Original Article

اثر قرص اکستازی بر تعداد فولیکول‌های تخمدان و محورهای هورمونی هیپوفیز ـ گناد در موش‌های صحرایی نابالغ

زهرا علاییان[۱]، وحید حمایت خواه جهرمی[۱*]، هوشنگ جمالی[۲]، حسین کارگر جهرمی[۱]، علی رضا علاییان[۳]

۱- گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، جهرم، ایران.
۲- گروه ایمونولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، جهرم، ایران.
۳- گروه فیتو شیمی، دانشگاه پیام نور، واحد مرکز تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۶/۰۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۰۹/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: مصرف فراوان قرص‌های اکستازی باب جدیدی در آسیب‌های اجتماعی گشوده است. آسیب‌های شدید در بافت کلیه، کبد و نیز فراموشی و عدم تعادل، از عوارض قرص‌های اکستازی است؛ لذا در این تحقیق اثر این قرص‌ها بر روی تخمدان و محور هورمونی هیپوفیز- گناد موش‌های صحرایی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۳۵ سر موش صحرایی ماده نابالغ، نژاد ویستار به ۵ گروه ۷ تایی شامل کنترل، شاهد، تجربی۱، تجربی ۲ و تجربی۳ تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ گونه حلال یا دارویی دریافت نکرد. گروه شاهد، روزانه یک بار ۰/۲ سی سی، سرم فیزیولوژی به مدت ۱۴ روز دریافت کرد. گروه‌های تجربی ۱،۲ و۳ یک بار در روز به ترتیب مقادیر ۰/۲ سی سی محلول حاوی ۰/۵، ۱ و۲ میلی گرم دارو به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. اندازه گیری‌های هورمونی به روش الایزا انجام شد. تخمدان‌ها جهت تهیه مقاطع بافتی و بررسی تعداد فولیکول‌های تخمدانی از بدن جانور خارج شدند. تعداد فولیکول‌ها با تکنیک دیسکتور فیزیکی، شمارش شد.

نتایج: در گروه تجربی ۳ نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری در وزن بدن و تخمدان وجود دارد. همچنین تعداد فولیکول‌های اولیه و گراف، کاهش معنی‌داری نشان داد. گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل، اختلاف معنی داری در میزان هورمون های LH و FSH نشان ندادند ولی میزان هورمون پروژسترون افزایش معنی داری داشت.

نتیجه گیری: اکستازی می‌تواند تغییرات مخربی بر بافت تخمدان و هورمون پروژسترون در موش های صحرایی ایجاد کند.

کلمات کلیدی: اکستازی، تخمدان، FSH، LH، پروژسترون، موش صحرایی، فولیکول

مقدمه

اکستازی یا MDMA (۳ و۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین) با فرمول شیمیایی C11H15N20 یک ماده روان گردان است که استفاده از آن، به خصوص در میان جوانان رو به افزایش است و بخش زیادی از مصرف کنندگان، از عوارض آن آگاهی ندارند. اخیرا داروهای روان گردانی تولید شده‌اند که جایگاه اصلی فعالیت آن ها تخریب نورون های سروتونرژیک دستگاه عصبی است (۳-۱). به علت اثرات مخربی که این داروها روی این دستگاه می‌گذارند، به عنوان نوروتوکسیک طبقه بندی می‌شوند. داروهای روان گردان، همچنین، روی اندام های دیگر بدن از جمله قلب، کلیه، کبد و دستگاه تولید مثل اثرات سوء دارند. این ماده باعث افزایش غلظت سرمی کورتیکواسترون می‌شود و غلظت پرولاکتین را افزایش می‌دهد. دستگاه غدد درون ریز نیز از اثرات مخرب این داروها در امان نیست. این داروها بر روی محورهای هیپوفیز- هیپوتالاموس- تیروئید اثرات تحریکی دارند و همین عامل باعث افزایش دمای پایه بدن می‌شود (۴،۳). این قرص‌ها همچنین بر روی محورهای هیپوفیز- هیپوتالاموس- آدرنال، اثرات تحریکی داشته و باعث افزایش ترشح هورمون های آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و کورتیزول می‌شوند (۱). آمفتامین‌ها گروهی از مواد محرک مغزی هستند که در سال ۱۹۸۵ جهت مصرف درمانی ساخته شدند. این داروهای محرک و توهم زا، عوارض بسیاری بر روی مغز و اعصاب، قلب و عروق ، و دستگاه ایمنی بدن بر جای می‌گذارند (۵،۳،۲).

اکستازی به طور معمول به صورت خوراکی مصرف می‌شود و اثرات اولیه آن بین ۲۰ تا ۶۰ دقیقه می‌باشد. جذب گوارشی اکستازی، پایین است و دو ساعت بعد از بلعیدن به حداکثر غلظت سرمی خود در خون می‌رسد (۴). به نظر می‌رسد که خطر رواج این ماده در ایران وجود دارد. به دنبال این مسئله، مواردی که به دلیل عوارض این ماده به اورژانس‌ها و مراکز درمانی مراجعه می‌کنند نیز در حال افزایش است (۲،۳).

این قرص‌ها با نام اکستاسی، اکستازی، الگانس، هاگ، E، XTC (ای)، اکس (X) و قرص e پارتی، در بین جوانان متداول شده است و رنگی شبیه اسمارتیز و طرح و نشان‌های مختلفی از جمله صلیب، لنگر، طرح پرندگان و دولفین دارد. پس از مصرف آن‌ها، فرد دچار حالتی می‌شود که به آن سفر می‌گویند؛ سفری که زاییده توهمات ذهنی است. این محصول، در ایران به نام قرص شادی شناخته می‌شود، از

* نویسنده مسئول: وحید حمایت خواه جهرمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، گروه زیست شناسی، جهرم، ایران. تلفن: ۰۷۹۱-۳۳۳۷۱۶۷
Email: Dr.hemayatkhah@yahoo.com

دسته آمفتامین‌های جایگزین بوده و دارای خواص توهم‌زایی علاوه بر خواص محرک نیز می‌باشد. ظاهر آن تا حد زیادی با میزان خلوص آن مرتبط است و ممکن است از قهوه‌ای تا سبز، صورتی و شفاف باشد. آن دسته از قرص‌هایی که بر روی آن‌ها آرم شبدر و میتسوبیشی حک شده، بسیار خطرناک هستند (۳،۱).

افراد بعد از ترک این مواد دچار بازگشت خاطرات توهمی و ناراحت کننده می‌شوند و در صورت استفاده مکرر از این قرص‌ها، پس از مدت کوتاهی به طرز دردناکی جان می‌سپارند (۲). درباره اثرات این قرص‌ها بر روی برخی اندام‌های بدن مطالعاتی انجام شده که به تعدادی از آن‌ها اشاره می‌شود. Klingler و همکاران در سال ۲۰۰۵ دریافتندکه ماده MDMA، حساسیت عضله اسکلتی را به کافئین‌های انقباضی افزایش می‌دهد و باعث انتقال Ca^{2+} در سلول‌های عضلانی و افزایش تعداد گیرنده‌های استیل کولین می‌شود (۵).

