کومش- جلد ۱۳، شماره ۳ (پیاپی ۴۳)، بهار ۱۳۹۱

بررسی اثرات ۳،۴ متیلن‌دی‌اکسی‌مت-آمفتامین(اکستازی) بر ساختار بافتی کبد در موش صحرایی

اعظم باقری‌حقیقی [۱](M.Sc)، اسماعیل فتاحی [*۲](Ph.D)، محسن فروزانفر [۳](Ph.D)، وحید حمایت‌خواه جهرمی [۱](Ph.D)

۱- *دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، گروه زیست‌شناسی*

۲- *دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت ا... آملی، گروه زیست‌شناسی*

۳- *دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، گروه زیست‌شناسی*

چکیده

سابقه و هدف: اکستازی یا متیلن‌دی‌اکسی‌مت-آمفتامین ، ماده محرکی است که عوارض زیادی بر روی سیستم عصبی، قلب و عروق و سیستم ایمنی بدن بر جای می‌گذارد. بافت‌های بدن نیز تحت تاثیر این ماده قرار گرفته و می‌تواند باعث مرگ سلول‌ها شود. با توجه به ضرر احتمالی آن بر روی بافت‌های بدن، تاثیر آن بر روی بافت کبد در موش‌های صحرایی نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه تجربی، ۵۰ سرموش نژاد ویستار با سنی حدود ۶-۵ هفته، به شکل تصادفی در پنج گروه (شاهد، شم و سه گروه آزمایشی) قرار داده شدند. گروه‌های آزمایشی ۱، ۲ و ۳. به ترتیب دوزهای ۲mg/kg، ۴mg/kg و ۸mg/kg، اکستازی را به صورت داخل صفاقی و به مدت دو هفته متوالی دریافت نمودند. گروه شم تنها نرمال سالین دریافت کرده و گروه شاهد نیز تزریقی نداشتند. حیوانات ۱۲ ساعت بعد از آخرین تزریق کشته شده و از کبد آن‌ها نمونه بافتی تهیه گردید. برش‌های بافتی بعد از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن ائوزین، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: تعداد سلول‌های هپاتوسیت، در گروه‌های آزمایشی، نسبت به گروه شاهد، کاهش چشم‌گیری را نشان داد ($p<۰/۰۵$). کاهش تعداد سلول‌های هپاتوسیت در دوزهای بالاتر بیش‌تر بود. وزن کبد زیاد شده و تعداد سلول‌های کوپفر افزایش یافتند. تفاوت خاصی بین گروه‌های شاهد و شم مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: دوز مکرر و دریافت زیاد داروی اکستازی، احتمال صدمه به بافت کبدی را افزایش داده و باعث تخریب سلول‌های آن می‌گردد. این مطالعه نظارت بیش‌تر و مدیریت صحیح در مصرف این ماده را پیشنهاد می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: موش، یا متیلن‌دی‌اکسی‌مت-آمفتامین(اکستازی)، هپاتوسیت، کبد

مقدمه

امروزه مصرف مواد اعتیادآور، نظیر اکستازی یا قرص‌های شادی‌آور تا حدودی رواج پیدا کرده است. برخی از مردم به دلایل گوناگون از جمله حس کنجکاوی، رها شدن از فشارهای روحی و روانی و یا اجتماعی، به این گونه مواد روی می‌آورند. جایگاه اصلی تاثیر داروهای روان‌گردان، سیستم اعصاب مرکزی به‌ویژه نورون‌های سروتوژنیک است. به همین دلیل این مواد در گروه ترکیبات نورتوکسیک قرار می‌گیرد [۱]. داروهای روان‌گردان بر روی بافت‌های مختلف بدن از جمله قلب، کلیه و کبد، اثرات سوئی بر جای گذاشته و باعث تحریک سیستم غدد درون‌ریز بدن، محور هیپوفیز- هیپوتالاموس- تیروئید و غده آدرنال می‌شوند. هم‌چنین با مصرف آن، دمای بدن زیاد شده و ترشح ACTH و کورتیزول افزایش پیدا می‌کند [۲،۱]. بسیاری از این گونه ترکیبات،

