مقاله پژوهشی

تاثیر داروی اکستازی (MDMA) بر کیفیت تخمک و میزان لقاح در موش

فاطمه حاجی مقصودی[1]*، محمدعلی خلیلی[1]، علی کریم‌زاده[2]

۱- گروه بیولوژی و علوم تشریح، مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۲- گروه داخلی، بیمارستان افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کرمان، کرمان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اکستازی یا متیل‌دی‌اکسی‌متاآمفتامین دارویی است که بعضاً جوانان به دلیل رهایی از فشارهای روانی و اجتماعی بدان پناه می‌برند. 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- گنادی می‌تواند بر روی تخمک گذاری نیز تاثیرگذار باشد. با توجه به این که درصد زیادی از جمعیت کشور ما را جوانان تشکیل می‌دهند هدف از انجام این تحقیق بررسی تاثیر احتمالی این دارو روی تخمدان- کیفیت تخمکها و میزان لقاح در موش به عنوان یک مدل پستاندار بود.

روش بررسی: تعداد ۳۰ موش NMRI در سه گروه قرار گرفتند. ابتدا سیکل تخمک‌گذاری موشها با یکدیگر هماهنگ شد و از شروع سیکل به مدت دو روز داروی اکستازی به روش داخل صفاقی تزریق گردید (گروه A حداقل دوز دارو یعنی ۵*mg/kg* و گروه B حداکثر دوز دارو یعنی ۲۰*mg/kg*). در پایان روز دوم به هر موش ۱۰ واحد PMSG و در پایان روز چهارم ۱۰ واحد HCG تزریق شد. پس از ۱۳ ساعت موشها بیهوش و تمام تخمک‌های آسپیره شده از نظر تعداد و بلوغ بررسی شدند. سپس جهت انجام لقاح خارج رحمی به تخمک‌های متافاز II اسپرم اضافه شد. پس از ۵ ساعت وضعیت لقاح با شناسایی دو پرونوکلئوس مشخص گشت. اما در گروه کنترل تمام مراحل فوق بدون تزریق اکستازی صورت گرفت. نتایج حاصله با استفاده از برنامه SPSS تجزیه و تحلیل و با آزمون‌های Fisher exact test، Chi square تفسیر شد. $p<0/05$ معنی‌دار تلقی گشت.

نتایج: تعداد تخمک‌های حاصل در گروه‌های تجربی و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. ولی کیفیت تخمک‌های حاصل از نظر بلوغ قابل ملاحظه بود. بدین صورت که در گروه کنترل ۳۱/۲٪ تخمکها متافاز II بودند؛ در صورتی که در گروه‌های تجربی A ۱۵/۲٪ و B ۱۲/۸٪ به بلوغ رسیده بودند ($p<0/0001$). همچنین در میزان لقاح بین گروه کنترل (۶۸/۴٪) و گروه تجربی A (۳۶/۴٪) تفاوت معنی‌دار دیده شد ($p<0/0001$). در مقایسه تعداد تخمک‌های بارور شده با کل تخمک‌های اولیه نیز بین گروه کنترل (۲۱/۳٪) و گروه‌های تجربی (A=٪۵/۵) (B=٪۷/۶) تفاوت معنی‌دار بود ($p<0/0001$).

نتیجه‌گیری: تزریق داروی اکستازی در موش می‌تواند روی کیفیت تخمک و متعاقباً قدرت باروری اثر بگذارد. با ازدیاد دوز مصرفی داروی اکستازی کیفیت تخمک و میزان لقاح تحت تاثیر شدید قرار نمی‌گیرند. مطالعات بیشتری در خصوص نقش داروی اکستازی روی تشکیل جنین و لانه‌گزینی نیاز می‌باشد.

کلید واژگان: اکستازی، باروری، تخمدان، تخمک، لقاح، متیل دی اکسی متا آمفتامین، مصرف نابجای دارو.

نحوه استناد به این مقاله: حاجی مقصودی فاطمه، خلیلی محمد علی، کریم‌زاده علی. تاثیر داروی اکستازی (MDMA) بر کیفیت تخمک و میزان لقاح در موش. فصلنامه باروری و ناباروری: سال ۱۱ (۱۳۸۹)، شماره ۲، صفحات: ۸۵-۷۷.