حاجی مقصودی و همکاران در سال ۱۳۸۸ در ارتباط با اثر داروی اکستازی، بر تخمک و میزان لقاح موش به این نتیجه رسیدند که تزریق داروی MDMA در موش می‌تواند بر روی کیفیت تخمک و متعاقبا قدرت باروری اثر منفی بگذارد و با ازدیاد دوز مصرف داروی اکستازی، کیفیت تخمک و میزان لقاح، شدیدا کاهش می‌یابد (۶).

Nash و همکاران در سال ۱۹۹۸ به این نتیجه رسیدند که اکستازی باعث تخریب نورون‌های سروتونرژیک دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. این ترکیب بر روی دستگاه اندوکرین نیز اثر دارد و تغییرات دمایی ایجاد می‌کند (۷).

Rudnick و همکاران در سال ۲۰۰۰ کشف کردند، که اکستازی منجر به افزایش رهاسازی سروتونین از پایانه‌های عصبی می‌شود (۸). Sarkar و همکاران در سال ۲۰۰۵ دریافتند، MDMA سبب افزایش آزادسازی سروتونین در سیناپس‌های مغز، انسداد باز جذب سروتونین، افت میزان سروتونین مغز و اثرات غیر مستقیم بر میزان دوپامین مغز می‌شود (۹).

Nemiranda و همکاران در سال ۲۰۰۷ دریافتند که بعد از استفاده تدریجی از MDMA، تنفس اکسیداتیو در شبکیه و هیپوکامپ، اتفاق می‌افتد و این اثرات در شبکیه چشم با مرگ سلولی همراه است واین مرگ سلولی در کبد در مقایسه با شبکیه و هیپوکامپ بیشتر می‌باشد. یک هفته پس از تزریق MDMA مشاهده شد که غلظت گلوتامین پروکسیداز (GPX) در کبد افزایش یافته و GPX به GSH تبدیل شده است (۱۰).

Jons و همکاران در سال ۲۰۰۶ با بررسی اثرات آمفتامین و داروهای مشابه بر روی بافت کبد به این نتیجه رسیدند که مصرف MDMA، باعث هپاتیت کبدی شده و در مکانیسم‌های اصلی کبد، اختلال ایجاد می‌کند (۱۱).

Carvalho و همکاران در سال ۲۰۱۰ به این نتیجه رسیدند که مصرف MDMA عوارضی چون سمیت سلول‌های کبدی، زردی، هپاتومگالی، نکروز لوبول‌های مرکزی، هپاتیت، فیبروز سلول‌های کبدی، افزایش دمای بدن، آزاد شدن میانجی‌های عصبی و اکسایش آمین‌های بیوژنیک را به دنبال دارد. همچنین مدارک انکارناپذیری جهت باقی ماندن سمیت در سلول‌های کبدی وجود دارد (۱۲).

تقوی و همکاران در سال ۱۳۸۶، اثرات مت-آمفتامین بر خصوصیات اسپرم موش صحرایی بالغ را مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعات ایشان نشان داد که مصرف مکرر دوزهای بالای داروی مت آمفتامین، باعث کاهش تعداد اسپرم های بالغ موجود در اپیدیدیم می‌شود و بر روی قدرت تولید مثل افراد معتاد اثرات منفی دارد (۱).

Yamamoto و همکاران در سال ۲۰۰۲ به این نتیجه رسیدند که مت- آمفتامین منجر به القاء مرگ برنامه ریزی شده، در لوله‌های اسپرم ساز شده است (۱۳).

Frith و همکاران در سال ۱۹۸۷ نشان دادند که تیمار با اکستازی در موش‌های صحرایی در یک دوره طولانی مدت منجر به آتروفی بیضه‌های چپ و راست می‌شود (۱۴).

هدف از تحقیق حاضر، بررسی اثر قرص‌های اکستازی بر روی تخمدان و محور هورمونی هیپوفیز- گناد در موش‌های صحرایی نابالغ است.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی و کاملا تصادفی است. در این تحقیق، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، رعایت شده است. تعداد ۳۵ سر موش صحرایی ماده نابالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۰ ± ۵۰ گرم و سن حدود ۳۵ روزه از خانه حیوانات دانشگاه شیراز تهیه شدند. موش‌ها به مدت دو هفته در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی جهرم به منظور سازگاری نگهداری شدند. حیوانات در طول مطالعه، دسترسی کافی به آب و غذا داشته و چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی برای آن‌ها تأمین گردید. درجه حرارت محیط ۲±۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۵۵-۵۰ درصد بود. هوای اتاق توسط دو دستگاه تهویه که در دو طرف خانه حیوانات جاسازی شده بودند تهویه می‌شد. حیوانات در قفس‌های ویژه‌ای که هر سه روز، یک بار تمیز و ضد عفونی می‌شد، نگهداری می‌شدند. جانوران به ۵ گروه ۷ تایی، در قالب گروه‌های کنترل، شاهد، تجربی۱، تجربی۲ و تجربی۳ تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ گونه حلال یا دارویی دریافت نکرد. گروه شاهد روزانه یک بار ۰/۲ سی سی سرم فیزیولوژی (حلال دارو) به مدت ۱۴ روز به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کرد. گروه‌های تجربی ۱،۲ و۳، یک بار در روز به ترتیب مقادیر ۰/۲ سی سی محلول حاوی ۰/۵، ۱ و۲ میلی‌گرم دارو به مدت ۱۴ روز به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. بعد از اتمام تیمار، از قلب موش‌ها، به وسیله سرنگ انسولینی خون گیری انجام شد. نمونه‌های خون جمع آوری شده با دور ۳۰۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ و سرم آن‌ها جدا شد. نمونه‌های سرمی برای اندازه گیری‌های هورمونی به روش الایزا با کیت‌های مخصوص (کیت اندازه‌گیری هورمون FSH، به شماره سریال LOT89001، شرکت پیشتاز طب ایران کیت اندازه‌گیری هورمون LH، به شماره سریال LOT 88005، شرکت پیشتاز طب ایران و کیت اندازه گیری هورمون پروژسترون به شماره EIA-1561، ساخت آلمان) استفاده شد. علاوه بر این، تخمدان تمامی گروه‌ها جهت تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی و بررسی تعداد فولیکول‌های تخمدانی از بدن جانور خارج شدند. پس از حذف چربی‌ها، تخمدان‌ها به وسیله ترازوی دیجیتالی ساخت ژاپن با دقت ۰/۰۰۱ گرم توزین و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی به فرمالین ۱۰ درصد انتقال داده شدند و پس از مراحل مختلف تثبیت، آبگیری (توسط اتانول)، شفاف سازی و قالب گیری، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرون به کمک میکروتوم تهیه شد و با هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی شدند. برای محاسبه تعداد فولیکول‌ها (محاسبه استریولوژیک تعداد فولیکول‌های تخمدانی) از