*نویسنده مسئول، تلفن: ۲۵۱۷۳۲۰- ۰۱۲۱ نمابر: ۲۵۱۷۳۱۹- ۰۱۲۱

Email: e.fattahi@iauamol.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۳

Archive of SID

www.SID.ir

مشتقاتی از آمفتامین‌ها هستند که جزء داروهای محرک بدن محسوب می‌شوند. آمفتامین‌ها گروهی از مواد محرک عصبی هستند که برای مصارف طبی و درمانی ساخته شده‌اند [۳]. یکی از انواع آن متیلن‌دی‌اکسی‌مت-آمفتامین (MDMA) است که با نام تجاری اکستازی شناخته می‌شود. اکستازی به شکل‌های مختلف، مانند پودر، کپسول یا قرص و با رنگ‌های متفاوت تولید شده و به صورت خوراکی مصرف می‌شوند. جذب گوارشی این دارو بسیار پایین بوده و دو ساعت بعد از مصرف به غلظت حداکثری خود در خون می رسد [۵،۴]. این ماده وقتی وارد بدن انسان شود، بر روی گیرنده‌های ناقل‌های عصبی مونوآمین که از اهمیت خاصی برخوردار هستند (۵-هیدروکسی تریپتامین، دوپامین و نورآدرنالین) اثر منفی می‌گذارد [۶]. بسیاری از مطالعات حاکی از آن است که دوزهای مختلف اکستازی بر روی مواد وراثتی و DNA مربوط به اندام‌های بدن اثر متفاوتی را بر جای خواهد گذاشت. این دارو از طریق تولید انواع اکسیژن‌های واکنش‌پذیر و نیز آسیب به اندامک‌های درون سلولی از جمله میتوکندری و لیزوزوم‌ها، باعث نقص در عمل‌کرد سلول‌ها شده و به همین دلیل این گونه مواد را در رده ترکیبات ژنوتوکسیکوسیتی و سیتوتوکسیکوسیتی طبقه‌بندی می‌کنند [۸،۷]. عده‌ای از محققین معتقدند که این ماده باعث مهار آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز شده و به دنبال آن باعث اکسیداسیون پروتئین‌های سیتوپلاسمی می‌شود و با افزایش استرس اکسیداتیو، مرگ سلولی را در بافت‌ها، القا می‌کند [۹]. گرچه مکانیسم مربوط به تاثیر اکستازی چندان مشخص نیست، ولی گزارشات حاکی از آن است که این‌گونه ترکیبات، دستگاه تولید مثل را تحت تاثیر قرار داده و مصرف طولانی مدت آن بر روی محور هیپوفیز-گوناد، اثرات مخربی را بر جای می‌گذارد. محققین قائل به این هستند که از طریق ایجاد اختلال در سیستم هورمونی و تاثیر بر روی اندام‌های تناسلی جنس نر، باعث صدمه به DNA اسپرم، ادم بافت بیضه و کاهش در حرکت اسپرم شده و افراد را به سمت ناباروری سوق می‌دهند [۱۱،۱۰]. عده‌ای هم با مطالعه بر روی موش‌های صحرایی نشان دادند که این گونه داروها، آنزیم‌های ترانس آمیناز، نیتریک اکسید سینتاز و سطح پراکسید هیدروژن را کاهش داده و با اکسید کردن پروتئین‌ها و آنزیم‌های میتوکندری باعث کاهش تولید انرژی و نهایتاً مرگ سلول‌ها خواهند شد [۱۲]. در این خصوص باید در نظر داشت که بافت کبد به عنوان بزرگ‌ترین غده و سیستم تنظیم‌کننده مواد شیمیایی بدن به طور مستقیم و یا غیرمستقیم در عمل‌کردهای متابولیتی، نقش بسزایی را بر عهده دارد. سلول‌های کبدی، بسیاری از ترکیباتی را که بالقوه سمی هستند را از طریق اکسیداسیون احیا و کونژوگاسیون با استفاده از آنزیم‌های شبکه آندوپلاسمیک تغییر می دهد. به همین دلیل ممکن است ترکیبات حاصل از این کار، بر ساختار و یا عمل‌کرد بافت کبدی اثرات نامطلوبی داشته باشد. این مطالعه اثرات داروی اکستازی بر روی بافت کبدی در دوزهای مختلف را مورد بررسی قرار می‌دهد.