* **مسئول مکاتبه:** فاطمه حاجی مقصودی، گروه بیولوژی و علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران، کدپستی: ۸۹۱۶۱۸۸۶۳۵

رایا نامه: maghsoodi85@yahoo.com

دریافت: ۱۳۸۸/۷/۲۹

پذیرش: ۱۳۸۸/۱۰/۲۸

زمینه و هدف

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، رهایی از فشارهای روانی، اجتماعی و... به این مواد پناه می‌برند.

www.SID.ir

اخیراً داروهای روان‌گردان تولید شده که جایگاه اصلی فعالیت آنها تخریب نرون‌های سروتونرژیک سیستم عصبی است (۱). به علت اثرات مخربی که این مواد روی سیستم عصبی می‌گذارند این مواد را به عنوان نورو توکسیک طبقه‌بندی می‌کنند. داروهای روان‌گردان نه تنها روی سیستم اعصاب بلکه روی اکثر اندام‌های بدن از جمله قلب، کلیه و کبد اثرات سوء دارند. سیستم اندوکرین نیز از اثرات مخرب این داروها در امان نیست. به طوریکه داروها روی محور هیپوفیز- هیپوتالاموس- تیروئید اثرات تحریکی دارد و همین عامل باعث افزایش دمای پایه بدن می‌شود (۱). این داروها روی محور هیپوفیز- هیپوتالاموس- آدرنال هم اثرات تحریکی دارند و باعث افزایش ترشح ACTH و کورتیزول می‌شوند (۲). بسیاری از این داروها مشتقات آمفتامین هستند و داروی محرک محسوب می‌شوند. یکی از این مواد (MDMA)[1] است که با نام تجارتی اکستازی شناخته می‌شود (۳). آمفتامینها گروهی از مواد محرک مغزی هستند که در سال ۱۹۸۵ جهت مصرف درمانی ساخته شدند (٤).

اکستازی به صورت خوراکی مصرف می شود و در بدن عملکرد دوگانه دارد: همچون آمفتامینها باعث تحریک بیش از حد قسمت‌های مختلف بدن به ویژه مغز می‌گردد. همچنین، باعث ایجاد توهم و از بین رفتن کنترل فرد بر رفتارهای خود می‌گردد (۵). این ماده توهمزا به شکل‌های مختلف مانند پودر- کپسول یا قرص با رنگ‌های مختلف در بازار قاچاق مواد مخدر توزیع می‌شود. اکستازی به‌طور معمول به صورت خوراکی مصرف و اثرات اولیه آن بین ۲۰-٦۰ دقیقه تجربه می‌شود. جذب گوارشی اکستازی پایین است و دو ساعت بعد از بلعیدن به حداکثر غلظت خود در خون می‌رسد (٦). این دارو مانند تمام مواد روان‌گردان اثرات تقویت‌کننده کوتاه مدت دارد. ولی دارای عوارض کوتاه و دراز مدت هست. از عوارض کوتاه مدت می‌توان سردرد، تاری دید، تاکی کاردی، افزایش فشار خون، آریتمی قلبی، حملات پانیک، افزایش درجه حرارت بدن نام برد. همچنین گزارشهایی از انعقاد منتشر داخل عروقی، فیبریلاسیون دهلیزی، خونریزی زیر عنکبوتیه، نارسایی حاد کبد نیز وجود دارد. از عوارض طولانی مدت آن آسیب به نرون‌های سروتونرژیک مغز است که سبب کاهش عملکرد حافظه می‌شود (۷).

به نظر می‌رسد که خطر مربوط به رواج این ماده در ایران وجود دارد. بدنبال این مسئله مواردی که به دلیل عوارض این ماده به اورژانسها و مراکز درمانی مراجعه می‌کنند نیز در حال افزایش است (۸). داروهای روان‌گردان نه تنها بر روی سیستم مغزی تاثیر گذارند بلکه بر اکثر اندام‌های بدن مثل قلب کلیه و دستگاه تولید مثل موثر می‌باشند. سیستم هورمونی بدن نیز از تاثیر سوء این ماده در امان نیست. این ماده باعث افزایش غلظت سرمی کورتیکواسترون می‌شود و غلظت پرولاکتین را نیز افزایش می‌دهد. سیستم اندوکرین نیز از اثرات مخرب این دارو در امان نیست. به طوری که دارو روی محور هیپوفیز- هیپوتالاموس – تیروئید اثرات تحریکی داشته و باعث افزایش دمای پایه بدن می‌گردد. همچنین تاثیر دارو روی محور هیپوفیز- هیپوتالاموس- آدرنال باعث افزایش ترشح ACTH و کورتیزول می‌شود (۲). به دلیل اتصال بافتی زیاد، غلظت دارو در خون کم است (۹). اثر MDMA روی مغز توسط جایگزینی فعالیت پیامبرهای شیمیایی یا نوروترانسمیترهایی است که قادر نیستند سلول‌های عصبی در مغز را به هم مربوط کنند (۵). در رابطه با اثر دارو بر روی تخمدان مطالعات زیادی انجام نشده است. مطالعات مشابه بر روی خرگوش‌های باردار تحت تاثیر MDMA صورت گرفت که روزانه MDMA ۱۰*mg/kg* به صورت زیر جلدی از روز ۲۰-۱۳ بارداری تزریق شد و گروه شاهد نیز با سالین نرمال بررسی شدند. مشاهده شد جنین‌هایی که تحت تاثیر این دارو بودند چین‌های مغزی[2] کمتری برای آنها ایجاد شده بود و دچار اثرات طولانی مدت در سیستم نورو شیمیایی مغز و حالات رفتاری شدند. نتیجه‌گیری شد که این دارو می‌تواند بر عملکرد دوپامینرژیکها و سروتونرژیکها موثر باشد (۱۰).

