تاثیر قرصهای اکستازی برمحور هیپوفیز– گناد و اسپرماتوژنز در موشهای صحرایی نر بالغ

زهرا حسامی*، دکتر سعید خاتم ساز*، دکتر مختارمختاری*

تاریخ دریافت مقاله : ۸۷/۳/۲۶
تاریخ پذیرش مقاله : ۸۷/۸/۳۰

* دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

چکیده

زمینه و هدف: قرصهای روان گردان اکستازی که امروزه به وفور مورد مصرف جوانان قرار می گیرد، اثرات زیادی روی اکثر بافتهای بدن و میانجی های عصبی به خصوص سروتونین می گذارد . در مطالعه حاضر اثرات این قرصها روی محور هیپوفیز گناد و روند اسپرماتوژنز به منظور ارزیابی عملکرد بیضه مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار به پنج گروه ده تایی در قالب گروههای تجربی و کنترل تقسیم شدند: سه گروه ۲/۵ mg/kg، ۵ mg/kg و ۱۰ mg/kg اکستازی و یک گروه حلال دریافت کردند و یک گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکردند. چون مقدار ماده مؤثر متیلن دی اکسی مت آمفتامین (MDMA) در آنها دقیقاً مشخص نبود در ابتدا قرص ها توزین و سپس توسط سرم فیزیولوژی به سه سطح غلظت تقسیم و توسط سرنگ انسولین و فیدر مخصوص طی ۲۸ روز به موش ها داده شدند، بعد از جمع آوری نمونه خون بافت بیضه نیز از بدن آنها خارج و پس از وزن کشی جهت تهیه بافت آماده شد. غلظت سرمی هورمون های LH, FSH و تستوسترون اندازه گیری و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی تغییرات بافت بیضه بین گروههای تجربی و کنترل مشاهده شد. نتایج بدست آمده با استفاده از تست های آماری T-test و ANOVA ارزیابی شدند و P< ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها: در مقادیر سرمی هورمون LH تغییر معنی داری در گروههای تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. در غلظت سرمی FSH اثرات دوگانه معنی داری در گروههای تجربی مشاهده شد به طوری که گروه دوز حداقل ، افزایش و گروه دوز حداکثر کاهش معنی داری نشان دادند که احتمالا ناشی از اثرات تحریکی سروتونین روی میزان رهاسازی FSH است. افزایش معنی داری در غلظت سرمی تستوسترون گروههای مختلف مشاهده شد (P≤۰/۰۵) که احتمالا ناشی از افزایش رهاسازی سروتونین پس از تیمار اکستازی است. نتایج حاصل از بررسی وزن بافت بیضه حاکی از آتروفیه شدن بافت بیضه در گروههای تجربی نسبت به گروه کنترل است که می تواند به علت تأثیر قرص روی دمای بدن و القاء هیپرترمی باشد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده از سنجش های هورمونی و مطالعات میکروسکوپی بدست آمده می توان نتیجه گرفت که مصرف طولانی مدت این قرصها اثرات مخربی بر محور هیپوفیز-گناد اعمال می کند. **(مجله طبیب شرق، دوره ۱۰، شماره ۳، پائیز ۱۳۸۷، ص ۲۰۷ تا ۲۱۸)**

کلیدواژه ها: اکستازی، اسپرماتوژنز، FSH،LH، تستوسترون، سروتونین

مقدمه

اقشار زیادی از جامعه دانسته یا ندانسته به مصرف مواد روانگردان روی می آورند که متاسفانه جوانان بخش اعظمی از این جمعیت را شامل می شوند. اما باید در نظر گرفت که این مواد اثرات زیان بار فراوانی دارند و می توانند خطرات زیادی برای افراد ایجاد کنند. مخدرها از جمله این مواد هستند که از گذشته استفاده فراوانی داشته اند و می توانند اثرات سوء زیادی

آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، گروه فیزیولوژی Email:Blue_sun1359@yahoo.com

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

بر بدن ایجاد کنند. البته اخیراً داروهایی به نام داروهای روان گردان تولید شده اند که جایگاه اصلی فعالیت آنها تخریب نرونهای سروتونینرژیک سیستم عصبی مرکزی است که بسیاری از این داروها مشتقات آمفتامینی هستند و جزء داروهای محرک محسوب می شوند. یکی ازاین مواد MDMA (3,4Methylene Dioxy Meth Amphethamine) است که با نام تجاری Ecstasy (اکستازی) شناخته می شود. اثرات مخربی که این مواد روی سیستم عصبی می گذارند منجر به این شده که این مواد را به عنوان نروتوکسیک (neurotoxin) طبقه بندی کنند.

