دقت خارج شدند و پس از شستشو و خشک کردن؛ با استفاده از ترازوی دیجیتال مدل AND با دقت ۰/۰۱ ساخت کشور ژاپن توزین شدند.

با استفاده از روش الیزا و کیت مخصوص سنجش هورمون تستوسترون (ساخت شرکت DRG آلمان) و کیت های هورمونی FSH و LH (ساخت شرکت پیشتاز طب ایران)، میزان هورمون ها سنجیده شد.

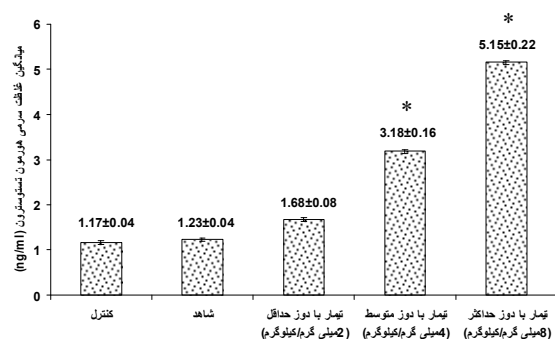
داده های حاصل از سنجش هورمونی و توزین بیضه ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی (مقایسه دو به دو) تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج حاصل از توزین بیضه ها نشان دهنده کاهش وزن بیضه های گروه های تجربی دریافت کننده دوز ۴ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه های کنترل و ششم بود ($P < 0.05$) (نموداریک).



نمودار ۱: میانگین و انحراف معیار وزن بیضه در گروه های مختلف تجربی در مقایسه با گروه های کنترل و ششم. * در گروه های دریافت کننده دوز متوسط دارو و حداکثر نسبت به گروه های کنترل و ششم کاهش معنی داری در سطح $P < 0.05$ نشان داد.



نمودار ۲: میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه های مختلف تجربی در مقایسه با گروه های کنترل و ششم. * در گروه دریافت کننده دوز متوسط و حداکثر نسبت به گروه های کنترل و ششم افزایش معنی داری در سطح $P < 0.05$ نشان داد.

استفاده از قرص‌های اکستازی در کبد به اثبات رسیده است (۱۵). در مطالعه Yamamoto و همکاران مصرف مت‌آفتماین باعث مرگ سلولی در لوله‌های اسپرم‌ساز موش گردید (۱۶). در مطالعه Barenys و همکاران آسیب جدی DNA اسپرم‌ها، ادم بین بافتی در بیضه‌ها، کاهش مشخص و وابسته به دوز در تعداد اسپرم‌ها و کاهش قابلیت تحرک آنها در تمامی دوزهای مصرفی اکستازی در موش صحرایی گزارش گردید (۱۱).

مطالعه Malberg و Seiden (۱۷) و مطالعه Green و همکاران (۶) نشان داد که با مصرف قرص‌های اکستازی دمای بدن به طور خطرناکی افزایش می‌یابد. نتایج حاصل از مطالعه Nash و همکاران حاکی از آن است که هورمون‌های تیروئیدی باعث افزایش دمای بدن می‌شوند (۵).

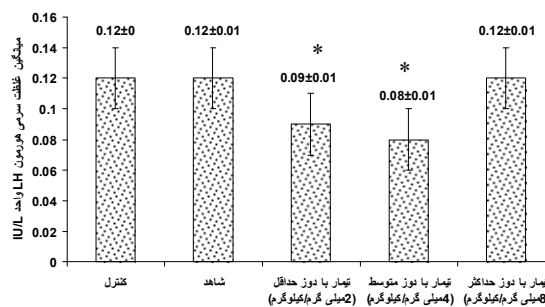
در مطالعه Sprague و همکاران تیمار با اکستازی منجر به افزایش قابل ملاحظه در میزان هورمون‌های تیروئیدی گردید (۷). از طرفی مطالعه Van Haaster و همکاران نشان داد که تزریق تری‌یدو تیروئین و افزایش ترشح هورمون‌های تیروئیدی باعث کاهش در اندازه بیضه می‌گردد (۱۸).

مطالعه Yamamoto و همکاران نشان داد که افزایش متوسط دمای بدن باعث القای مرگ سلولی در روند اسپرماتوژنز در موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۶). از مجموع این مطالعات می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً تیمار با اکستازی منجر به افزایش قابل ملاحظه در میزان هورمون‌های تیروئیدی شده و این افزایش سبب افزایش دمای بدن می‌گردد که در نهایت افزایش دمای پایه بدن باعث آتروفی شدن بیضه‌ها شده است.