همچنین، تحقیق مشابه‌ای در مورد تاثیر اکستازی روی محور هیپوفیز- گنادی انجام شد که براساس نتایج اعلام شده غلظت LH تغییری نکرد؛ ولی در مصرف با دوز پایین، ترشح FSH افزایش یافت. در حالی که در مصرف دارو با

1- Methylene Dioxy Metha Amphetamine

2- Cerebral gyrus

Archive of SID
www.SID.ir

دوز بالا غلظت هورمون FSH کاهش یافت که احتمالا به دلیل مکانیسم فیدبک می باشد و می تولند منجر به بیش فعا لی محور هیپوتالاموس – هیپوفیز– سیستم اتونوم گردد (۳). در مطالعه‌ای دیگر، اثر داروی اکستازی روی جنین خرگوش مورد بررسی قرار گرفت. براساس نتایج حاصل جنین‌هایی که پیش از تولد در معرض ماده اکستازی قرار گرفته بودند دارای تغییرات طویل مدت در متابولیسم دوپامین و سروتونین می‌شوند. همچنین نقص عملکرد حافظه بلند مدت دیده شد (۱۰).

در مطالعه دیگر روی موشها که در روزهای ٦ تا ۱۳ بارداری دو بار در روز مقدار ٤٠*mg/kg* ماده اکستازی تزریق شده بود مشخص شد نوزادان متولد شده دارای نرون‌های سروتونرژیک و دوپامینرژیک فعالتری هستند (۱۱). داروی اکستازی همچنین بر محورهیپوفیز– گناد موش‌های نر تاثیر گذار بوده و بر روند اسپرماتوژنز و بافت بیضه اثر منفی دارد (۳). با توجه به نتایج پژوهش‌های گذشته، هدف از این تحقیق بررسی تاثیر مصرف اکستازی روی محور هیپوفیز– گناد، بلوغ تخمکها و میزان لقاح و نیز مشخص کردن اثرات احتمالی وابسته به دوز آن است.

روش بررسی

حیوانات: برای انجام این تحقیق از موش‌های ماده بالغ نژاد NMRI ٦ هفته‌ای با وزن تقریبی ۲٥*g* با زمان تخمک‌گذاری هماهنگ استفاده شد. ۳۰ سر موش ماده انتخاب شد که به طور تصادفی به سه دسته ۱۰ تایی گروه کنترل (۱۰ موش)، گروه تجربی A (۱۰ موش) و گروه تجربی B (۱۰ موش) تقسیم شدند. موشها از نظر شرایط محیطی (دما، رطوبت، نور) در شرایط مشابه قرار داشتند. به منظور انجام این تحقیق از ٥ موش نر نژاد سوری که از بخش پرورش حیوانات مرکز ناباروری یزد تهیه شدند جهت اسپرم‌گیری استفاده شد. با توجه به اینکه 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.

تزریق داروی اکستازی: سیکل تخمک‌گذاری در موش ٤–٥ روز است. لذا در اولین روز بعد از تخمک‌گذاری یعنی از ابتدای سیکل جدید اولین تزریق اکستازی به موشها صورت گرفت. ابتدا ۱*mg* از داروی اکستازی توسط ۱ *ml* آب مقطر رقیق و سپس توسط سرنگ انسولین کشیده و به موش‌های گروه A حداقل دوز دارو یعنی ٥*mg/kg* از طریق داخل صفاقی تزریق شد. به موش‌های گروه B حداکثر دوز یعنی ۲۰*mg/kg* یا ۰/٥ میلی‌لیتر معادل ۰/٥*mg* به طریق داخل صفاقی تزریق شد تا مقایسه‌ای بین حداقل و حداکثر دوز مصرفی دارو بدست آید.

در روز دوم نیز همین مقدار دارو به گروه‌های A و B از طریق داخل صفاقی تزریق شد. در نتیجه به موش‌های گروه تجربی در دو روز متوالی داروی اکستازی تزریق گردید.

تحریک تخمک‌گذاری: در پایان روز دوم به هر سه گروه کنترل، تجربی A و تجربی B داروی PMSG (Sigma, USA) به میزان ۱۰*IU* به صورت داخل صفاقی تزریق شد و ٤٨ ساعت بعد یعنی در پایان روز چهارم نیز ۱۰ واحد HCG (Organon, Holland) به هر سه گروه فوق به صورت داخل صفاقی تزریق گشت. بدین طریق موشها تحریک تخمک‌گذاری شدند و ۱۳ ساعت بعد از تزریق HCG یعنی در ابتدای روز پنجم موشها بیهوش شدند و شکم آنها در شرایط استریل باز شد و تخمدان‌ها و لوله‌های فالوپ جدا شده در محیط کشت قرار گرفت. تمامی تخمکها در شرایط استریل آسپیره و در محیط کشت KSOM (Merck, Germany) در آنکوباتور (Memmert, Germany) با گاز CO2 ٥٪ و دمای ۳۷ ℃ نگهداری شدند.