داروهای روان گردان نه تنها روی سیستم اعصاب بلکه روی اکثر اندامهای بدن از جمله قلب، کلیه ها، کبد، و بقیه اعضاء بدن اثرات سوء دارند. سیستم اندوکرین نیز از اثرات مخرب این دارو در امان نیست به طوری که دارو روی محور هیپوفیز- هیپوتالاموس- تیروئید اثرات تحریکی دارد و همین عامل باعث افزایش دمای پایه بدن می شود.[۱] روی محور هیپوفیز- هیپوتالاموس- آدرنال هم اثرات تحریکی داشته و باعث افزایش ترشح ACTH و کورتیزول می شوند.[۲] با توجه به نتایج پژوهشهای گذشته، هدف از انجام این تحقیق بررسی تاثیرات احتمالی مصرف قرصهای اکستازی روی محور هورمونی هیپوفیز- گناد و نیز روند اسپرماتوژنز و تغییرات بافتی در بیضه ها و مشخص کردن اثرات احتمالی وابسته به دوز آن است. تحقیقات انجام شده در این زمینه بیشتر بر روی رفتارهای جنسی متمرکز است و کمتر به تاثیر این دارو روی میزان هورمونهای جنسی پرداخته شده است. در پژوهش حاضر اثرات مهاری یا تحریکی اکستازی و مکانیسم احتمالی آن و همچنین تغییرات هورمون های جنسی روی رتهای نر بررسی شد به عبارت دیگر تاثیر اکستازی بر باروری در موش های نر هدف اصلی این آزمایش بود. Nash JF و همکاران در سال ۱۹۸۸ به این نتیجه رسیدند که اکستازی باعث تخریب نرونهای سروتونینرژیک سیستم عصبی مرکزی می شود، روی سیستمهای اندوکرین اثر دارد و تغییرات دمایی ایجاد می کند.[۳] در دوزهای مصرفی mg/kg ۲۰-۳ باعث افزایش غلظت سرمی کورتیکواسترون شده و در دوزهای mg/kg ۲۰-۱ غلظت پرولاکتین افزایش می یابد.[۴]

Wayne و همکاران در سال ۱۹۹۱ با تیمار سیستمیک اکستازی در موش های نر به این نتیجه رسیدند که زمان انزال و فواصل زمانی بعد از انزال در آنها نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا می کند.[۵] Greer در سال ۱۹۸۳ که گزارش کرده بود که مصرف خوراکی اکستازی منجر به عدم ایجاد اورگاسم (Anorgasmia) می شود اما یک زن و شوهر در این مطالعه افزایش میل جنسی و لذت جنسی را نشان دادند و در آنها اوج لذت به تاخیر افتاد.[۶]

جذب گوارشی اکستازی پائین است و دو ساعت بعد از بلعیدن به حد اکثر غلظت خود در خون می رسد.[۷] دوزهای مصرفی اکستازی mg/kg۵۰، mg/kg ۷۵ و mg/kg ۱۲۵ در داوطلبین سالم آن را به حداکثر غلظت در خون یعنی ng/ml ۱۰۶و ng/ml ۱۳۱ و ng/ml ۲۳۶می رساند. به دلیل اتصال بافتی زیاد غلظت دارو در خون کم است. متابولیسم دارو کبدی است که توسط آنزیم CYP2D6 (ایزوفرمی از سیتوکروم P450) و به آهستگی انجام می شود.[۸،۹]

روش کار

حیوانات مورد استفاده در این پژوهش ۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد وبستار با وزن تقریبی ۱۰ ±۲۰۰ گرم و سن حدود ۴ـ ۳ ماه بودند که از بخش پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهران تهیه شدند و به کازرون منتقل شدند .محلول اکستازی در سرم فیزیولوژی در سه غلظت متفاوت به سه گروه آزمایش روزی یک بار توسط سرنگ انسولین و فیدر مخصوصی خورانده می شد. این پژوهش در تاریخ بیست و نهم شهریور ماه ۱۳۸۳ آغاز شد و بیست و هشت روز بعد یعنی بیست و ششم مهر ماه به پایان رسید در روز بیست و نهم خون گیری انجام شد و بافت بیضه جهت تهیه مقاطع بافتی جدا شد.

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

قفس ها در اتاقی با درجه حرارت شبانه روزی ۲ ± ۲۶ درجه سانتی گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی (از ۸ صبح تا ۸ شب ۱۲ ساعت روشنایی و ۸ شب تا ۸ صبح ۱۲ ساعت تاریکی) قرار داشتند. ابتدا دارو توسط سرم فیزیولوژی رقیق و سپس توسط سرنگ کشیده می شد بعد توسط فیدر مخصوص به موشها خورانده می شد.

موشهای صحرایی در ۵ گروه ده تایی به شرح زیر طبقه بندی شد:

۱) گروه کنترل: که روزانه از آب و غذای استاندارد آزمایشگاهی در طی دوره آزمایش استفاده کرده و هیچ گونه حلال یا دارویی را دریافت نمی کردند.