تکنیک دیسکتور فیزیکی استفاده شد. برای انجام این تکنیک، تصویر دو مقطع بافتی متوالی توسط دو پروژکتور روی میز کار انداخته شد (۱۵). تصویر مقطع اول، به عنوان مرجع و مقطع دوم، به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. سپس به منظور شمارش، یک ترانسپرنت متشکل از فریم‌هایی با ابعاد ۱۳×۱۳ میلی متر به طور تصادفی روی نمونه قرار گرفت. این فریم دارای یک خط آزاد (نقطه چین) و یک خط ممنوعه (پر رنگ) می‌باشد. برای شمارش، تعداد اووسیت‌های فولیکول‌ها مبنای شمارش قرار گرفت و اووسیت‌هایی شمارش می‌شدند که اولا با خط ممنوعه برخورد نداشته باشند، ثانیا در تصویر مقطع شاهد هم مشاهده نشوند (۱۶). بر این اساس، تعداد فولیکول‌ها شمارش شد و با استفاده از فرمول زیر تعداد فولیکول‌های تخمدانی محاسبه شد و با ضرب نمودن تعداد فولیکول‌ها در حجم مرجع تعداد کل فولیکول‌ها به دست آمد (۱۷).

تخمین تعداد کل یک جز از یک نمونه (بافت)

$$N = N_v \times V_{(Ref)}$$

N = تعداد کل

N_v = تعداد اجزاء در واحد حجم

$V_{(Ref)}$ = حجم کل بافت (نمونه)

$V_{(Ref)}$ نتیجه استفاده از روش کاوالیری است.

$$V = \sum P \times a(P) \sum_{i=1}^{m} \times t$$

V = حجم

$\sum P$ = مجموع نقاط برخورد کرده با قسمت مورد نظر

a(p) = مساحت اطراف هر نقطه

t = ضخامت برش‌ها

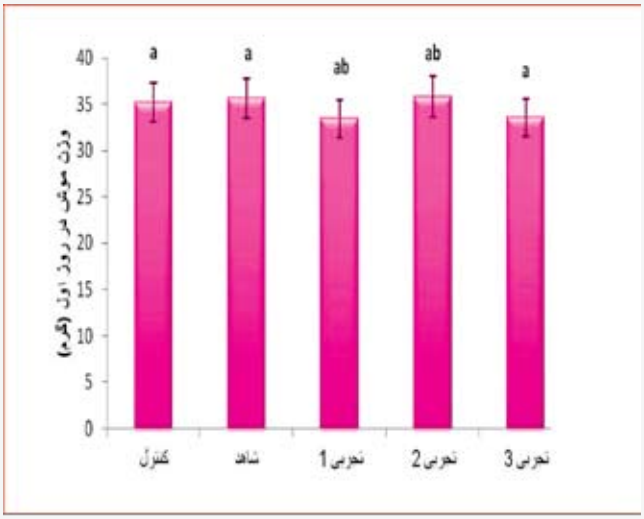
$a(P)^X t$ = حجم متعلق به فضای اطراف یک نقطه تقاطعی

به کمک میکروسکوپ نوری نیکون مدل ii8 ساخت ژاپن، تعداد فولیکول‌های اولیه، ثانویه و گراف در تمام گروه‌ها شمارش شد. نتایج به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و دانکن، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار داده‌ها محاسبه و مقدار $P<0.05$ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شد. طبق روش دانکن (۱۸) اگر در هر گروه حداقل یک حرف مشترک وجود داشته باشد، آن گروه‌ها با یکدیگر تفاوت معنی داری ندارند. نمودارهای مربوطه توسط نرم افزار Excel رسم شد.

نتایج

در این تحقیق اثر قرص اکستازی بر وزن و تعداد فولیکول‌های تخمدان و محورهای هورمونی هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی نابالغ مورد بررسی قرار گرفت.

میانگین وزن موش‌ها در روز اول درگروه‌های مختلف، اختلاف معنی داری را نشان نداد (جدول ۱ و نمودار ۱).



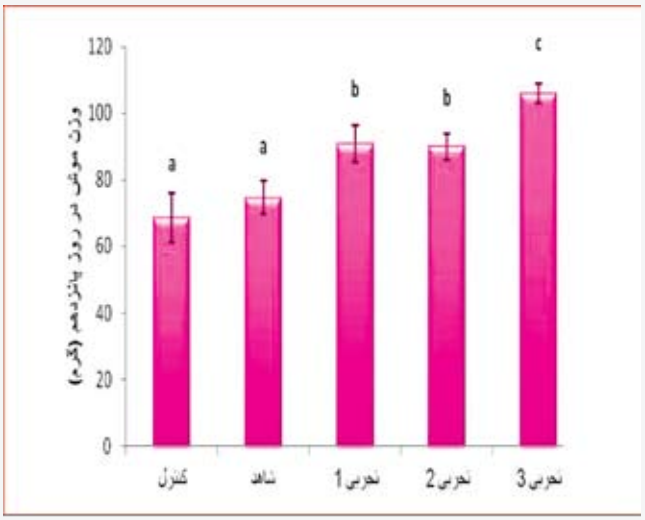
نمودار ۱ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر وزن موش در روز اول