بررسی میکروسکوپی: در مرحله بعد تخمک‌های آسپیره شده به مدت یک دقیقه در محلول هیا لورونیداز قرار داده شد تا سلول‌های گرانولوزا از اطراف آن جدا گردد. سپس در زیر میکروسکوپ استریو (Olympus, Japan) از نظر کیفیت و تعداد مورد بررسی و شمارش قرار گرفت و تخمکها از نظر بلوغ در سه دسته متافاز II– متافاز I و GV قرار گرفتند (وجود جسم قطبی[1] ملاک تشخیص تخمک‌های متافاز II بود) (شکل ۱، الف، ب، ج). سپس تخمک‌های حاصله از گروه‌های

1- Polar body

Archive of SID
www.SID.ir

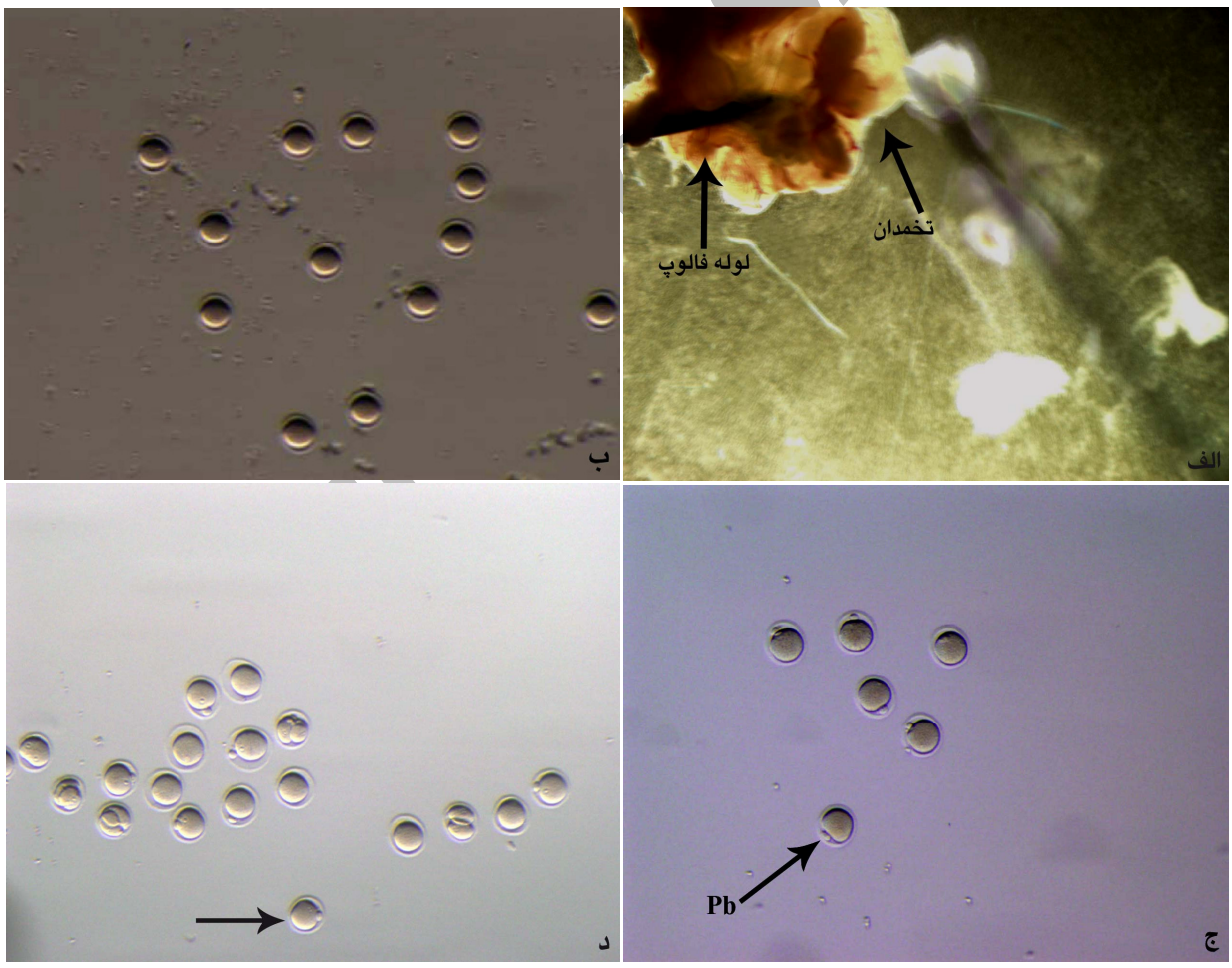
A و B و کنترل از نظر بلوغ تفکیک و جداگانه در جداول مربوط به خود ثبت شدند.