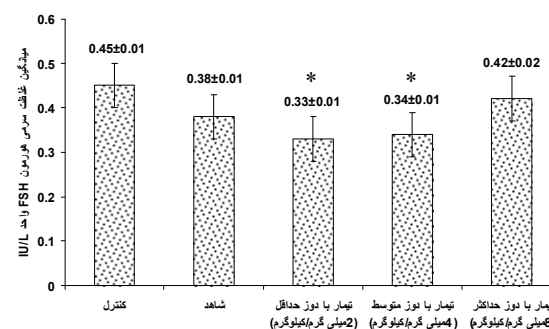
با توجه به نتایج مطالعه حاضر میزان میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه‌های مختلف تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌داری نشان داد و با افزایش دوز دارو، میزان تستوسترون هم افزایش یافت. در مطالعه Rudnick و Wall مصرف قرص‌های اکستازی منجر به آسیب نورون‌های سروتونریک و در نتیجه افزایش رهاسازی سروتونین در سیناپس‌های مغزی گردید (۱۵). در مطالعه Sharpe و McNeilly استفاده از داروهای مخرب نورون‌های سروتونریک منجر به افزایش پرولاکتین گردید (۱۹). در مطالعه Nash و همکاران مصرف MDMA در موش‌های صحرایی باعث افزایش غلظت پرولاکتین شد (۵). در مطالعه Waebe و همکاران افزایش پرولاکتین منجر به افزایش تستوسترون گردید (۲۰). از مجموع مطالعات انجام شده می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً مصرف MDMA باعث افزایش پرولاکتین در نتیجه افزایش تستوسترون پس از تیمار با اکستازی شده است.

در مطالعه حاضر میزان غلظت پلاسمای هورمون LH گروه‌های

غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه‌های تجربی دریافت کننده دوز ۴ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه‌های شم و کنترل، افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$) (نمودار ۲). غلظت سرمی هورمون‌های FSH و LH گروه‌های تجربی دریافت کننده دوز ۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$) (نمودارهای ۳ و ۴).



نمودار ۳: میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروه‌های مختلف تجربی در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم. * در گروه‌های دریافت کننده دوز حداقل و متوسط در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌داری در سطح $P < 0.05$ نشان داد.



نمودار ۴: میانگین و انحراف معیار غلظت پلاسمایی هورمون FSH در گروه‌های مختلف تجربی در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم. * در گروه‌های دریافت کننده دوز حداقل و متوسط در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌داری در سطح $P < 0.05$ نشان داد.

بحث

در مطالعه حاضر تیمار تزریقی اکستازی با مقادیر حداقل، متوسط و حداکثر غلظت دارو کاهش معنی‌داری در وزن بیضه‌ها نشان داد. در مطالعه Frith و همکاران تیمار با MDMA باعث آتروفی شدن بیضه‌های چپ و راست سگ و موش صحرایی گردید (۱۴).

آتروفی شدن بیضه‌ها احتمالاً تحت اثر عواملی است که باعث اختلال در اسپرماتوژنز و کاهش تعداد سلول‌های جنسی می‌شوند. یکی از این عوامل وجود رادیکال‌های آزاد است که اثر آن پس از

مختلف تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌داری نشان داد.

در مطالعه Jensen و همکاران تجویز تستوسترون باعث کاهش میزان LH در حیوان نر عقیم گردید (۲۱). تزریق تستوسترون در ناحیه میانی قاعده‌ای دور هسته قوسی هیپوتالاموس در موش صحرایی نر عقیم، منجر به کاهش چشمگیری در میزان LH در گردش خون شده است (۲۱). می‌توان نتیجه گرفت که مصرف MDMA باعث افزایش پرولاکتین در نتیجه افزایش تستوسترون شده و افزایش غلظت پلاسمای هورمون تستوسترون با ایجاد مکانیسم فیدبک منفی باعث کاهش غلظت LH شده است. در مطالعه حاضر میزان غلظت پلاسمایی هورمون FSH در گروه‌های مختلف تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شم کاهش معنی‌داری داشت.

در مطالعه Rudnick و Wall (۱۵) و مطالعه Capela و همکاران (۴) مصرف قرص‌های اکستازی منجر به آسیب نوروهای سروتونرژیک، در نتیجه افزایش رهاسازی سروتونین در سیناپس‌های مغزی گردید.