پارامتر ـ گروه	کنترل	شاهد	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳
وزن موش در روز اول (گرم)	۳۵/۲۰+۲/۱۳ a	۳۵/۶۶+۲/۱۶ a	۳۳/۴۲+۲/۰۱ ab	۳۵/۸۵+۲/۱۹ ab	۳۳/۵۷+۲/۰۳ a
وزن موش در روز پانزدهم (گرم)	۶۸/۶۰+۷/۴۹ a	۷۴/۶۶+۴/۹۴ a	۹۱/۰۰+۵/۵۵ b	۹۰/۰۰+۳/۸۹ b	۱۰۵/۸۵+۲/۹۹ c
وزن تخمدان (گرم)	۰/۰۱۵۶+۰/۰۰۲ a	۰/۰۲۰۱+۰/۰۰۲ ab	۰/۰۱۵۸+۰/۰۰۱ a	۰/۰۱۶۷+۰/۰۰۱ a	۰/۰۲۳۱+۰/۰۰۲ c
غلظت هورمون LH(IU/L)	۰/۳۳۴+۰/۰۲۰ a	۰/۳۷۴+۰/۰۴۱ a	۰/۳۷۲+۰/۰۰۹ a	۰/۳۵۲+۰/۰۱۶ a	۰/۳۹۹+۰/۰۱۰ a
غلظت هورمون FSH(IU/L)	۰/۵۸۱+۰/۰۷۲ a	۰/۴۸۶+۰/۰۳۹ a	۰/۳۸۷+۰/۰۷۹ a	۰/۵۰۶+۰/۰۸۰ a	۰/۵۰۶+۰/۰۳۴ a
غلظت هورمون پروژسترون (ng/L)	۰/۴۸+۰/۱۲۰ a	۰/۴۲+۰/۱۱۱ a	۱/۱۶+۰/۲۰۸ ab	۱/۴۲+۰/۲۳۵ b	۲/۷۸+۰/۴۳۵ c
تعداد فولیکول اولیه	۳۳/۰۰+۱۰/۶۴۸ b	۳۲/۰۰+۴/۰۰ ab	۱۶/۴۲+۲/۵۸۹ c	۱۶/۱۴+۱/۸۶۹ c	۲۱/۷۱+۲/۷۰۵ c
تعداد فولیکول ثانویه	۱/۲۰+۰/۰۲۸ a	۴/۸۳+۱/۸۳۴ a	۴/۱۴+۱/۴۶۳ a	۶/۸۵+۳/۳۳۸ a	۵/۱۴+۲/۶۷۲ a
سیپروفلوکساسین	۵/۰۰+۱/۵۲۵ a	۳/۳۳+۰/۴۹۴ a	۴/۱۴+۰/۲۳۵ a	۱/۴۲+۰/۶۷۲ c	۱/۵۷+۰/۶۳۸ c

جدول ۱ـ مقایسه گروه‌های مختلف از نظر پارامترهای مورد بررسی

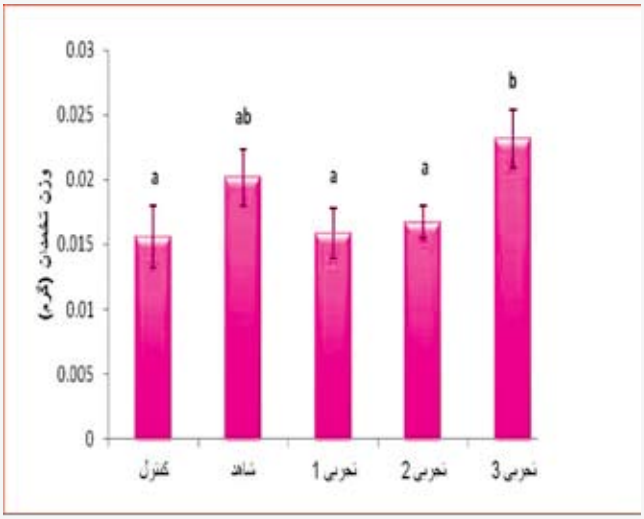
میانگین‌های موجود در هر ردیف که حداقل دارای یک حرف مشترک هستند، در سطح ۵٪ آزمون دانکن اختلاف معنی داری با هم ندارند.

میانگین وزن موش‌ها در روز پانزدهم نشان داد که بین گروه تجربی ۳ با گروه‌های کنترل، شاهد، تجربی ۱ و تجربی ۲ افزایش معنی داری وجود دارد. همچنین گروه‌های تجربی ۱ و ۲ نیز با گروه‌های کنترل و شاهد افزایش معنی داری نشان دادند (جدول۱ و نمودار۲).



نمودار ۲ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر وزن موش در روز پانزدهم

میانگین وزن تخمدان درگروه‌های مختلف نشان داد که گروه تجربی ۳ با گروه‌های دیگر افزایش معنی داری دارد (جدول۱ و نمودار۳).

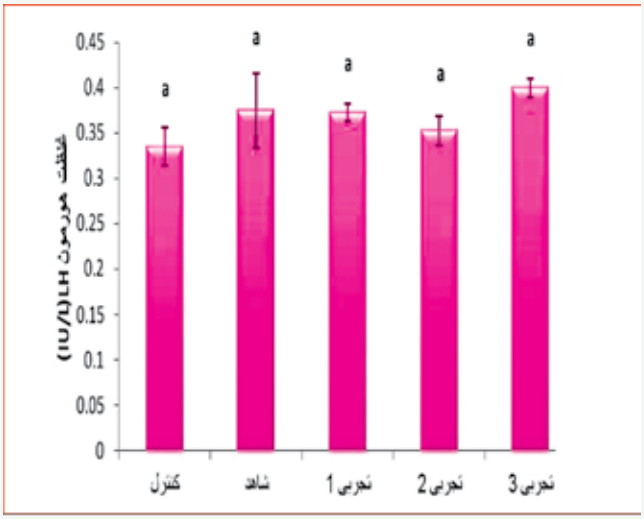


نمودار ۳ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر وزن تخمدان

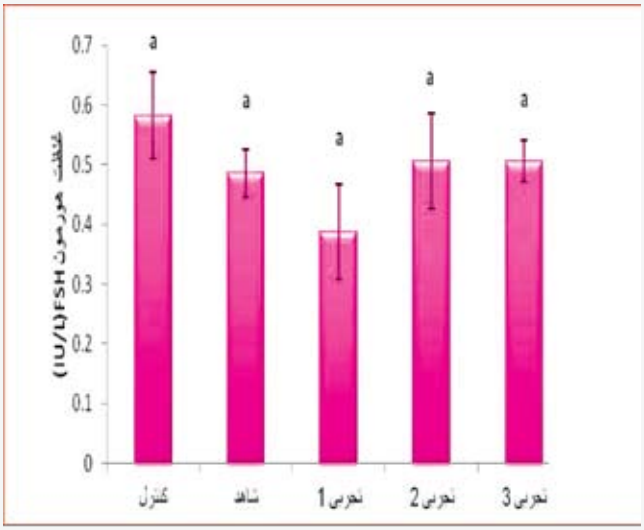
میانگین غلظت سرمی هورمون‌های LH و FSH درگروه‌های مختلف نشان داد که گروه‌های مختلف اختلاف معنی داری با هم ندارند (جدول۱ و نمودارهای۴ و ۵).

میانگین غلظت سرمی هورمون پروژسترون درگروه‌های تجربی۱ و ۲ افزایش معنی داری با گروه‌های کنترل و شاهد نشان داد (جدول۱ و نمودار۶).

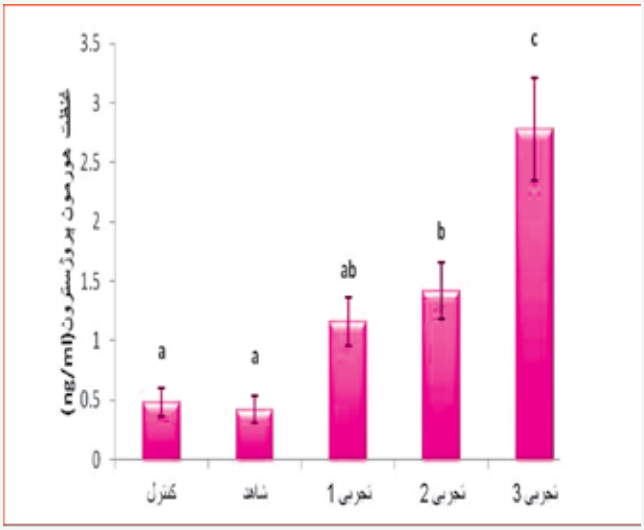
میانگین تعداد فولیکول‌های اولیه درگروه‌های مختلف نشان داد که بین گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد کاهش معنی داری وجود دارد (جدول۱ و نمودار۷).