انجام تکنیک IVF: تخمک‌های متافاز II هر سه گروه جداگانه در سه پلیت حاوی محیط کشت و زیر روغن پارافین مایع[1] در آنکوباتور ۳۷ ℃ درجه نگهداری شدند. پس از ۱ ساعت عمل تلقیح اسپرم[2] صورت گرفت. برای انجام عمل IVF موش‌های نر کشته شدند و قطعه‌ای از اپیدیدیم آنها جدا شد و در محیط کشت قرار گرفت و با فشردن و تکان دادن آرام، اسپرمها به روش Swim out از اپیدیدیم خارج و به محیط کشت وارد شدند. سپس، سوسپانسیون اسپرمی با غلظت ۵۰۰۰۰ در میلی لیتر تهیه و به تخمک‌های متافاز II در هر ۳ محیط کشت اضافه گشت. در مرحله بعد، تخمک‌های متافاز II در آنکوباتور قرار داده شد. بعد از گذشت ۵ ساعت وضعیت لقاح در زیر میکروسکوپ بررسی گردید. ملاک تعیین لقاح، شناسایی دو پرونوکلئوس (**PN**) بود (شکل ۱، د). تخمک‌های بارور نشده نیز در زیر گروه مربوطه ثبت شد.

آنالیزآماری: نتایج بین گروه‌های تجربی و کنترل مقایسه شد و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل و با آزمون‌های Chi Square و Fishers Exact test تفسیر شد. $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

طبق نتایج، از ۱۰ موش گروه تجربی A با تزریق دوز اکستازی (*۵mg/kg*)، جمعاً تعداد ۳۶۳ تخمک بدست آمد که از



شکل ۱. الف: آسپیره کردن تخمکها از تخمدان، ب: تخمک‌های متافاز **I** (عدم جسم قطبی)، ج: تخمک های متافاز **II** مشاهده جسم قطبی **Pb**، د: تشکیل جنین دوسلولی در بین تخمک‌های بالغ متافاز **II**

1- Mineral oil
2- Insemination

www.SID.ir

جدول ۱. اطلاعات مربوط به تعداد و کیفیت تخمک بدست آمده از دو گروه موش تحت تزریق داروی اکستازی و بدون تزریق

متغیر	گروه کنترل (n=۱۰)		گروه تجربی با حداقل دوز ۵*mg/kg* (A) (n=۱۰)		گروه تجربی با حداکثردوز ۲۰*mg/kg* (B) (n=۱۰)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
تعداد کل تخمک	۳۷۵	۱۰۰	۳۶۳	۱۰۰	۳۱۲	۱۰۰
متافاز II	۱۱۷	۳۱/۲	۵۵	۱۵/۲	۴۰	۱۲/۸
متافاز I	۲۴۸	۶۶/۱	۲۴۰	۶۶/۱	۲۴۲	۷۷/۶
GV	۱۰	۲/۷	۶۸	۱۸/۷	۳۰	۹/۶

بین گروه کنترل و A $p=۰/۰۰۰۱$، بین گروه کنترل و B $p=۰/۰۰۰۱$، بین گروه A و B $p=۰/۰۱۷$

این تعداد ۶۶/۱٪ متافاز I و کمترین درصد (۱۵/۲٪) مربوط به متافاز II بود. از ۱۰ موش گروه تجربی B تعداد ۳۱۲ تخمک حاصل شد که از این تعداد ۷۷/۶٪ متافاز I و کمترین درصد (۹/۶٪) GV بودند. از گروه کنترل، تعداد ۳۷۵ عدد تخمک بدست آمد که باز بالاترین درصد (۶۶/۱٪) متافاز I و کمترین درصد (۲/۷٪) GV بودند. از نظر آماری، بین تعداد تخمک‌های حاصله از گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. درحالیکه از نظر کیفیت این مقایسه قابل دقت نظر است. در هر سه گروه فوق، درصد تخمک‌های متافاز II سیر نزولی طی کردند؛ بطوریکه در گروه کنترل ۳۱/۲٪ تخمکها متافاز II بودند، ولی در گروه A ۱۵/۲٪ و در گروه B این رقم به ۱۲/۸٪ کاهش یافت ($p=۰/۰۱۷$) (جدول ۱).

تعداد تخمک‌های متافاز I در هر سه گروه تقریباً مشابه بود. ولی تخمک‌های GV در گروه کنترل ۱۰ عدد (۲/۷٪)، در گروه A ۶۸ عدد (۱۸/۷٪) و در گروه B ۳۰ عدد (۹/۶٪) بود.

یعنی تخمک‌های نابالغ در گروهی که مورد تزریق حداقل دوز اکستازی قرار گرفته بود ۶/۸ برابر گروه کنترل و در گروهی که مورد تزریق حداکثر دوز داروی اکستازی قرار گرفته بود ۳ برابر گروه کنترل بود ($p<۰/۰۰۰۱$).

