

تأثیر سیکلوسپورین بر حاملگی، تعداد و میزان مرگ و میر جنین در موش

دکتر صفری بهمن پور^{*}، محمدرضا نام آور^{*}

خلاصه:

سیکلوسپورین^۱ یکی از داروهای مهار کننده سیستم ایمنی^۲ می باشد که در پیوند اعضا به مقدار زیاد و به مدت طولانی مصرف می شود. با توجه به اینکه تعدادی از این بیماران زنانی جوان و در سن باروری می باشند و نیاز به مادر شدن نیز در این افراد وجود دارد، بنابراین بررسی امکان مرگ و میر و سقط جنین ناشی از داروی سیکلوسپورین بر روی جنین مادران باردار از اهداف این تحقیق بوده است.

در این مطالعه ۵۱ موش بالغ سوری نر و ماده را برای مدتی در شرایط مناسب نور و غذا قرار داده و سپس دو موش ماده و یک موش نر جهت جفتگیری در هر قفس قرار گرفت. پس از جفتگیری، مشاهده پلاگ واژنی به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. سپس موش های حامله به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم گردید. به گروه آزمایش (۲۵ عدد) سیکلوسپورین محلول در روغن زیتون و به گروه کنترل (۹ عدد) فقط روغن زیتون در روزهای هفتم، هشتم و نهم حاملگی به طریق داخل صفاقی تزریق گردید. پس از باز کردن شکم موشها، جنین ها از رحم خارج و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. اطلاعات حاصله به روش من-ویتنی^۳ و آزمون t^۴ مورد محاسبه و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج مشخص نمود که سیکلوسپورین به راحتی از جفت عبور نموده و بر روی مرگ و میر و جذب جنین تأثیر دارد. بدین ترتیب که گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل دارای جنین کمتری بوده، تعداد ۹/۴۴ جنین به ازاء هر موش گروه کنترل و ۳/۷۶ به ازاء هر موش گروه آزمایش ($P < 0.001$) و میزان جذب و مرگ و میر جنین ها در گروه آزمایش بیشتر بوده است تعداد ۴/۸ جنین به ازاء هر موش گروه آزمایش و صفر به ازاء هر موش گروه کنترل ($P < 0.001$). با توجه به نتایج فوق به مسادران باردار و پزشکان توصیه می شود که تا انجام تحقیقات بیشتر حتی الامکان در مصرف و تجویز داروی مذکور احتیاط لازم را بنمایند.

واژه های کلیدی: سیکلوسپورین-جنین-میزان مرگ و میر-حاملگی-موش

مقدمه:

سیکلوسپورین داروی مهار کننده سیستم ایمنی می باشد. این دارو به مقدار زیاد و به مدت طولانی در پیوند اعضا (کلیه، کبد، قلب، مغز استخوان، پانکراس و...) بیماریهای خود ایمنی و بیماریهای دیگر نظیر سندروم نفروتیک مورد استفاده قرار می گیرد (۴-۱).

* اعضای هیئت علمی گروه علوم تشریحی-دانشگاه علوم پزشکی شیراز

- 1- Cyclosporine
- 2- Immunosuppressive
- 3- Mann - whitney
- 4- t – Test

گردید (۱۱). آنگاه موشهای حامله به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. چون هدف از این تحقیق بررسی تعداد جنین و تولد آنها بوده است، لذا از بین موشهای حامله بیست و پنج عدد در گروه آزمایش و نه موش در گروه کنترل انتخاب گردید. تفاوت تعداد موشهای کنترل و آزمایش به دلیل مرگ و میر فراوان در جنین موشهای گروه آزمایش بوده است. به گروه آزمایش مقدار ۵۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم در روز سیکلوسپورین محلول در روغن زیتون و به گروه کنترل فقط روغن زیتون به صورت داخل صفاقی در روزهای هفتم، هشتم و نهم حاملگی تزریق گردید (۱۰، ۱۱، ۱۲).

موشهای حامله به طریق دررفتگی گردنی^۳ کشته شد و سپس ضمن باز نمودن شکم، رحم تشریح و تعداد جنین و مکان جذب آنها مورد مطالعه قرار گرفت. جنین های جذبی به آن گروه اطلاق می گردد که جنین تشکیل شده و رشد ابتدایی داشته و لسی در اثر مصرف دارو جنین جذب شده و تنها جفت آن باقی می ماند.

اطلاعات بدست آمده از تعداد جنین و جذب آنها در گروههای کنترل و آزمایش به روش من-ویتنی و آزمون t مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت (۱۱).

نتایج:

نتایج حاصل از مصرف سیکلوسپورین مشخص نمود که این دارو بر روی مرگ و میر جنین به شدت تأثیر دارد، به طوری که از بیست و پنج موش گروه آزمایش تعداد نود و چهار جنین سالم و صد و بیست جنین جذب شده (مرده) بودند. در حالیکه نه موش گروه کنترل دارای هشتاد و پنج جنین سالم بود و لسی هیچ مکان جذب جنین در رحم مشاهده نشد.