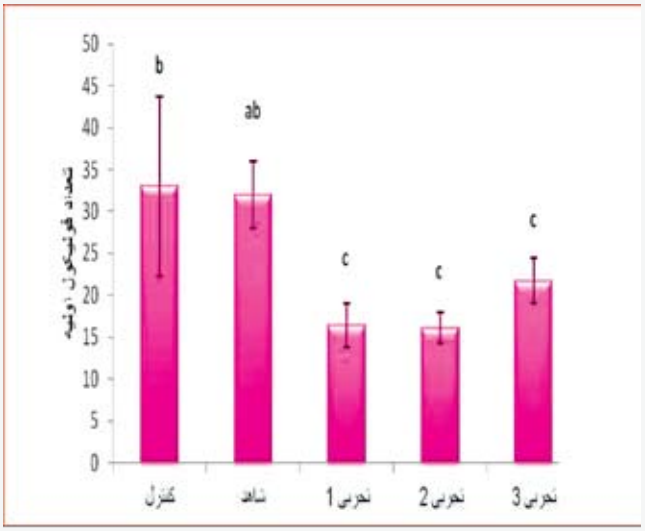
نمودار ۴ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر غلظت LH



نمودار ۵ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر غلظت FSH

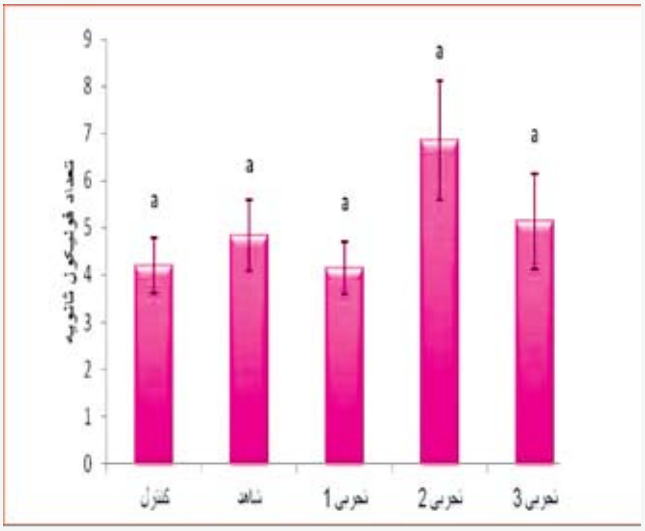


نمودار ۶ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر غلظت هورمون پروژستون



نمودار ۷ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر تعداد فولیکول‌های اولیه

میانگین تعداد فولیکول‌های ثانویه درگروه‌های مختلف نشان داد که گروه‌های مختلف تجربی، کنترل و شاهد اختلاف معنی داری ندارند (جدول ۱ و نمودار ۸).



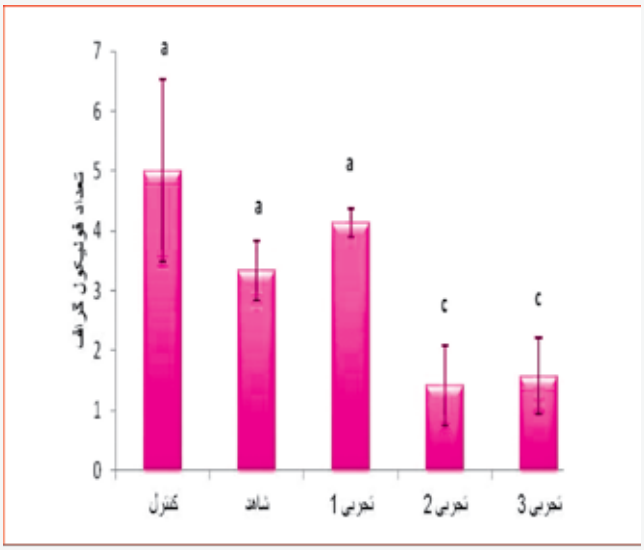
نمودار ۸ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر تعداد فولیکول‌های ثانویه

میانگین تعداد فولیکول‌های گراف درگروه‌های مختلف نشان داد که بین گروه‌های تجربی ۲و۳ با گروه‌های دیگر کاهش معنی داری وجود دارد (جدول ۱ و نمودار ۹).

میانگین غلظت سرمی هورمون پروژسترون درگروه‌های مختلف نشان داد که بین گروه تجربی ۳ با گروه‌های کنترل، شاهد، تجربی ۲ و ۱ افزایش معنی داری وجود دارد. همچنین گروه تجربی ۲ با گروه‌های کنترل و شاهد نیز افزایش معنی داری را نشان می‌دهد (جدول ۱ و نمودار ۶).

بحث

امروزه مصرف مواد اعتیاد آور مصنوعی نظیر اکستازی یا قرص‌های شادی‌آور بیش از قبل رایج شده است. اقشار زیادی از جامعه، دانسته یا



نمودار ۹ ـ مقایسه گروه‌های مورد بررسی از نظر تعداد فولیکول‌های گراف

ندانسته به مصرف مواد روان گردان، روی می‌آورند که متاسفانه جوانان بخش زیادی از این جمعیت را تشکیل می‌دهند. این داروی محرک و توهم‌زا عوارض بسیاری روی مغز و اعصاب، قلب و عروق و سیستم ایمنی بدن دارد. سیستم هورمونی بدن نیز از تاثیر سوء این ماده، در امان نیست و با اثر بر محور هیپوفیز- گناد می‌تواند بر روی تخمک گذاری نیز تاثیرگذار باشد (۶).

با توجه به این که درصد زیادی از جمعیت کشور ما را جوانان تشکیل می‌دهند، هدف از این تحقیق بررسی تاثیر این دارو بر تعداد فولیکول‌های تخمدان و محورهای هورمونی هیپوفیز- گناد در موش های صحرایی نابالغ به عنوان یک مدل پستاندار بود.

نتایج این پژوهش، بیانگر آن است که داروی اکستازی اثر معنی داری بر وزن بدن (نمودار۲) موش‌های ماده تیمار در سطح ۵٪ دارد که این بر خلاف پیش فرض اولیه ما بود، چرا که مشتقات آمفتامین از جمله اکستازی به عنوان داروی ضد اشتها به ثبت رسیده‌اند (۱۹). اما این نتیجه با یافته‌های سایر مطالعات نیز همخوانی دارد، چرا که نشان داده شده است که علی رغم کاهش وزن گروه‌های تجربی در هفته اول مطالعه، در هفته دوم مصرف غذا افزایش داشته است (۱۴).