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی. ۵۰ سر موش صحرایی نابالغ از نژاد ویستار با وزن متوسط ۵±۱۰۰گرم و حدود سنی ۵ تا ۶ هفته، از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شده و به طور تصادفی در پنج گروه مساوی کنترل، شم، و سه گروه آزمایشی ۱و۲ و ۳ قرار گرفتند. موش‌ها در شرایط استاندارد دمایی ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد و با دسترسی آزاد به مقادیر دل‌خواه آب و غذا نگهداری شدند. همگی تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار داشتند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی زیر نظر کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، انجام پذیرفت.

تزریق داروی اکستازی. در این مطالعه از قرص اکستازی نوع شنل آبی که از معاونت غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی فسا تهیه گردید مورد استفاده قرار گرفت. میزان ماده موثر آن در این قرص ۱۰۰ میلی‌گرم تعیین گردید. قرص اکستازی پودر شده با غلظت‌های مشخص در نرمال سالین حل شده و پس از تعیین LD_{50} (۱۵میلی‌گرم بر کیلوگرم)، روزانه در یک

Archive of SID

www.SID.ir

ساعت معین و طی دو هفته متوالی و به صورت تزریق داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفت. موش‌ها در گروه‌های آزمایشی ۱، ۲ و ۳، داروی اکستازی را به ترتیب با دوزهای ۲، ۴ و ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، دریافت نمودند [۱۳]. گروه شم تنها نرمال سالین گرفته و گروه کنترل نیز هیچ‌گونه تزریقی نداشتند. تمام حیوانات در شرایط اپتیموم نگهداری شده و دوازده ساعت پس از آخرین تزریق کشته شدند. سپس نمونه‌برداری انجام پذیرفت.

تهیه نمونه بافتی. برای ارزیابی نمونه‌های بافتی، کبد موش‌ها پس از کشتن از بدن خارج گردید و در داخل فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. بعد از انجام مراحل تهیه بافت، با استفاده از میکروتوم برش‌هایی به ضخامت پنج میکرون تهیه شده و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی گردیدند [۱۴]. سپس با استفاده از صفحه چشمی شطرنجی (Eye piece) که بر روی میکروسکوپ نوری (مدل نیکون ECLIPSEE 200 ساخت کشور ژاپن) سوار می‌شود، سلول‌ها ی کبدی در واحد سطح شمارش شدند. میزان آسیب بافتی نیز، توسط یک مقیاس نیمه کمی جهت مقایسه شدت آن بین گروه‌ها، انجام پذیرفت و از بخش‌های آسیب دیده بافت کبدی با میکروسکوپ تصاویری تهیه گردید.

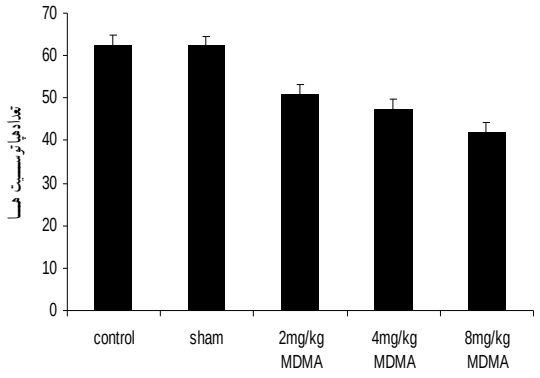
آنالیز آماری. برای تحلیل داده‌ها از برنامه آماری SPSS ویرایش ۱۳ استفاده شد. داده‌های به دست آمده، به صورت میانگین ± انحراف استاندارد ارائه شده و با استفاده از تست‌های One way ANOVA و آزمون Duncan مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج

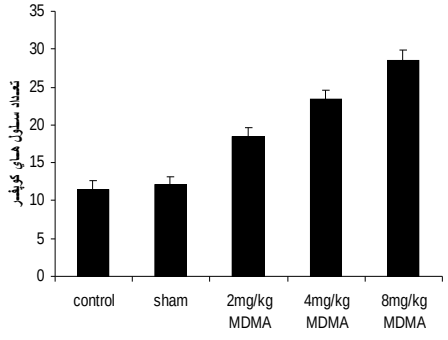
تعداد هپاتوسیت‌ها. با شمارش سلول‌های هپاتوسیت در نمونه‌های مربوط به گروه‌های آزمایشی مشاهده گردید، که تعداد آن‌ها در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم، به صورت معنی‌داری در واحد سطح کاهش یافته و تغییرات به‌وجود آمده در دوزهای بالاتر بیش‌تر بوده است ($p<0/05$). هم‌چنین مشاهده گردید که، تعداد این سلول‌ها بین دو گروه شاهد و شم، تفاوت معنی‌داری پیدا نکرده است (شکل ۱).

تعداد سلول‌های کوپفر. تعداد سلول‌های کوپفر در گروه‌های آزمایشی نسبت به دو گروه کنترل و شم افزایش معنی‌داری پیدا کرده است ($p<0/05$). هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه کنترل و شم وجود نداشت. افزایش تعداد سلول‌های کوپفر در دوز ۸ میلی‌گرم نسبت به گروه‌های دیگر گرچه بیش‌تر بوده ولی معنی‌دار نبود (شکل۲).

وزن کبد. با اندازه‌گیری وزن کبد در هر پنج گروه مشخص گردید که، میانگین آن در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌داری پیدا کرده است ($p<0/05$) (شکل۳).

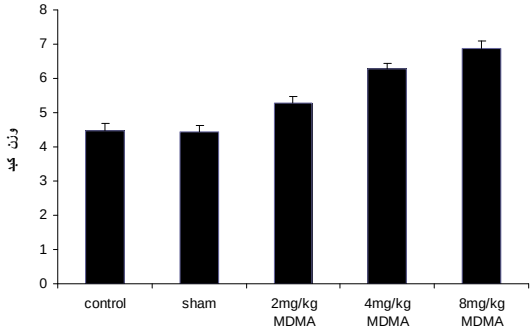


شکل ۱. مقایسه میانگین تعداد سلول‌های هپاتوسیت در تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف اکستازی در بافت کبد موش های صحرایی بعد از دوهفته($P<0/05$*، $P<0/001$**)



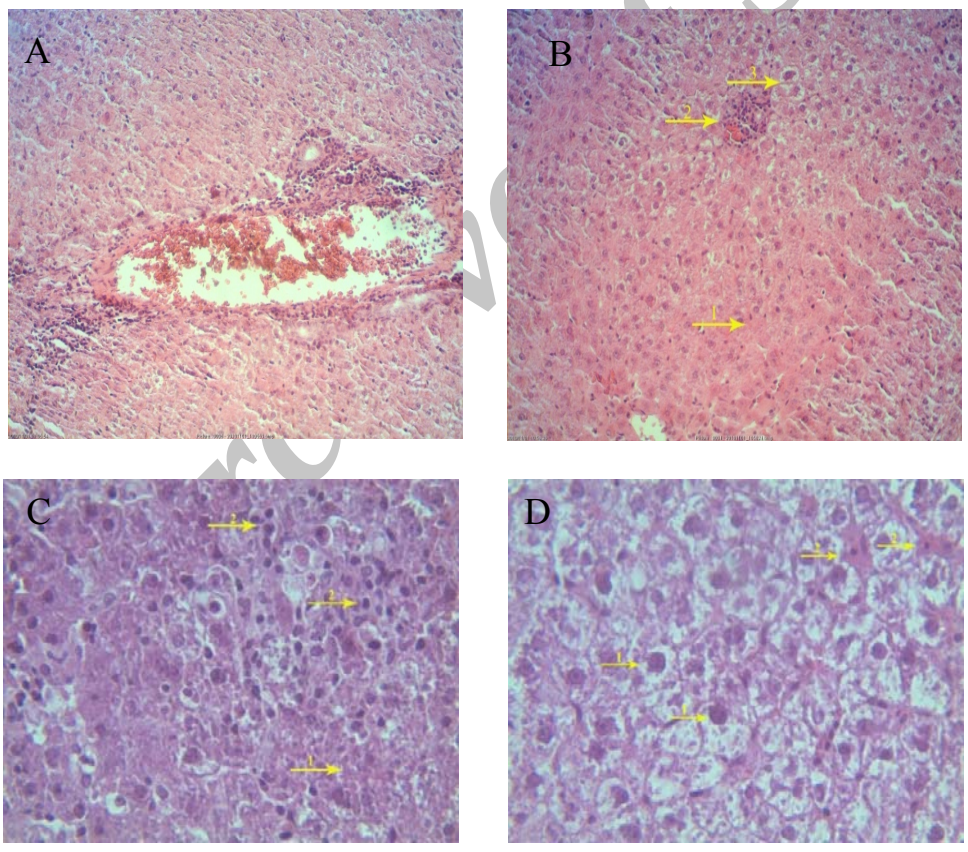
شکل ۲. مقایسه میانگین تعداد سلول‌های کوپفر در تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف اکستازی در بافت کبد موش های صحرایی بعد از دوهفته($P<0/05$*، $P<0/001$**)