۲) گروه شاهد دارو: دریافت کننده روزانه یک بار ۰/۲ سی سی سرم فیزیولوژی (حلال دارو) به صورت خوراکی.

۳) گروه تجربی حداقل: یک بار در روز مقدار ۰/۲ سی سی محلول حاوی ۰/۵ میلی گرم دارو را از طریق خوراکی دریافت می کردند.

۴) گروه تجربی متوسط دارو: یک بار در روز مقدار ۰/۲ سی سی محلول حاوی ۱ میلی گرم دارو از طریق خواراکی دریافت می کردند.

۵) گروه تجربی حداکثر دارو: یک بار در روز مقدار ۰/۲ سی سی محلول ۲ میلی گرم دارو از طریق خوراکی دریافت می کردند.

بعد از پایان دوره ۲۸ روزه دریافت دارو موش ها در روز ۲۹، توسط مهارکننده و ترازوی مخصوص توزین شدند بعد با پنبه آغشته به اتر که در داخل جار مخصوص بیهوشی قرارداده شده بود بیهوش گردیدند. ازحیوان بی هوش شده خونگیری به عمل آمد و نمونه های بافتی تهیه شد. سپس خون خارج شده به داخل سانتریفوژمنتقل شد. سپس لوله ها از سانتریفوژ خارج شده و سرم روی سطح بخش لخته شده با دقت توسط پیپت پاستور جدا و به لوله های آزمایش دیگری منتقل شد و با استفاده از روش رادیو ایمیونواسی (RIA) و کیت های هورمونیLH وFSH ساخت شرکت سهامی کاوشیارایران وکیت اسپکتریا (Spectria) مخصوص هورمون تستوسترون ساخت کشور فنلاند میزان این هورمون ها مورد سنجش هورمونی قرار گرفتند. بافت های بیضه نیز خارج و پس از شستشو و خشک کردن توزین و در محلول فیکساتور ده درصد فورمالین قرار داده شدند و پس از تهیه مقاطع بافتی از آن جهت انجام مطالعات میکروسکوپی آماده شدند.

در نهایت نتایج حاصل از سنجش هورمونی ، اوزان موشهای صحرایی ، اوزان بافت بیضه و تعداد سلول های مختلف آنها نیز در گروههای مختلف به ترتیب کنترل، شاهد و سه گروه تجربی (حداقل، متوسط و حداکثر) شمارش شد. برای بررسی سلولهای مختلف بافت بیضه حدود ۱۰۰ لام یعنی ۱۰ لام برای هر گروه و روی هر لام به تعداد سه مقطع از اول، وسط و آخر بافت تهیه شده بود. به صورت تصادفی سلول ها در زیر میکروسکوپ شناسایی شده و ۱۰ داده در هر گروه مشخص شد که از مقاطع بافتی بدست آمده بود، سپس نتایج حاصل با استفاده از برنامه آماری SPSS و تست های آماری T-test , Anova مورد بررسی قرار گرفتند و P≤۰/۰۵ معنی دار شناخته شد. نمودارهای مربوط به آن ها نیز در محیط Excel رسم شد. T-test برای سنجش تغییرات صورت گرفته بین دو داده نسبت به میزان قابل قبول یعنی ۰/۰۵ مورد استفاده قرار گرفت و از تست Anova برای سنجش همه گروه ها با هم نسبت به همان میزان قابل قبول استفاده شد.

یافته ها

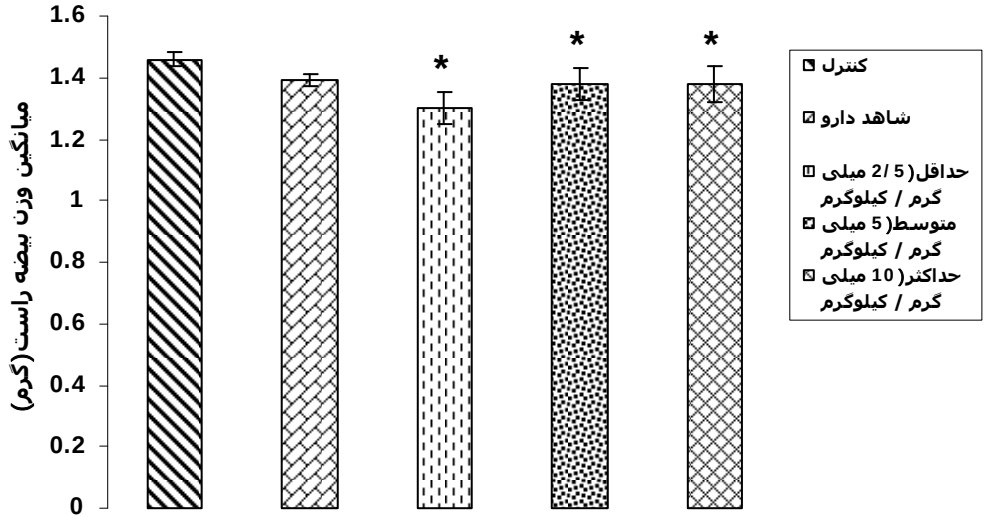
در همه گروهها وزن موشهای صحرایی بعد از پایان دوره نسبت به قبل ازآزمایش افزایش نشان دادندکه البته این افزایش از نظر آماری معنی دار نمی باشد. (P>۰/۰۵)