همچنین، نتایج نشان داد که در گروه A از ۵۵ تخمک متافاز II (۳۶/۴٪) لقاح صورت گرفت. در گروه B از ۴۰ تخمک متافاز II (۶۰٪) باروری حاصل شد. در حالیکه در گروه کنترل از ۱۱۷ تخمک متافاز II میزان لقاح ۶۸/۴٪ بود ($p<۰/۰۰۰۱$) (جدول ۲). با دقت در نتیجه، ملاحظه می‌شود که تفاوت میزان لقاح حاصله از گروه کنترل (۶۸/۴٪) با گروه تجربی A (۳۶/۴٪) معنی‌دار بود. به‌طوریکه با مصرف دارو میزان لقاح تقریباً نصف شد. در صورتی که تعداد تخمک‌های لقاح یافته را با کل تخمک‌های حاصله بررسی شوند، مشاهده می‌گردد که در گروه کنترل از تعداد ۳۷۵ تخمک بدست آمده (اعم از بالغ یا نابالغ) ۸۰ تخمک لقاح یافته (۲۱/۳٪). در گروه A تعداد کل تخمک حاصله ۳۶۳ بوده و (۵/۵٪) لقاح یافته و از

جدول ۲. اطلاعات مربوط به نتیجه لقاح پس از **IVF** در دو گروه موش تحت تزریق داروی اکستازی و بدون تزریق

متغیر	گروه کنترل (n=۱۰)		گروه تجربی با حداقل دوز دارو (A) (n=۱۰)		گروه تجربی با حداکثر دوز دارو (B) (n=۱۰)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعدا د	درصد
تخمک متافاز II	۱۱۷	۱۰۰	۵۵	۱۰۰	۴۰	۱۰۰
لقاح یافته	۸۰	۶۸/۴	۲۰	۳۶/۴	۲۴	۶۰
عدم لقاح	۳۷	۳۱/۶	۳۵	۶۳/۶	۱۶	۴۰

بین گروه کنترل و A $p=۰/۰۰۰۱$، بین گروه کنترل و B $p=۰/۴۶۱$، بین گروه A و B $p=۰/۰۶۷$

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۳. اطلاعات مربوط به مقایسه بین تعداد کل تخمک با تخمک‌های لقاح یافته در دو گروه موش تحت تزریق داروی اکستازی و بدون تزریق

متغییر	گروه کنترل (n=۱۰)		گروه تجربی با حداقل دوز دارو (A) (n=۱۰)		گروه تجربی با حداکثر دوز دارو(B) (n=۱۰)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
تعداد تخمک	۳۷۵	۱۰۰	۳۶۳	۱۰۰	۳۱۲	۱۰۰
لقاح یافته	۸۰	۲۱/۳	۲۰	۵/۵	۲۴	۷/۶

بین گروه کنترل و A $p=۰/۰۰۰۱$، بین گروه کنترل و B $p=۰/۰۰۰۱$، بین گروه A و B $p=۰/۲۵$

گروه B از تعداد کل تخمکها ۳۱۲ عدد (۷/۶٪) لقاح یافته‌اند که در مقایسه هر کدام از گروه‌های A و B با کنترل تفاوت معنی‌دار است (**p**<۰/۰۰۰۱). در صورتیکه، در مقایسه دو گروه A و B با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد (p=۰/۲۵) (جدول ۳).

بحث

با توجه به شیوع مصرف داروی اکستازی در بین جوانان، تاثیر این دارو بر روی کیفیت و تعداد تخمک مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه حاضر که بر روی موش صورت گرفته است، تفاوت معنی‌داری در تعداد تخمک بین گروه‌های تجربی و کنترل مشاهده نشد و این برخلاف پیش فرض اولیه محققین بود. در حالیکه همانطوریکه انتظار می‌رفت از نظر بلوغ تخمکها بین گروه کنترل و گروه‌های تجربی اختلاف معنی‌دار بود. بر طبق تحقیقات Knigge، اکستازی میل ترکیبی بالایی به گیرنده‌های هیستامین دارد و از جهت دیگر هیستامین پاسخ LH را به ترشح GnRH افزایش می‌دهد و در واقع باعث افزایش حساسیت گیرنده‌های LH به ترشح GnRH می‌شود (۱۲). در نهایت، این فرآیند منجر به پاره شدن زودرس فولیکولها و آزاد شدن پیش از هنگام تخمکها می‌گردد. لذا تعداد تخمک‌های متافاز II آزاد شده به طور معنی‌داری کاهش یافت. در مطالعه‌ای مشابه روی موش‌های نر نیز به دنبال مصرف طولانی مدت اکستازی، آتروفی شدن بیضه‌ها، اختلال در اسپرماتوژنز و کاهش تعداد سلول‌های جنسی گزارش شده است (۳).