در مطالعه دیگر از D- آمفتامین‌ها به عنوان کاهنده اشتها استفاده شده و مشاهده شد که آمفتامین‌ها فقط در مدت محدودی اشتها را کاهش می‌دهند و به دنبال مصرف طولانی‌تر، دوره مقاومت ایجاد می‌شود (۲۰).

در مطالعه‌ای دیگر، نشان داده شد که در طول استرس مزمن (مثلا ناشی از تزریق دارو) ممکن است میزان ترشح لپتین کاهش یابد. هورمون لپتین عاملی است که منجر به کاهش اشتها و افزایش برون ده انرژی می‌شود و کاهش حجم چربی را به دنبال دارد. بنابراین کاهش میزان هورمون لپتین به افزایش وزن منتهی می‌شود (۲۱). مطابق جدول شماره ۱ و نمودار۲، وزن موش‌ها در روز پانزدهم در گروه شاهد نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است که این نتیجه معنی‌دار نیست و این احتمال وجود دارد که نوع استرسی که در اثر تزریق نرمال سالین به جانور اعمال شده است، نسبت به مطالعه‌های دیگر ضعیف تر بوده است. علاوه بر این، تعداد روزهای تزریق و نوع حیوانی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است، با دیگر مقاله‌ها متفاوت است.

با مصرف تزریق داروی اکستازی با مقادیر حداقل، متوسط و حداکثر غلظت، افزایش معنی داری در وزن تخمدان در گروه تجربی ۳ مشاهده شد (نمودار۳). برخی مطالعات انجام شده بر روی موش‌های صحرایی نر در یک دوره طولانی مدت نشان دهنده آتروفی بیضه است که دلیل تناقض نتایج، می‌تواند تفاوت بافت بیضه نسبت به تخمدان باشد (۱۴،۲۲).

مطالعات نشان می‌دهند که تیمار با اکستازی منجر به اختلال در میزان ترشح هورمون‌های تیروئیدی می‌شود که این امر ممکن است روی بافت تخمدان اثر گذاشته و منجر به افزایش وزن آن شود (۲۳).

در مطالعات بافتی تخمدان که به وسیله میکروسکوپ نوری و شمارش تعداد فولیکول‌ها صورت گرفت، تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه‌های تجربی کاهش معنی دار نشان داد (نمودار۷). طبق مطالعات انجام شده توسط محققان، از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین عوارض مصرف اکستازی، افزایش دمای بدن است. سلول‌های تخمدان به دنبال افزایش دما دچار صدمه می‌شوند و سلول‌های صدمه دیده در واکنش به تخریب، اینترلوکین ترشح می‌کنند که منجر به پرخونی، التهاب و ادم آن‌ها می‌شود. داروی آمفتامین همچنین موجب آزاد شدن نوراپی‌نفرین از انتهای عصبی می‌شود که باعث بروز اثرات تحریک سمپاتیک می‌گردد. همزمان با تحریک سمپاتیک، اپی نفرین از غده فوق کلیه نیز ترشح و باعث تنگ شدن عروق تخمدان می‌گردد (۲۴).

افزایش دمای بدن ناشی از مصرف اکستازی، شایع‌ترین و خطرناک‌ترین عارضه آن است و تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت شدید فیزیکی و گرمای محیط به این افزایش دما کمک می‌کند (۲۵).

اکستازی باعث تخریب نورون‌های سروتونرژیک دستگاه عصبی مرکزی می‌شود، همچنین با اثر بر روی دستگاه اندوکرین موجب ایجاد تغییرات دمایی ایجاد می‌شود (۲۳).

تحقیقات نشان می‌دهند که هورمون‌های تیروئیدی نیز در افزایش دمای بدن به دنبال مصرف اکستازی نقش دارند (۷). مطالعات دیگر در موش‌های صحرایی نر نشان می‌دهد که افزایش دمای بدن در حد متوسط، مرگ برنامه ریزی شده را در روند اسپرماتوژنز، القاء می‌کند (۱۳).

در یک مطالعه‌ی مشابه، در موش‌های نر نیز به دنبال مصرف اکستازی، اختلال در اسپرماتوژنز و کاهش تعداد سلول‌های جنسی گزارش شده است (۲۲).

در رابطه با اثر این دارو بر روی تخمدان مطالعات زیادی انجام نشده است. بر روی خرگوش‌های باردار تحت تأثیر MDMA مطالعاتی انجام شده است که پس از تزریق روزانه 10mg/kg از MDMA، به صورت زیر جلدی از روز ۱۳ تا ۲۱ بارداری نتایج مشابهی حاصل شده است (۲۶).

در مطالعه دیگر روی موش‌ها که در روزهای ۶ تا ۱۳ بارداری دو بار در روز مقدار 40mg/kg ماده اکستازی، به آن‌ها تزریق شده بود، مشخص شد که نوزادان متولد شده دارای نورون‌های سروتونرژیک و دوپانرژیک فعال تری هستند (۲۷).

شایع ترین علامت در بیماری‌های نورودژنراتیو، افزایش مرگ سلول‌های عصبی در قسمت مرکزی یا محیطی دستگاه عصبی است. جالب توجه این که مواد روان گردان مثل اکستازی، آپوپتوز (مکانیسم مرگ برنامه ریزی شده سلول‌ها) را القاء می‌کنند. احتمالا مصرف این قرص‌ها، با مکانیسمی مشابه با مکانیسم بالا باعث القای مرگ در فولیکول‌های تخمدانی، در گروه‌های تیمار گردیده است (۲۸).

در این پژوهش اثر داروی اکستازی بر هورمون‌های FSH، LH و پروژسترون نیز بررسی شد (نمودارهای۴، ۵ و ۶). با توجه به نتایج به دست آمده و مقایسه میانگین غلظت هورمون LH در بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری مشاهده نشد (نمودار۴). مطالعات نشان می‌دهند که تیمار رت‌ها با MDMA باعث افزایش غلظت پرولاکتین می‌شود و افزایش پرولاکتین باعث می شود تا تعداد گیرنده‌های LH افزایش پیدا کنند (۷،۲۹).

داروهای روان گردان نه تنها بر روی دستگاه مغز تأثیرگذارند، بلکه بر روی اکثر اندام‌های بدن مثل قلب، کلیه و دستگاه تولید مثل مؤثر می‌باشند. دستگاه هورمونی بدن نیز از تأثیر سوء این ماده در امان نیست. این ماده باعث افزایش غلظت سرمی کورتیکواسترون می‌شود و غلظت پرولاکتین را نیز افزایش می‌دهد. این دارو همچنین روی محورهای هیپوفیز- هیپوتالاموس- تیروئید اثرات تحریکی داشته و باعث افزایش دمای پایه بدن می‌گردد. همچنین تأثیر این دارو روی محورهای هیپوفیز- هیپوتالاموس- آدرنال باعث افزایش ترشح ACTH و کورتیزول می‌شود (۲۴).