تغییرات وزن بیضه های چپ و راست در گروههای مختلف در نمودارهای (۲و۱) نشان داده شده است. میانگین وزن بیضه چپ در گروه دریافت کننده دوز حداقل محلول اکستازی۱/۳±۰/۰۵ گرم، ، در گروه دوز متوسط محلول ۱/۳۷±۰/۰۶و دوز حداکثر محلول ۱/۳۴±۰/۰۵ می باشد که نسبت به گروه کنترل (۱/۴۵±۰/۰۲)کاهش معنی داری داشته است.(p≤۰/۰۵) میانگین

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروههای مختلف تجربی هیچ اختلاف معنی داری نسبت به گروههای کنترل و شاهد دارو نشان نداده است. میزان غلظت پلاسمایی هورمون FSH در گروه دریافت کننده دوز حداقل۰/۰۳±۰/۲۳و در گروه دوز حداکثر۰/۰۲±۰/۱۷ در مقابل۰/۰۳±۰/۲۲ در گروه کنترل بوده است که در هر دو مورد کاهش سطح هورمون از نظر آماری معنی دار می باشد.(p≤۰/۰۵) (نمودار ۳) افزایش غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده دوز حداقل۰/۳۳±۲/۱۷ نانوگرم بر میلی لیتر ، در گروه دریافت کننده دوز متوسط ۰/۸۵±۲/۹۷ng/ml و در گروه دریافت کننده دوز حداکثر ۰/۹۵±۳/۰۱ng/ml بود که نسبت به غلظت ۰/۲۵±۱/۰۹ ng/ml هورمون در گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان می دهند.(P≤۰/۰۵) (نمودار ۴).

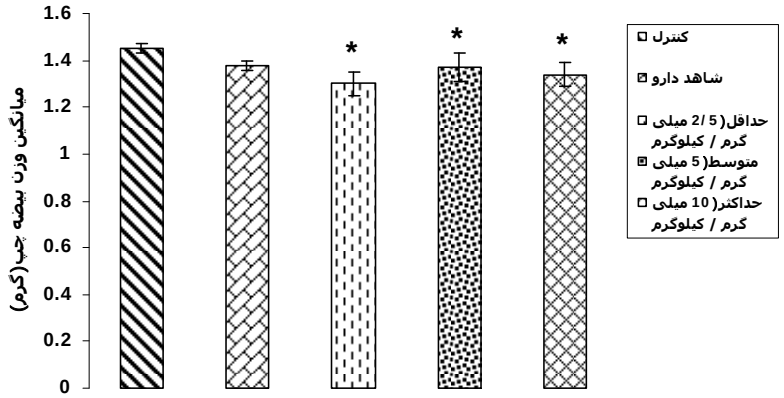
بررسی فتومیکروگراف تهیه شده از مقطع عرضی لوله های اسپرم ساز در گروه شاهد، کنترل و مقایسه آنها در تصویر۱ و ۲ نشان میدهد، که تغییرات بافتی در سلول های اسپرماتوگونی، اسپرماسیت اولیه و دیگر سلول ها و اختلافی از نظر اندازه، تعداد، ویژگی های سیتوپلاسم، هسته و میزان رنگ پذیری آنها مشاهده نمی شود.در حالی که با توجه به تصاویر۳،۴،۵ و۶ تغییرات زیادی در گروه های مختلف از نظر تعداد سلول های مختلف دودمانی، آرایش سلول های مختلف، فضاهای ایجاد شده در داخل لوله های اسپرم ساز در گروههای دوز حداقل، متوسط و حداکثر دارو نسبت به گروه کنترل مشاهده می شود که البته تغییرات در گروه دریافت کننده دوز حداکثر به بیشترین مقدار خود رسیده است.