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۳. مقایسه میانگین وزن کبد موش های صحرایی در تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف اکستازی (P<۰/۰۵*)

بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک. تغییرات مشاهده شده در بافت کبدی، شامل تغییرات عروقی است که به صورت پرخونی و در بعضی موارد به شکل خون‌ریزی‌های کانونی در کبد مشاهده شد. تغییرات دژنراتیو کبدی در هر سه گروه تحت تیمار با اکستازی، از جمله درجات مختلفی از واکنش دژنراتیو بود که عمدتاً به صورت تورم سلولی نمایان گردید. اندازه هپاتوسیت‌ها در برخی نواحی با حالتی متورم شده و با سیتوپلاسمی دانه‌دار دیده شدند. برخی از هپاتوسیت‌ها نیز به صورت دسته جمعی و انفرادی نکروزه شدند. تغییر قابل ملاحظه دیگر در کبد، حضور سلول‌هایی بود که به صورت نفوذ لوکوسیتی لنفوسیتی در اطراف عروق نمایان شدند. در موارد شدید، نکروز سلول‌های کبدی در اطراف وریدچه مرکزی نیز مشاهده می‌شد. سلول‌های کوپفر در جدار داخلی دیواره سینوزوئیدها افزایش یافته و با ارتشاح تک هسته‌ای‌ها در فضاهای پورتال و پرخونی سینوزوئیدها همراه بودند (شکل۴). در گروه‌های کنترل و شم نیز، هیچ‌گونه تغییرات هیستوپاتولوژیکی مشاهده نشد.



شکل ۴. نمای میکروسکوپیک ساختمان کبد رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین و ائوزین (بزرگ‌نمایی برابر با۴۰). A: اتساع عروق، پرخونی شدید، افزایش بافت پیوندی در گروه آزمایشی ۳ قابل مشاهده است. B: از بین رفتن مرز سلولی (نشانگر ۱)، نکروز سلول‌های کبدی، نفوذ سلول‌های آماسی تک هسته‌ای اطراف عروق (نشانگر ۲) و از بین رفتن سیتوپلاسم (نشانگر ۳) را درگروه آزمایشی ۱ نشان می‌دهد. C: نکروز سلول‌های کبدی (نشانگر ۱) و نفوذ سلول‌های آماسی تک هسته‌ای (نشانگر ۲) در گروه آزمایشی ۲ مشخص می‌باشد. D: بزرگ شدن هپاتوسیت‌ها و هسته‌ها، از بین رفتن سیتوپلاسم (نشانگر ۱) و افزایش تعداد سلول‌های کوپفر (نشانگر ۲) در گروه آزمایشی ۳ قابل ملاحظه است.