اکستازی یکی از موادی است که به شدت منجر به افزایش آزادسازی سروتونین می‌شود، اما سروتونین در میزان ترشح LH تغییری ایجاد نمی‌کند (۳۰، ۳۱).

تحقیق دیگر روی زنان جوان مصرف کننده داروی اکستازی، نشان داد که این دارو با بر هم زدن نسبت چربی به سطح هورمون‌های استروژن و رقیق نمودن خون و ایجاد عدم تعادل الکترولیت‌ها می‌تواند در دستگاه تولید مثل اختلال ایجاد کند (۳۲).

اکستازی میل ترکیبی بالایی را به گیرنده‌های H1-هیستامین نشان می‌دهد. از جهت دیگر، هیستامین پاسخ LH را به ترشح LHRH (GnRH) افزایش می‌دهد، اما روی سطح پایه LH اثری ندارد و در واقع منجر به افزایش حساسیت گیرنده‌های LH به ترشح GnRH می‌شود (۳۳).

با توجه به نتایج به دست آمده، اختلاف معنی داری در غلظت FSH بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد (نمودار۵). این نتایج با یافته‌های سایر محققین تناقض دارد. بر اساس مطالعات انجام شده بر روی مت-آمفتامین، مشخص شده که مقادیر پایین اکستازی، منجر به افزایش سطح سرمی FSH و مقادیر بالای این ماده باعث کاهش آن می‌شود (۳۴).

همچنین در تحقیقی دیگر در مورد تأثیر اکستازی روی محورهای هورمونی هیپوفیز- گناد انجام شد که غلظت LH تغییری نکرد، ولی با مصرف اکستازی در دوز پایین ترشح FSH افزایش یافت، در حالی که در مصرف با دوز بالا غلظت هورمون FSH کاهش یافت که احتمالا به دلیل مکانیسم فیدبک می‌باشد و می‌تواند منجر به بیش فعالی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز گردد (۳۵).

در برخی مطالعات، مشخص شده که اکستازی منجر به افزایش رها سازی سروتونین از پایانه‌های عصبی می‌شود. از جهت دیگر، استفاده از داروهای رها کننده سروتونین منجر به افزایش رها سازی پرولاکتین می‌شود و افزایش پرولاکتین، کاهش گنادوتروپین‌ها (FSH) را به دنبال خواهد داشت (۲۰).

ازطرفی افزایش میزان هورمون‌های LH و FSH، بیان گلیکوپروتئینهایی مثل Inhibin را افزایش می‌دهد که در نهایت منجر به کاهش میزان این

هورمون‌ها می‌شود. شاید دلیل عدم تغییر در غلظت هورمون‌های LH و FSH در تحقیق حاضر همین موضوع باشد (۳۶).

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، افزایش معنی‌داری در میزان هورمون پروژسترون در گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد مشاهده شد که وابسته به غلظت بود و با افزایش دوز دارو، میزان پروژسترون نیز افزایش بیشتری پیدا کرد.

CART [1] یکی از پپتیدهایی هست که در سراسر مغز و در غلظت‌های متفاوت در هیپوتالاموس وجود دارد (۳۷). میزان CART بعد از تیمار با کوکائین یا آمفتامین افزایش می‌یابد (۳۸). مشخص شده که این پپتید یکی از عواملی است که منجر به رها سازی GnRH می‌شود و در فعالیت‌های تشویقی، تغذیه‌ای، استرس و کنترل اندوکرینی دخالت دارند. افزایش ترشح هورمون GnRH، به نوبه خود باعث افزایش ترشح پروژسترون می‌شود (نمودار۶) (۳۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از سنجش‌های هورمونی و شمارش تعداد فولیکول‌ها، می‌توان نتیجه گرفت که مصرف این قرص‌ها احتمالا اختلالاتی را بر محور هیپوفیز- گناد اعمال می‌کند و همچنین اثرات مستقیمی بر اندام تناسلی جنس ماده بر جای می‌گذارد که در نهایت ممکن است بر باروری اثرگذار باشد. پیشنهاد می‌شود در آینده تحقیقاتی در خصوص نقش داروی اکستازی بر تشکیل جنین، لانه گزینی، میزان باروری و تعیین سطح GnRH انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، به ویژه پرسنل محترم آزمایشگاه که در اجرای این طرح پژوهشی همکاری داشتند، تقدیر و سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Taghavi MM, Alavi SS, Moalem SA, Varaste AR. Determining of Methamphetamin Effects on Sperm Parameters of Mature Rat. Journal of Kerman University of Medical Sciences. 2008;15(1):61-69. [Article in Persian]
2. Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ('ecstasy') and other 'club drugs': The new epidemic. Pediatr Clin North Am. 2002;49(2):415-33.
3. Sarkandi M. The Effect of Use Amphetamin-Type Stimulants (ATS) and Ecstasy Tablet. Razi. 2004;15(6):7-34. [Article in Persian]
4. 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;290(1):136-45.
5 .Klingler W, Heffron JJ, Jurkat K, Sullivan G, Schlesinger F, Bufler J, Lehmann F. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) activates skeletal muscle nicotinic acetylcholine receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2005;314(3):1267-73.
6. Haji-Maghsoudi F, Khalili MA, Karimzade A. Effect of Ecstasy (MDMA) on Oocyte Quality and Fertilization Rate in Mice. Journal Reproductive and Infertility. 2010;11(2):77-85. [Article in Persian]
7. Nash JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3, 4 methylenedioxymethamphetamine. The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics. 1988;245:873-879.
8. Rudick G, Wall SC. The molecular mechanism of "ecstasy"[3,4methylenedioxymethamphetamine(MDMA)]:Seroton in transporters are targets for MDMA – induced serotonin release. Proc Natl Acad Sci. 2000;89:1817-1821.
9. Beitia G, Cobreros A, Sainz L, Cenarruzabeitia E. Ecstasy-induced toxicity in rat liver. Toxicology. 2002;20(1):8-15.
10. NemMiranda M, Boseh MF, Johnsen SS, Barcia J, Almansa I, Asensio S, Araiz J, Messeguer A, Romero FJ. Institute CEU Sobre Drogas Y. conductas adictivas (IDYCA), Universidad CEU Cardenal Herrera, Avda. Seminario, Moncada, Valencia, Spain. Urochem Res. 2007;32(7):156-62.
11. Jones AL, Simpson KJ. Review Article: Mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. 2006;13(2):129-133.
12. Carvalho M, Pontes H, Bastos ML, Carvalho F. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. Faculty of Health Sciences, University Fernando Pessoa, Rua Carlos da Maia. 2010;11(5):476-95.
13. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T. Methamphetamine induces apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis. Toxicol Appl pharmacol. 2002;178(3):155-160.
14. Frith CH, Chang LW, Lattin DL. Toxicology of methylenedioximethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. Fundamental and applied toxicology.1987;9:110-119.
15. Miller PB, Charleston JS, Battaglia DE, Klein NA. An accurate, simple method for unbiased determination of primordial follicle number in the primate ovary. Bio Reprot.1997;56(4):909-5.
16. Howard CV, Ree MG. Number Estimation Unbiased Stereology, Three-Dimentional Measurment in Micros-copy. In: Priscilla Goldby Editors. UK: Bios Scientific publisher; 1998, pp.15
17. Nyengaard JR. Stereological methods and their application in kidney research. J Am Soc Nephrol. 1999;10(5):1100-23.
18. Bassiri A. Statistical designs in agricultural sciences. Shiraz: Shiraz University Press; 1999, pp.50-56.
19. Climako RP, Roehrich H, Sweeney DR. Ecstasy [sic]: A review of MDMA and MDA. Int Psychiatry Med. 1987;16:359-372.

1- Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript

20. Shaw WN. Long- lasting treatment of obese Zucker rats with LY 255582 and other appetite suppressant. Pharmacol Biochem Behav. 1993;46(3):653-659.
21. Mark L, Heiman R, Rexford S. Leptin Inhibition of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis in response to stress. Endocrinology.1997;138(9):3859-3864.
22. Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. Psychoactive Drugs.1986;18:319-327.
23. Sprague JE, Banks ML, Cook VJ. Hypothalamic- pituitary-thyroid axis and sympathetic nervous system involvement in the hyperthermia induced by 3,4 –methylendioximethamphetamin (MDMA, ecstasy). American Society for pharmacology and experimental therapeutics. 2003;305(1):159-66.
24. Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A. Hypothalamic-pituitary- adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4- methylenedioximethamphetamine (ecstasy) use history: Correlations with dopamine receptor sensitivity Psychiatry research. 2003;120:115-124.
25. Malberg JE, Seiden AS. Small changes in ambient tempreture cause large changes in 3,4methylenedioxymethamphetamin (MDMA)- induced serotonin neurotoxicity and core body tempreture in the rat. J Neurosci.1998;18:5086-5094.
26. Galineau L, Belzung C, Kodas E, Bodard S, Guilloteau D, Chalon S. Prenatal 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (ecstasy) exposure induces long-term alterations in the dopaminergic and serotonergic functions in the rat. Brain Res Dev Brain Res. 2005;154(2):165-76.
27. 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;137(1):67-73.
28. Simantov R, Tauber M. The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells. FASEB J. 1997;11(2):141-6.
29. McNeilly AS, Sharpe RM, Davidson DW. Inhibition of gonadotrophin secretion by induced hyperprolactinemia in the male rat. Endocrinal. 1978;79: 59-68.
30. Scheartz NB, Ely CA. comparison of effects of hypophysectomy antiserum to ovinellt and ovariectomy on estrogen secretion during the rat estrous cycle. Endocrinology 1970;86(6):1420-35
31. Justo SN, Rossano GL, Szwarcfarb B. Effect of serotonergic system on FSH secretion in male and female rats: evidence for stimulatory and inhibitory actions. Neuroendocrinology.1989;50(4):382-386.
32. Shrpe RM, McNeilly AS. The effect of induced hyperolactinemia on Leydig cell function and LH induced loss of LH receptors in the rat testis. Mol Cell. Endocrinol. 1979;16:19-27.
33. Knigge U, Wollesen F, Dejgaard A. Modulation of basal and LHRH-stimulated gonad-trophin secretion by histamine in normal men. Neuroendocrinology.1984;38:93-96.
34. Scearce LK, Viswansthan SS, Hen R. Locomotor response to MDMA in attenuated in khnockout mice lackingthe5-HT1B receptor. Phsycho pharmacology. 1999;141:154-161.
35. 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.
36. de Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. Biol Reprod. 1989;40:33-47.
37. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T. Effect of methamphetamine on male mice fertility. Obstent Gyneacol Res.1999;25(5):353-358.
38. Hurd YL, Fagergren P. Human cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) mRNA is highly expressed in limbic and sensory – related brain region. JComp Neurol. 2000;425:583-598.
39. Faria R, Magalhães A, Monteiro PR, Gomes DJ, Amélia TM, Summavielle T. MDMA in adolescent male rats: decreased serotonin in the amygdala and behavioral effects in the elevated plus-maze test. Ann N Y Acad Sci. 2006;1074:643-9.

Original Article

The Effect of Ecstasy (MDMA) on the Number of Ovary Follicles and Hormonal Axis of Pituitary-Gonadal in Immature Rats

Allaeian Jahromi Z[1], Hemayatkhah Jahromi V[1*], Jamali H, Kargar Jahromi H[1], Allaeian Jahromi A[3]

1- Department of Biology, Jahrom branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran.
2- Department of Immunology, Jahrom branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran.
3- Department of Physiology, Tehran branch, Payam Noor University, Tehran, Iran.

Received: 26 Aug 2012 Accepted: 05 Dec 2012

Abstract

Background & Objective: The widespread use of the pills of ecstasy has opened the floodgates to social damage. Severe kidney and liver damage as well amnesia and imbalance are some of ecstasy pills complications. This study evaluated the effect of these pills on the ovary and hormonal axis of pituitary-gonadal axis in rats.

Materials & Methods: Thirty-five female immature Wistar rats were divided into 5 groups of 7 rats, comprising control, sham, experimental 1, experimental 2, and experimental 3 groups. The control group did not receive any solvent or medication; the sham group received physiologic serum (0.2 cc) once daily for 14 days; and the experimental groups of 1, 2, and 3 received a solution (0.2 cc) once daily containing 0.5, 1, and 2 mg of medication for 14 days via intraperitoneal injection. Hormone measurement was done with the ELISA method. Ovaries were excised to prepare tissue sections and to investigate the number of ovarian follicles. The number of follicles was calculated via the physical dissector technique.

Results: There was a statistically significant difference in body and ovary weight between the control group and the experimental group 3. Also, the number of primary and Graafian follicles decreased significantly. The results did not show a statistically significant difference between the three experimental groups and the control group in terms of FSH and LH hormones, but the rate of progesterone hormone had a meaningful increase.

Conclusion: Use of ecstasy pills exerted a destructive impact on the ovary and progesterone hormone.

Keywords: Ecstasy, Ovary, LH, FSH, Progesterone, Rat

*** Corresponding author: Hemayatkhah Jahromi Vahid,** Department of Biology, Jahrom branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran.
Tel: +98 791 3337167
Email: Dr.Hemayatkhah@yahoo.com