نمودار ۱: مقایسه میانگین وزن بیضه راست در گروههای مختلف

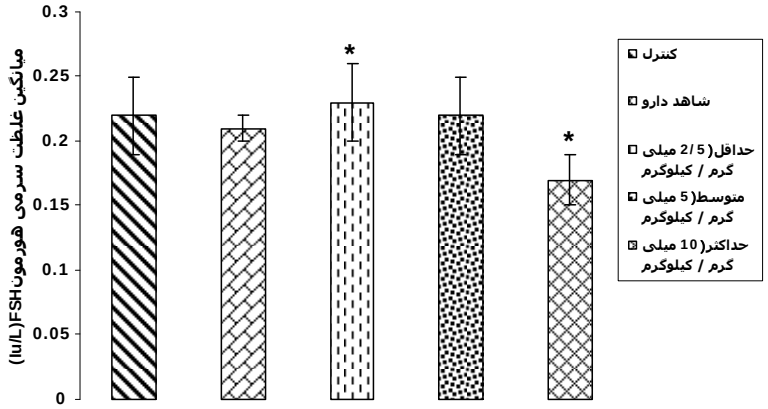
(*) نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل و شاهد دارو است.(p ≤ ۰/۰۵)

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019



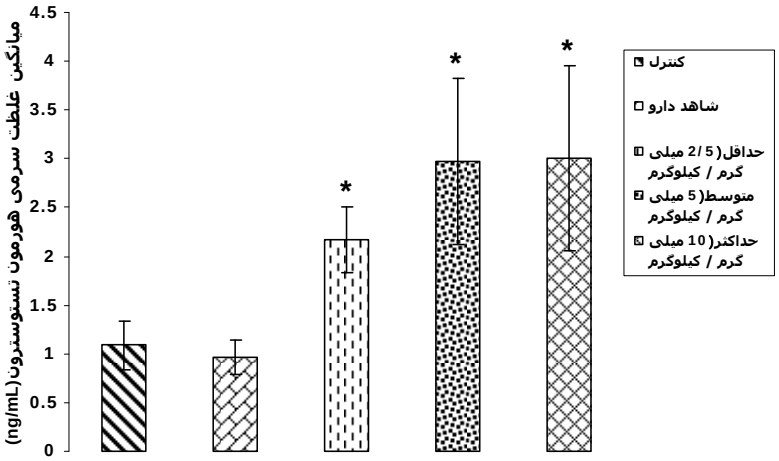
نمودار ۲: مقایسه میانگین وزن بیضه چپ در گروههای مختلف

(*) نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل و شاهد دارو است.(P ≤۰/۰۵)



نمودار۳: مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون محرک فولیکولی (FSH) در گروههای مختلف

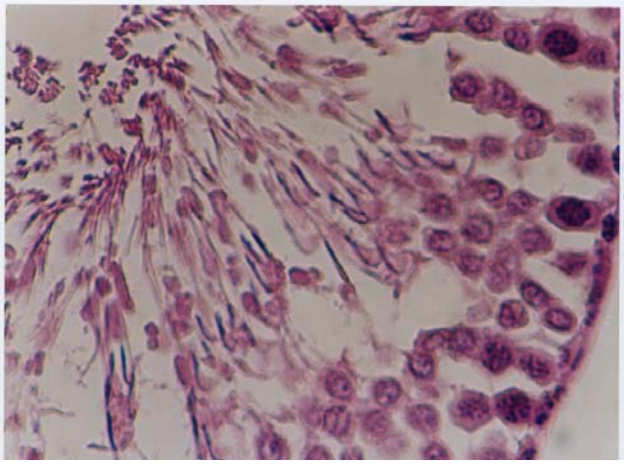
(*)نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل و شاهد دارو است.(P ≤۰/۰۵)



نمودار۴: مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروههای مختلف

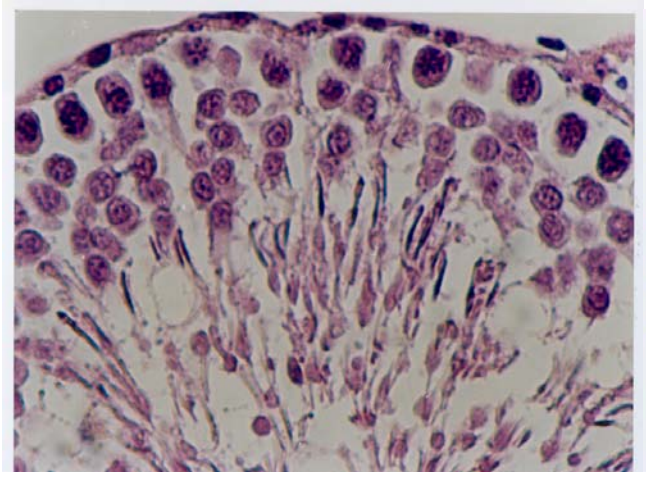
(*) نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل و شاهد دارو است.(P ≤۰/۰۵)