مکانیسم اثر سیکلوسپورین، بدین ترتیب است که با مهار اسید آراشیدونیک از ورود لنفوسیت های T از فاز Go به G1 جلوگیری نموده و در نتیجه در حضور آنتی ژن، اینترکولین-۲^۱ تولید نشده و واکنش های بعدی نیز متوقف می گردد. با غیر فعال شدن سلولهای T، سلولهای B نیز نسبت به آنتی ژن ها مقاوم می گردند و به اصطلاح سازش پذیر^۲ می گردند. در پایان نیز تولید آنتی بادی بر علیه آنتی ژنها و یا بافتهای پیوند شده متوقف می گردد (۷-۵).

سیکلوسپورین با دارا بودن عوارض جانبی نسبتاً کم و فواید زیاد در مقایسه با سایر داروها، دارای مصرف و کاربرد بسیار وسیع بخصوص در پیوند اعضا می باشد. در تحقیقات متعدد، گزارشهای متفاوتی از اثرات این دارو ذکر شده است؛ لذا با توجه به مصرف وسیع آن توسط افراد دریافت کننده پیوند که در سنین باروری می باشند، تحقیق در مورد عوارض این دارو ضروری می باشد (۸-۱۰). هدف از این تحقیق، بررسی عبور این دارو از جفت و اثرات آن بر روی میزان مرگ و میر و سقط جنین می باشد.

مواد و روش کار:

در این بررسی تعدادی موش نر و ماده از نوع سوری بالغ با وزن معمولی، به مدت یک ماه در شرایط غذایی طبیعی و نور مناسب (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در قفسهای جداگانه نگهداری گردید. بعد از عادت به شرایط آزمایشگاهی، دو موش ماده و یک موش نر جهت جفتگیری در یک قفس گذاشته شد. صبح روز بعد مشاهده پلاگ واژنی به عنوان حاملگی مثبت در نظر گرفته شد و همین روز نیز به عنوان روز صفر حاملگی محسوب

به خودی و زایمان زودرس مشاهده گردیده است (۸).

Vennarecci (۱۹۹۷)، نیز سقط در سه ماهه اول حاملگی را که متعاقب پیوند کلیه و مصرف سیکلوسپورین رخ می دهد را گزارش نموده است (۹). Mason (۱۹۸۵) افزایش مرگ و میر جنین ناشی از مصرف سیکلوسپورین تا میزان ۲۰٪ در موش صحرایی از نوع Lewis rats را گزارش نموده است (۱۳). میزان مرگ و میر در مطالعه حاضر ۵۶٪ بوده است که این اختلاف مبین تفاوت گونه و نژاد مورد مطالعه می باشد (موش صحرایی و سوری). لذا اثر سیکلوسپورین بر میزان مرگ و میر جنین در نژادهای مختلف جانوران نیاز به تحقیق بیشتری دارد Sgro و همکاران (۲۰۰۲) افزایش در میزان مرده زایی^۱ و زایمان زود رس را متعاقب مصرف سیکلوسپورین گزارش نموده است (۱۴). Tamura (۱۹۹۰) در یک تحقیق از ترکیبی از تالیدومید و سیکلوسپورین برای جلوگیری از رد پیوند استفاده نمود (۱۵). باتوجه به اثبات رسیدن اثر تراژونیک تالیدومید در گذشته، استفاده از روش فوق در مورد زنان باردار نیاز به بررسی بیشتری دارد. این تحقیق و مطالعات گذشته، نشان دهنده اثر سمی بودن برای جنین^۲ سیکلوسپورین می باشند. لذا فارماکولوژیست ها و متخصصین ایمونولوژی باید در صدد یافتن دارویی مطمئن تر جهت جایگزینی سیکلوسپورین در دوران بارداری باشند، تا افراد دریافت کننده پیوند هم عمر طولانی تری داشته و هم اینکه بتوانند نوزادانی سالم بدنیا بیاورند.

در گروه کنترل به ازاء هر موش مادر ۹/۴۴ جنین سالم وجود داشته، در حالی که در گروه آزمایش به ازاء هر مادر ۳/۷۶ جنین به دست آمده بود (جدول ۱). آزمون t نشان داد که اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی دار است ($P < 0.001$, $t = -5.11$). از نظر میزان مرگ و میر جنین و مکان های جذبی نیز در گروه آزمایش به ازاء هر مادر ۴/۸ جنینها جذب شده بود ند، در حالی که در گروه کنترل هیچ مکان جذبی وجود نداشت که با استفاده از آزمون t اختلاف بین دو گروه معنی دار می باشد ($P < 0.001$, $t = 5.61$).

نتایج حاصله نشان می دهد که سیکلوسپورین از جفت عبور نموده و موجب افزایش میزان مرگ و میر و جذب جنین در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل می گردد و تزریق این دارو باعث کاهش تعداد نوزادان می شود. لذا توصیه می گردد تجویز و مصرف این دارو تا کامل شدن تحقیقات با احتیاط کامل صورت گیرد.