به دلیل موجود نبودن تحقیق مشابه در زمینه تاثیر داروی اکستازی بر روند لقاح در بحث حاضر از تحقیق روی داروهای مشابه در این زمینه نظیر مرفین استفاده شد. در تحقیق روی تاثیر مرفین بر قشر تخمدان نتیجه حاصله حاکی از کاهش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های ثانویه در مقایسه با گروه کنترل است. این موضوع می‌تواند ناشی از اثر مرفین بر ترشحات گونادوتروپین‌های هیپوفیز باشد که متعاقب آن کاهش رشد فولیکول‌های اولیه و عدم تبدیل آنها به فولیکول‌های ثانویه را موجب می‌شود. البته، مرفین نمی‌تواند بر تعداد فولیکول‌های آغازین تخمدان اثر بگذارد که به‌دلیل تشکیل این ساختارها در مراحل جنینی است (۱۳). کندی رشد و تکامل فولیکول‌های ثانویه به بالغ در اثر مصرف مرفین می‌تواند به دلیل تاثیر مرفین بر محور مغز- هیپوفیز- تخمدان باشد. بدین معنی که مرفین و سایر اوپیوئیدها با اثر بر هیپوتالاموس موجب کاهش هورمون‌های آزاد کننده موثر بر گونادوتروپینها می‌شود و در نتیجه انتقال این هورمونها از طریق شبکه مویرگی به هیپوفیز کاهش می‌یابد و با کاهش FSH و LH موجب کندی رشد و تکامل فولیکول‌های ثانویه و تبدیل آن به فولیکول‌های بالغ می‌گردد (۱۳).

اکستازی همچنین منجر به افزایش رها سازی سروتونین از پایانه‌های عصبی می‌شود. از جهت دیگر استفاده از داروهای رها کننده سروتونین به گفته sharpe منجر به افزایش رها سازی پرولاکتین در آنها می‌شود. افزایش پرولاکتین، کاهش گنادوتروفها FSH را به دنبال خواهد داشت. کاهش FSH نیز اثر مهار کنندگی روی تخمدان دارد.

Archive of SID
www.SID.ir

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 (۱۴). تحقیقات دیگر نشان داده است که مصرف اکستازی منجر به افزایش دمای بدن می‌گردد که فعالیت شدید فیزیکی و گرمای محیط به این افزایش دما کمک می‌کند (۱۵). مطالعات دیگر موید تاثیر هورمون‌های تیروئیدی در افزایش دمای بدن به دنبال مصرف داروی اکستازی است (۱۶). مرفین به‌عنوان یکی از داروهای مخدر می‌تواند در مرحله بلوغ جنسی به صورت معنی‌دار موجب کاهش تعداد فولیکول‌های ثانویه و بالغ و افزایش فولیکول‌های تحلیل رفته گردد (۱۳).

نیکوتین نیز می‌تواند موجب کاهش رشد و نمو فولیکول‌های تخمدان و مرگ سلول‌های گرانولوزا گردد. همچنین، مرفین به‌عنوان یکی از داروهای مخدر می‌تواند از تخمک‌گذاری موش صحرایی جلوگیری نماید (۱۳). براساس مطالعات انجام شده روی مت آمفتامین مشخص شده که این دارو اثرات دو جانبه‌ای دارد. یعنی با مقادیر پایین منجر به افزایش قابل توجه سطح سرمی FSH و با مقادیر بالا منجر به کاهش قابل توجه آن می‌گردد (۱۷). چنانکه در مطالعه حاضر نیز افزایش دوز دارو در گروه تجربی B باعث کاهش تخمک‌های بالغ نسبت به گروه تجربی A با کاهش دوز دارو شد. همچنین، افزایش FSH بیان گلیکوپروتئین‌هایی چون Inhibin را افزایش می‌دهد که به دنبال بیان آن میزان FSH کاهش پیدا می‌کند. احتمالاً در گروه حداکثر دوز دارو کاهش FSH به علت فعال شدن این مکانیسم است.

با توجه به نتایج حاصل می‌توان نتیجه گرفت که مصرف طولانی مدت این قرصها اثرات مخربی بر محور هیپوفیز-گناد اعمال کند؛ که هم از طریق تداخلات عملکردی بر هورمونها است و هم اثرات مستقیمی بر اندام‌های تناسلی دارد. در مطالعه حاضر، تخمک‌های بالغ حاصله در مجاورت اسپرم قرار گرفت و نتیجه لقاح در گروه کنترل تفاوت معنی‌داری با گروه‌های تجربی داشت، ولی در مقایسه دو گروه تجربی با حداکثر و حداقل دوز دارو نتیجه لقاح تفاوت معنی‌داری نشان نداد. این نیز با فرضیه محققین مطالعه حاضر مطابقت نداشت. براساس تحقیقات مشابه روی اثر تجویز مرفین بر باروری، گزارش حاصله حاکی از اثر سوء مواد مخدر بر ترشح هورمون‌های جنسی و هیپوفیزی (شامل تغییر در میزان نور اپی نفرین هیپوتالاموس و کاهش سطح پلاسمایی LH) بود که سبب کاهش تعداد سلول‌های جنسی شده؛ به این ترتیب باعث ایجاد ناباروری می‌شود. در تحقیق فوق نیز با تجویز مرفین با سه غلظت ۰/۱mg/ml، ۰/۰۱، ۰/۰۰۵ به سه گروه مورد مطالعه، طبق نتیجه حاصله در گروهی که مرفین را با کمترین دوز (۰/۰۱mg/ml) دریافت کرده‌اند، کاهش باروری بیشتر بوده است (۱۸).