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019



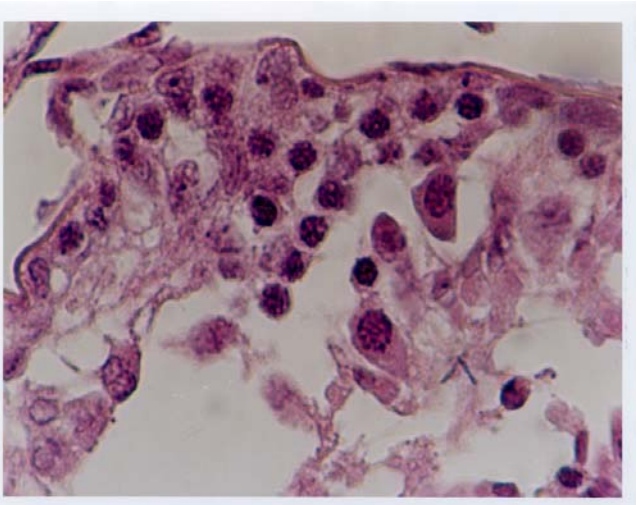
تصویر ۱: فتو میکروگراف لوله های اسپرم ساز در گروه کنترل ۴۰۰×

رنگ آمیزی به روش H&E



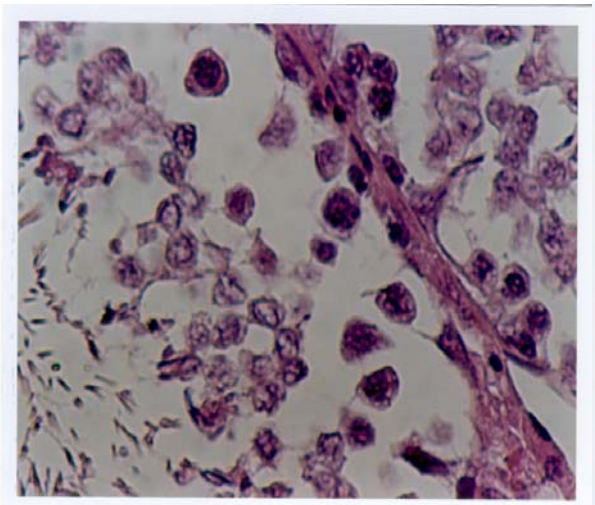
تصویر۲: فتومیکروگراف لوله اسپرم ساز در گروه شاهد۴۰۰ ×

رنگ آمیزی به روش H&E



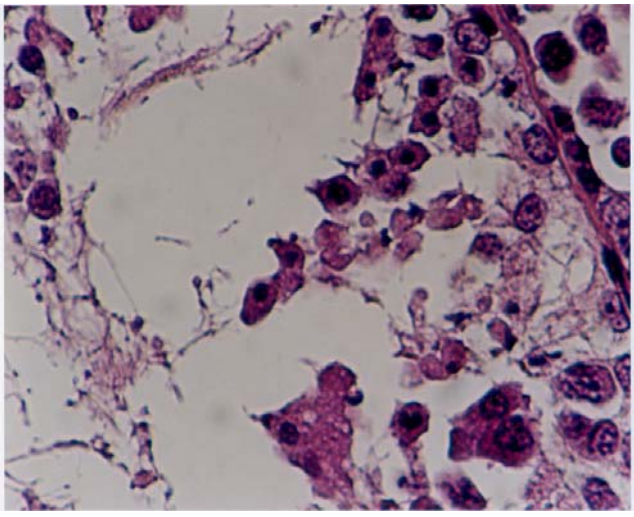
تصویر ۳: فتومیکروگراف لوله اسپرم ساز در گروه دوز حداقل دارو۴۰۰ ×

رنگ آمیزی به روش H&E



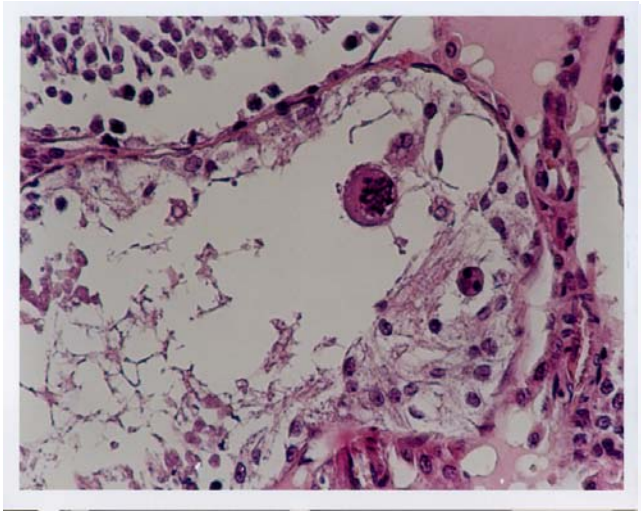
تصویر ۴: فتومیکروگراف لوله اسپرم ساز در گروه دوز متوسط دارو۴۰۰ ×

رنگ آمیزی به روش H&E



تصویر ۵: فتومیکروگراف لوله اسپرم ساز در گروه دوز حداکثردارو ۴۰۰×

رنگ آمیزی به روش H&E



تصویر ۶: فتومیکروگراف لوله اسپرم ساز در گروه دوز حداکثر دارو

رنگ آمیزی به روش H&E

به تغییرات بافتی ایجاد شده در داخل لوله اسپرم ساز توجه کنید.