بحث:

این مطالعه تأثیر مخرب و سمی سیکلوسپورین را بر روی جنین نشان می دهد. دوز مصرفی مورد آزمایش که ۵۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم می باشد با دوز مصرفی توسط افراد دریافت کننده پیوند معادل می باشد (۱۲). لذا با توجه به نتایج این تحقیق دوز مذکور می تواند موجب سقط جنین گردد. مروری بر تحقیقات گذشته، گزارشات ضد ونقیض در مورد این دارو را نشان میدهد. رهبر (۱۹۹۷) در مطالعه بر روی زنان حامله در ایران گزارش نموده که با مصرف سیکلوسپورین میزان موفقیت حاملگی تا انتهای سه ماهه اول حاملگی حدود ۹۰ درصد می باشد. لیکن در نیم تا دو سوم موارد افزایش اندکی در سقط خود

جدول ۱ : مقایسه میزان جنین های سالم و جذب شده در موشهای دریافت کننده سیکلوسپورین و گروه کنترل

تعداد جنین سالم	تعداد جنین جذب	تعداد جنین سالم به ازاء هر موش		تعداد موش	گروه آزمایش
		میانگین	انحراف معیار		
۹۴	۱۲۰	۳/۸	۳/۹	۲۵	گروه آزمایش
۸۵	۰	۹/۴	۲/۴	۹	گروه کنترل

تشکر و قدردانی:

نویسندگان این مقاله بر خود لازم میدانند که از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز جهت تامین هزینه این طرح، خانمها نامدار و پیر سلامی، کارکنان بخش علوم تشریحی و افراد زحمتکش لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز قدردانی و تشکر نمایند.

Reference:

1-Brown MW, Botton EM, More IA, Bradley JA. Immunological observations of rat fetal pancreas allografts transplanted into unmodified and cyclosporine treated recipients. *Transplantation* . 1988; 46 (6): 800-806.

2- Little CW, Castillo B, Diloreto DA, Cox C, Wyatt J, Delcerro C. Trasplantation of human fetal retinal pigment epithelium rescues photoreceptor cells from degeneration in the Royal College of Surgeons rat retina. *Invest .ophthalmol .Vis. Sci.* 1996 ; 37(1) : 204-211.

3-Pietrzok B, Berndt M, Prokurat A, Marianowski L. Pregnancy and delivery after liver transplantation. *Ann. Transplant.* 1996; 1(4): 67-68.

4-Radmoski YS, Mortiz MJ, Munoz SJ, Cater JR, Jarrel BE, Armenti VT. National transplantation pregnancy registry. *Liver Transpl. Surg.* 1995; 1(5) : 281-284.

5-Fardae M. The involvement of serotonin in acute renal failure induced by cyclosporine or glycerol in rat. MSc thesis, Shiraz University of Medical Sciences. 1994: 3-16.

6-Uhing MR, Goldman AS, Goto MP. Cyclosporine - induced embryopathy in embryo culture is mediated through inhibition of the arachidonic acid pathway. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1993; 202(3) : 307-314.

7-Van Buren CT. Cyclosporine: Progress, Problems, and Perspective. *Surg. Clin. North. Am.* 1986 ;66 (3): 435-449.

8-Rahbar K, Forghani F. Pregnancy in renal transplant recipients: An Iranian experience with a report of triplet pregnancy. *Transplantation Proceedings.* 1997; 29:2775.

9- Vennarecci G, Pisani F, Tisone G, Buonomo O, Romagnoly J, Pasqua C. Kidney transplantation and pregnancy. *Tranplantation Proceedings.* 1997;29: 2797- 2798.

10- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility , pregnancy, and lactation. *Arch. Intern. Med.* 2000 ; 160(5):610-619.

11-Kufman MH. Atlas of mouse. first edition Academic Press . 1993 : 1-75.

12-Gasser DL, Yang P, Buetow KM. Palate teratogenicity and embryotoxicity of cyclosporine in mice. *J. Craniofac . Genet. Dev. Biol.* 1992; 12 : 155-158.

13-Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH, Gry ES, Brown PA, Catto GR. Cyclosporine - induced fetotoxicity in the rat. *Transplant.* 1985; 39(1): 9-12.

14- Sgro MD, Barozino T, Mirghani HM, Sermer M, Moscato L, Akoury H, et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002 ; 65(1):5-9.

15- Tamura F, Vogelsang GB, Reitz BA. Combination thalidomid and cyclosporine for cardiac allograft rejection . *Transplantation.* 1990 ;49(1) : 20-25.

این مقاله در چهارمین کنگره علوم تشریحی ایران در تاریخ ۱۱ تا ۱۳ آبان ماه ۱۳۷۸ در دانشگاه علوم پزشکی ایران ارائه شده است.