تحقیق دیگری 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 سیستم عصبی و تولید مثل اختلال ایجاد کند (۱۹). Nash و همکاران به این نتیجه رسیدند که اکستازی باعث تخریب نرون‌های سروتونرژیک سیستم اعصاب می‌شود، روی سیستم اندوکرین اثر دارد و تغییرات دمایی ایجاد می‌کند (۱۶) . شایع‌ترین علامت در بیماری‌های نورودژنرایتو افزایش مرگ سلول‌های عصبی در قسمت مرکزی یا محیطی سیستم عصبی است. جالب توجه اینکه مواد روان گردان مثل اکستازی آپوپتوز (مکانیسم مرگ برنامه‌ریزی شده سلولها) را القا می‌کنند (۱۹).

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 می‌شوند و سلول‌های صدمه دیده در واکنش به تخریب، اینترلوکین ترشح می‌کنند که منجر به پرخونی و التهاب و ادم آنها می‌گردد. داروی آمفتامین همچنین موجب آزاد شدن نوراپی‌نفرین از انتهای عصبی می‌شود که باعث بروز اثرات تحریک سمپاتیک می‌گردد. همزمان با تحریک سمپاتیک توسط اعصاب، اپی نفرین از غده فوق کلیه نیز ترشح و باعث

Archive of SID
www.SID.ir

افزایش اثر آن می‌شود که شامل تنگ کردن عروق تخمدان و صدمه به سلول‌های آن است (۲). تجویز مرفین 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).

تجویز مرفین باعث بی‌نظمی در سیکل تخمدانی نیز می‌شود و با مهار آزاد شدن هورمون لوتئینی بر شکل‌گیری جسم زرد و تکوین فولیکولها موثر است. همچنین مرفین با کاهش وزن تخمدان بر فعالیت استروژن سازی آن اثر می‌کند و سیکل نامنظم تخمدانی باعث می‌شود که تمامی این عوارض در جهت اختلال و کاهش در تولید تخمکها و در نتیجه کاهش باروری پیش برود (۱۸).

نتیجه گیری

به نظر می رسد که تزریق داروی اکستازی در موش می‌تواند روی کیفیت تخمک و متعاقباً قدرت باروری اثر بگذارد. اگرچه در این مطالعه با افزایش دوز مصرفی، اختلالات مرفولوژیک تغییر معنی‌داری پیدا نکرد، تزریق داروی اکستازی باعث کاهش میزان بلوغ و ایجاد اختلالات مرفولوژیک در تخمک‌های آسپیره شده می‌گردد. همچنین به نظر می‌رسد که این دارو می‌تواند در زمینه باروری تخمک‌های بالغ آزاد شده اختلال ایجاد نماید. مطالعات بیشتر در خصوص نقش داروی اکستازی بر تشکیل جنین و لانه‌گزینی پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید صدوقی یزد و همکاری صمیمانه مسئولین مرکز IVF یزد، عضو هیئت علمی موسسه آموزش عالی جهاد دانشگاهی استان یزد جناب آقای سید محسن میر اسماعیلی و نیز مسئول دبیرخانه سرکار خانم نسرین شکر ریز صمیمانه تشکر می‌شود.

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;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;120(2):115-24.
3. 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. Persian.
4. Faria R, Magalhães A, Monteiro PR, Gomes-Da-Silva J, Amélia Tavares M, 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.
5. Gelder M, Mayou R, Geddes J. Oxford core texts psychiatry. 2nd ed. Purafkari N, translator. Tehran: Golban medical publication; 2002. p. 202-4.
6. 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.
7. Koesters SC, Rogers PD, Rajasingham CR. MDMA ('ecstasy') and other 'club drugs'. The new epidemic. Pediatr Clin North Am. 2002;49(2):415-33. Review.
8. Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. Pharmacol Ther. 2003;98(1):35-58. Review.
9. Oktaei H. [Gut Pharmacology]. 13th ed. Tehran: Hayan & Shaheed Beheshti University of Medical Science; 1992. p. 268-70. Persian.
10. 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;154(2):165-76.
11. 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.

Archive of SID
www.SID.ir

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;38(2):93-6.

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

14. 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;16(1):19-27.

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

16. 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;245(3):873-9.

17. Scearce-Levie K, Viswanathan SS, Hen R. Locomotor response to MDMA is attenuated in knockout mice lacking the 5-HT1B receptor. Psychopharmacology (Berl). 1999;141(2):154-61.

18. Sahraei H, Kaka Gh, Ghoshooni H, Shams Lahijani M, Ramezani M. [Effect of oral morphine administration on fertility of Balb/c mice]. J Reprod Infertil. 2002;3(3):4-10. Persian.

19. Simantov R, Tauber M. The abused drug MDMA (Ecstasy) induces programmed death of human serotonergic cells. FASEB J. 1997;11(2):141-6.

www.SID.ir