www.SID.ir

بحث و نتیجه‌گیری

بررسی‌های انجام شده در این مطالعه حاکی از آن است که اکستازی باعث افزایش معنی‌داری در وزن و تعداد سلول‌های کوپفر در کبد گردیده است. تعداد سلول‌های هپاتوسیت نیز در موش‌های دریافت‌کننده اکستازی، در مقایسه با موش‌های گروه کنترل و شم، کاهش معنی‌داری پیدا کرده است. هم‌چنین بعد از دریافت دوزهای مختلف اکستازی، تغییرات هیستوپاتولوژی نیز در بافت کبد گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل و شم مشاهده شد. این تغییرات به صورت نفوذ لوکوسیت در نواحی پورتال، پرخونی و خون‌ریزی شدید، تغییرات دژنراتیو در هپاتوسیت بافت کبد در موش‌های دریافت‌کننده اکستازی مخصوصاً در دوز بالا مشاهده گردید. بافت کبد به دلیل توانایی در خنثی‌سازی مواد سمی و یا تغییر شکل بیولوژیک آن‌ها، جزء اندام‌هایی است که دائماً در تماس با ترکیبات سمی است. باید در نظر داشت که توانایی کبد در تغییرات متابولیکی محدود است لذا مواجه شدن بافت کبد با سموم مختلف اگر بیش از یک اندازه معینی باشد که نتواند آن‌را به‌نوعی دفع و یا تغییر دهد، لاجرم اختلالاتی را در ساختار و عملکرد کبد ایجاد می‌کند [۱۵]. کاهش در تعداد سلول‌های هپاتوسیت احتمالاً مربوط به تولید رادیکال‌های آزاد از قبیل سوپراکسید و انواع اکسیژن‌های واکنش‌پذیری است که باعث پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی و هم‌چنین اسیدهای چرب غیراشباع داخل سیتوپلاسمی می‌شوند. این عمل در نهایت موجب از بین رفتن غشاء سلول و آسیب به سلول‌های کبدی خواهد شد [۱۷،۱۶]. البته معیار سنجش پراکسیداسیون لیپیدها، مقدار مالون دی‌آلدئید تولید شده‌ای است که موجب غیرفعال شدن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز شده و متعاقب آن رادیکال‌های آزاد از قبیل اکسیژن‌های واکنش‌پذیر به صورت بی‌رویه افزایش یافته که در آسیب به سلول‌های کبدی نقش دارند [۱۸]. حال با توجه به این مکانیسم به نظر می‌رسد، القای مرگ سلولی ناشی از اکستازی منجر به کاهش سلول‌ها از جمله سلول‌های هپاتوسیت می‌شود. این ترکیب با آسیب به DNA، کاهش در تولید انرژی از طریق نقص در عملکرد آنزیم‌های میتوکندری، افزایش فعالیت آنزیم‌های لیزوزومی و اکسیداسیون پروتئین‌های سیتوپلاسمی، می‌تواند سلول‌های هپاتوسیت را به سمت مرگ سوق دهد [۱۹]. گلوتاتیون ردوکتاز یک آنزیم سیتوزولی کبدی است که در کاهش گلوتاتیون اکسید به عنوان محصول نهایی فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز نقش دارد [۲۰]. مطالعات مختلف نشان می‌دهد اکستازی فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز و تشکیل گلوتاتیون احیاء و سم‌زدایی متابولیت‌های فعال را در موش کاهش می‌دهد. با توجه تحقیقات مختلف به نظر می‌رسد که اکستازی اثرات تخریبی خود را در آسیب کبدی موش صحرایی از طریق کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش رادیکال‌های آزاد اعمال می‌کند [۱۹]. پرخونی بافت کبد یکی دیگر از نتایج هیستوپاتولوژی مطالعه ما بود که با گزارش بعضی از محققین که علت آن را افزایش فعالیت کبدی می‌دانند، مطابقت داشت. چون کبد با افزایشی که در تعداد میتوکندری‌های آن اتفاق می‌افتد و با فعالیت زیاد خود، به طور مداوم اکسیژن خون را مصرف کرده و سبب بروز هیپوکسی در خود بافت کبد می‌گردد [۲۱]. هم‌چنین به دلیل این‌که کبد محل اصلی متابولیسم مواد مختلف در بدن بوده و کار آن سم‌زدایی داروهاست، لذا مصرف MDMA سبب القاء مسمومیت کبدی می‌شود و متعاقباً از پرخونی کبد چنین استنباط می‌شود که افزایش میزان خون کمک می‌کند تا مواد متابولیتی راحت تر از بدن خارج شوند. در پژوهش حاضر، افزایش معنی‌دار وزن کبد و در پی آن وزن نسبی در موش‌های مصرف‌کننده MDMA در مقایسه با گروه‌های کنترل و شم مشاهده شد که این نتیجه با یافته‌های بعضی از محققین [۲۳]، مبنی بر این‌که مصرف MDMA باعث عوارضی چون هپاتوتوکسیک، زردی، هپاتومگالی، نکروز لوبول‌های مرکزی، هپاتیت، فیبروز سلول‌های کبدی، بالا رفتن دمای بدن، آزاد شدن نوروترانسمیترها و اکسایش آمین‌های بیوژنی را باعث می‌شود، مطابقت دارد. با توجه به نتایج به‌دست آمده در این مطالعه که کاهش تعداد هپاتوسیت‌ها را به دنبال داشته است،