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

بحث

در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری در وزن موش های گروههای شاهد، مورد و کنترل، قبل و بعد از تیمار اکستازی مشاهده نشد که این بر خلاف پیش فرض اولیه ما بود چراکه مشتقات آمفتامین از جمله اکستازی به عنوان داروی ضد اشتها به ثبت رسیده اند. [۱۰] اما این نتیجه با یافته های سایر مطالعات نیز همخوانی دارد چرا که نشان داده شده است که علیرغم کاهش وزن گروههای تجربی در هفته اول مطالعه، در هفته دوم مصرف غذا افزایش داشته است. [۱۱]

درمطالعه ای دیگراز d آمفتامین به عنوان کاهنده اشتها استفاده شده ومشاهده گردیدکه آمفتامین ها فقط درمدت محدودی اشتها را کاهش می دهند و به دنبال طولانی تر شدن دوره مقاومت ایجاد می شود. [۱۲] درمطالعه دیگراز MDMA (اکستازی) در یک دوره طولانی مدت استفاده شده که سازش نرونی رابه دنبال داشت. [۱۳] درمطالعه ای دیگرنشان داده شد که در طول استرس مزمن(مثلاً ناشی از خوراندن دارو)ممکن است میزان ترشح لپتین کاهش پیداکند [۱۴] هورمون لپتین عاملی است که منجر به کاهش اشتها و افزایش برون ده انرژی می شود، که کاهش حجم چربی را به دنبال دارد. کاهش میزان هورمون لپتین به افزایش وزن منتهی می شود.

با مصرف خوراکی داروی اکستازی با مقادیر حداقل، متوسط و حداکثر غلظت دارو کاهش معنی داری در وزن بیضه ها مشاهده نشد.($P\leq ۰/۰۵$) که این نتایج با مطالعات قبلی مطابقت دارد که در آنها تیمار موش های صحرایی در یک دوره طولانی مدت منجر به آتروفیه شدن بیضه های چپ و راست می شود.[۱۱]

یکی از دلایل احتمالی آتروفیه شدن بیضه ها عواملی است که در اسپرماتوژنز اختلال ایجاد می کند. کاهش تعداد سلولهای جنسی کاهش وزن بیضه ها را هم به دنبال خواهد داشت. یکی از این عوامل مؤثر بر اسپرماتوژنز وجود رادیکالهای آزاد است. در مطالعات قبلی وجود این رادیکالها در کبد بعداز استفاده از اکستازی به اثبات رسیده است [۱۵] Cadet و همکارانش [۱۶] و همچنین Hirta و همکارانش [۱۷] پیشنهاد کردند که رادیکالهای سوپر اکسید مسئول ایجاد سمیت ناشی از اکستازی و مت آمفتامین در اعصاب و سایر بافتها است. درمطالعه دیگر مت آمفتامین منجر به القاء مرگ برنا مه ریزی شده[1] در لوله های اسپرم ساز شده است.[۱۸]

مطالعات نشان داده اند که بعد از تزریق تری یدوتیرونین (T_3) یا افزایش ترشح هورمون های تیروئیدی کاهش قابل ملاحظه ای در اندازه بیضه مشاهده می شود. [۱۹] مطالعات نشان می دهند که تیمار با اکستازی منجر به افزایش قابل ملاحظه ای در میزان هورمونهای تیروییدی می شوند [۱] و این افزایش احتمالاً روی بافت بیضه نیز اثر گذاشته و منجر به آتروفیه شدن بیضه می شود. افزایش دمای بدن ناشی از مصرف اکستازی شایع ترین و خطرناک ترین عارضه آن است و تحقیقات نشان داده اند که فعالیت شدید فیزیکی و گرمای محیط به این افزایش دما کمک می کند [۲۰]. تحقیقات نشان می دهند که هورمونهای تیروئیدی نیز در افزایش دمای بدن به دنبال مصرف اکستازی نقش دارد.[۳] در مطالعات دیگری دیده شد که افزایش دمای بدن در حد متوسط مرگ برنامه ریزی شده را در روند اسپرماتوژنز دو گونه موش های صحرایی و موشها القاء می کند.[۱۸]

با توجه به نتایج بدست آمده و مقایسه میانگین غلظت LH بین گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل تیمار اختلاف معنی داری مشاهده نشد. احتمالا تیمار خوراکی سرم فیزیولوژی به عنوان حلال اکستازی به تنهایی روی غلظت سرمی LH اثر ندارد. مطالعات نشان می دهند که تیمار رتها با MDMA باعث افزایش غلظت پرولاکتین می شود. [۳] و افزایش پرولاکتین باعث می شود تا تعداد گیرنده های LH افزایش پیدا کنند. [۲۲] اکستازی یکی از موادی است که به شدت منجر به افزایش آزاد سازی سروتونین می شود [۲۳]. اما سروتونین در جنس نر در میزان LH تغییری ایجاد نمی کند [۲۴].