در مطالعه McNeilly و Sharpe استفاده از داروهای مخرب نوروهای سروتونرژیک منجر به افزایش پرولاکتین و در نتیجه منجر به کاهش هورمون‌های گنادوتروپیک از جمله FSH گردید (۱۹).

در مطالعه Scarce- Levie و همکاران مصرف مقادیر کم

مت‌آمفتامین باعث افزایش میزان FSH و مقادیر بالای آن باعث کاهش میزان FSH در موش‌های کوچک آزمایشگاهی شد (۲۲). می‌توان نتیجه گرفت که در مطالعه حاضر احتمالاً افزایش پرولاکتین که خود نیز حاصل افزایش سروتونین ناشی از مصرف اکستازی است؛ منجر به کاهش FSH شده است که این کاهش وابسته به دوز مصرف دارو می‌باشد. با توجه به نتایج حاصله از سنجش هورمون‌ها می‌توان نتیجه گرفت که مصرف قرص اکستازی در طول دوران بلوغ جنسی، اثرات مخربی بر محور هیپوفیز- گناد دارد. همچنین مصرف این قرص اثرات مستقیمی روی اندام‌های تولید مثلی نر داشته و باعث آتروفی شدن بیضه‌ها می‌شود. انجام مطالعات هیستوپاتولوژیک برای تعیین اثرات MDMA بر ساختار بافتی و مورفولوژیک بیضه و لوله‌های سمینفر پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان‌دهنده اثرات تخریبی اکستازی بر محور هیپوفیز- گناد و کاهش وزن بیضه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه خانم لیلا جمشیدپور برای اخذ کارشناسی ارشد در رشته زیست‌شناسی علوم تکوینی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم بود. بدین وسیله از مسؤول محترم آزمایشگاه تکوینی که در اجرای این مطالعه با ما همکاری صمیمانه‌ای داشتند؛ تقدیر و سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Kasirsky G. Teratogenic effects of methamphetamine in mice and rabbits. J Am Osteopath Assoc. 1971 Jun;70(10):1119-20.
2. Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov;3(6):1852-60.
3. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:681-98.
4. Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. Mol Neurobiol. 2009 Jun;39(3):210-71.
5. 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.
6. Green AR, O'shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. Eur J Pharmacol. 2004 Oct;500(1-3):3-13.
7. 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.
8. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy"

(MDMA) and related drugs. CMAJ. 2001 Oct;165(7):917-28.

9. Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. J Psychoactive Drugs. 1986 Oct-Dec;18(4):319-27.

10. Dornan WA, Katz JL, Ricaurte GA. The effects of repeated administration of MDMA on the expression of sexual behavior in the male rat. Pharmacol Biochem Behav. 1991 Jul;39(3):813-6.

11. Barenys M, Macia N, Camps L, de Lapuente J, Gomez-Catalan J, Gonzalez-Linares J, et al. Chronic exposure to MDMA (ecstasy) increases DNA damage in sperm and alters testes histopathology in male rats. Toxicol Lett. 2009 Dec;191(1):40-6.

12. Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6. Biochem Pharmacol. 1997 Jun;53(11):1605-12.

13. de la Torre R, Farré M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. Ther Drug Monit. 2004 Apr;26(2):137-44.

14. Frith CH, Chang LW, Lattin DL, Walls RC, Hamm J, Doblin R. Toxicity of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. Fundam Appl Toxicol. 1987 Jul;9(1):110-9.

15. Rudnick G, Wall SC. The molecular mechanism of "ecstasy" [3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Mar;89(5):1817-21.

16. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T, Abiru H, Shiota K, Mori C. Methamphetamine induces apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002 Feb; 178(3):155-60.
17. 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.
18. van Haaster LH, de Jong FH, Docter R, de Rooij DG. High neonatal triiodothyronine levels reduce the period of Sertoli cell proliferation and accelerate tubular lumen formation in the rat testis, and increase serum inhibin levels. *Endocrinology*. 1993 Aug; 133(2):755-60.
19. 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.
20. Waeber C, Reymond O, Reymond M, Lemarchand-Beraud T. Effects of hyper- and hypoprolactinemia on gonadotropin secretion, rat testicular luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors and testosterone production by isolated Leydig cells. *Biol Reprod*. 1983 Feb;28(1):167-77.
21. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Dec;82(12):4059-63.
22. Scearce-Levie K, Viswanathan SS, Hen R. Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT1B receptor. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Jan;141(2): 154-61.