Archive of SID
www.SID.ir

بایستی وزن کبد کاهش می‌یافت. ولی باید در نظر داشت که کبد در اثر صدمه و یا از دست دادن سلول‌های خود سعی به جبران آن دارد و این کار را از طریق افزایش حجم سلول‌های کبد یا هیپرتروفی انجام می‌دهد لذا این عمل باعث می‌گردد تا حجم زیادی از مایعات در بافت آن تجمع پیدا کرده و باعث افزایش وزن کبد گردد. این موضوع همان نتیجه‌ای است که در بررسی حاضر بدان دست پیدا کردیم. در برخی از موارد نیز هجوم سلول‌های دفاعی مانند سلول‌های کوپفر باعث بزرگ شدن کبد و افزایش حجم آن می‌شوند. لذا با توجه به نتایجی که در این تحقیق به دست آمده است، می‌توان افزایش وزن کبد را ناشی از هیپرتروفی کبد دانست. هر چند در برخی از گزارشات، هیچ‌گونه ارتباطی بین اثر اکستازی و میزان دوز آن اشاره‌ای نشده است، ولی با توجه به مطالعه حاضر احتمال آسیب‌دیدگی بافت کبد در دوزهای بالاتر اکستازی قوت بیش‌تری می‌گیرد. البته بعضی از مطالعات حاکی از آن است که هرچه دوز اکستازی بالاتر باشد، تغییرات بافتی نیز بیش‌تر خواهد بود و میزان دوز مصرفی می‌تواند یکی از عوامل اصلی موثر در آسیب بافتی باشد [۲۳،۲۲]. حال اگر افزایش سلول‌های کوپفر که از جمله ماکروفاژی بالغ در جدار سینوزوییدهای کبد محسوب می‌شوند را ناشی از حضور اکستازی فرض نماییم، به نظر می‌رسد که افزایش سلول‌های کوپفر با توجه به نقش بیگانه‌خواری آن‌ها، ممکن است برای هضم آن گروه از سلول‌های کبدی که در اثر اکستازی از بین رفته‌اند، ارتباط داشته باشد

با توجه به نتایج به‌دست آمده به نظر می‌رسد که داروی اکستازی می‌تواند بر بافت کبد و متعاقباً بر کارآیی آن اثر سوء داشته باشد. نتایج کلی این مطالعه نشان داد که تاثیر هیستوپاتولوژیک حاصل از مصرف اکستازی، به دوز آن بستگی دارد. با توجه به تغییرات حاصل از مصرف اکستازی می‌توان گفت که اکستازی به عنوان یک عامل هپاتوتوکسیک مطرح است. لذا نتایج حاصل از این مطالعه کنترل و نظارت بیش‌تر در مصرف این قبیل داروها را پیشنهاد می‌نماید.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی و کارشناسان آزمایشگاه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم تقدیر و تشکر می‌شود.

منابع

[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: 159-166.

[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 - methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. Psychiatry Res 2003; 120: 115-124.

[3] 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: 643-649.

[4] Gelder M, Mayou R, Geddes J. Oxford core texts psychiatry. 2nd ed. Purafkari N, translator. Tehran: Golban Medical Publication. 2003; pp. 202-204.

[5] Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J, Camí J. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290: 136-145.

[6] Docherty JR, Green AR. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. Br J Pharmacol 2010; 160: 1029-1044.

[7] Alvarenga TA, Ribeiro DA, Araujo P, Hirotsu C, Mazaro-Costa R, Costa JL, et al. Sleep loss and acute drug abuse can induce DNA damage in multiple organs of mice. Hum Exp Toxicol 2011; 30: 1275-1281. [Abstract].

[8] Pourahmad J, Eskandari MR, Nosrati M, Kobarfard F, Khajeamiri AR. Involvement of mitochondrial/lysosomal toxic cross-talk in ecstasy induced liver toxicity under hyperthermic condition. Eur J Pharmacol 2010; 643: 162-169.

[9] Upreti VV, Moon KH, Yu LR, Lee IJ, Eddington ND, Ye X, et al. Increased oxidative-modifications of cytosolic proteins in 3,4-methylenedioxymethamphe- tamine (MDMA, ecstasy)-exposed rat liver. Proteomics 2011; 11: 202-211.

[10] Barenys M, Gomez-Catalan J, Camps L, Teixido E, de Lapuente J, Gonzalez-Linares J, et al. MDMA (ecstasy) delays pubertal development and alters sperm quality after developmental exposure in the rat. Toxicol Lett 2010; 197: 135-142.

[11] 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: 207-218. (Persian).

[12] Moon KH, Upreti VV, Yu LR, Lee IJ, Ye X, Eddington ND, et al. Mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy)-mediated mitochondrial dysfunction in rat liver. Proteomics 2008; 8: 3906-3918.

[13] Cerretani D, Bello S, Cantatore S, Fiaschi AI, Montefrancesco G, Neri M, et al. Acute administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induces oxidative stress, lipoperoxidation and TNFα-mediated apoptosis in rat liver. Pharmacol Res 2011; 64: 517-527.

[14] John D, Bancorft M, editors. Theory and practice of Histology Techniques. New York, 5th ed; 2002.

[15] McManus JFA, Mowry RW. Staining methods. histological and histochemical. New York: Happer and Row; 1999: p. 57.

[16] Ninković M, Malicević Z, Selaković V, Simić I, Vasiljević I. N-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine-induced hepatotoxicity in rats: oxidative stress after acute and chronic administration. Vojnosanit Pregl 2004; 61: 125-131.

Archive of SID

www.SID.ir

[17] Zhou JF, Chen P, Zhou YH, Zhang L, Chen HH. 3,4-Methylenedioxy- methamphetamine (MDMA) abuse may cause oxidative stress and potential free radical damage. Free Radic Res 2003; 37: 491-497.

[18] Ji LL, Stratman FW, Lardy HA. Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle. Influences of selenium deficiency, chronic training, and acute exercise. Arch Biochem Biophys 1988; 263: 150-160.

[19] Montiel CV, Rey MO, Prieto, JA, Zabalza MJ, Beitia G, Cenarruz E.et al. Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") induced apoptosis of cultured rat liver cells. Biochimica Biophysica Acta 2002; 1588: 26-32.

[20] Naik SR, Panda VS. Hepatoprotective effect of Ginkgoselect Phytosome in rifampicin induced liver injury in rats: evidence of antioxidant activity. Fitoterapia 2008; 79: 439-445.

[21] Alvarenga TA, Andersen ML, Ribeiro DA, Araujo P, Hirotsu C, Costa JL, et al. Single exposure to cocaine or ecstasy induces DNA damage in brain and other organs of mice. Addict Biol 2010; 15: 96-99.

[22] Fleury MB, Neudörffer A, Felim A, Blanco M, Monnet FP, Largeron M. Metabolites of ecstasy and cytotoxicity effects. Ann Pharm Fr 2009; 67: 91-96.

[23] Carvalho M, Pontes H, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. Curr Pharm Biotechnol 2010; 11: 476-495.

Archive of SID

www.SID.ir