1-Apoptosis

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

اکستازی میل ترکیبی بالایی را به گیرنده های H_1 هیستامین نشان می دهند.[۲۵] و از جهت دیگر هیستامین پاسخ LH را به ترشح LHRH (GnRH) افزایش می دهد اما روی سطح پایه LH اثری ندارد و در واقع منجر به افزایش حساسیت گیرنده های LH به ترشح GnRH می شود.[۲۶]

گروه کنترل و شاهد دارو اختلاف معنی داری را در میزان FSH سرم نشان نمی دهند بنابراین احتمالاً سرم فیزیولوژی به عنوان حلال دارو بر مقدار سرمی هورمون FSH تاثیری ندارد. با مقایسه گروههای تجربی نسبت به گروه های کنترل و شاهد مشاهده می کنیم که گروه حداقل دوز افزایش معنی داری را نسبت به کنترل در میزان FSH نشان داد حال آنکه در گروه دوز متوسط اختلافی دیده نشد اما گروه حداکثر دارو کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان دادند. ($P\leq ۰/۰۵$) که این نتایج با یافته های سایر محققین مطابقت دارد. بر اساس مطالعات انجام شده بر روی مت آمفتامین مشخص شده که اثرات دو جانبه ای دارد یعنی مقادیر پائین منجر به افزایش قابل توجه سطح سرمی FSH و مقادیر بالا منجر به کاهش قابل توجهی می شود.[۲۷]

در مطالعات مشخص شده که اکستازی منجر به افزایش رها سازی سروتونین از پایانه های عصبی می شود.[۲۸] از جهت دیگر استفاده از داروهای رها کننده سروتونین منجر به افزایش رها سازی پرولاکتین در آنها می شود و افزایش پرولاکتین کاهش گنادوتروفها (FSH) را به دنبال خواهد داشت.[۲۹]

همچنین افزایش FSH بیان گلیکوپروتئین هایی چون اینهیبین (Inhibin) را افزایش می دهد که به دنبال بیان آن میزان FSH کاهش پیدا می کند.[۳۰] احتمالاً در گروه حداکثر دوز کاهش میزان FSH به علت فعال شدن این مکانیسم است . با توجه به یافته های این مطالعه افزایش معنی داری در میزان هورمون تستوسترون گروههای تجربی نسبت به گروههای کنترل مشاهده شد که وابسته به غلظت بود و با افزایش دوز دارو میزان تستوسترون نیز افزایش بیشتری پیدا کرد. اکستازی منجر به افزایش رها سازی سروتونین از پایانه های عصبی می شود [۲۸] و استفاده از آگونیست گیرنده A_1 سروتونین منجر به افزایش غلظت تستوسترون می شود. [۳۱] مطالعات نشان داده اند که تیمار موش های صحرایی با MDMA باعث افزایش غلظت پرولاکتین می شود [۳] افزایش پرولاکتین منجر به افزایش تستوسترون می شود.[۳۲]

مطالعات نشان می دهند که مت آمفتامین در موشهای صحرایی ابتدا غلظت تستوسترون را کاهش و سپس افزایش می دهد.[۳۳] CART[1] یکی از پپتیدهایی است که در سراسر مغز و در غلظتهای متفاوت در هیپوتالاموس موجود می باشد [۳۳] میزان CART بعد از تیمار کوکائین یا آمفتامین افزایش می یابد [۳۴] مشخص شده که این پپتید یکی از عواملی است که منجر به رها سازی GnRH می شود و در فعالیتهای تشویقی ، تغذیه ای ، استرس و کنترل اندوکرینی دخالت دارند.[۳۵،۳۶]

با توجه به نتایج بدست آمده از سنجش های هورمونی و مطالعات میکروسکوپی می توان نتیجه گرفت که مصرف طولانی مدت این قرصها اثرات مخربی بر محور هیپوفیز-گناد اعمال می کند که هم از طریق تداخلات عملکردی بر هورمونها است و هم اثرات مستقیمی بر اندام های تناسلی جنس نر دارد که در نهایت به عقیمی منجر می شود.

سپاسگزاری

با تشکر فراوان از همه پرسنل و دست اندرکاران دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون که در انجام این تحقیق مرا یاری کردند و همچنین از اساتید گرامی چون دکتر سعید خاتم ساز ، دکتر مختار مختاری و دکتر مهرداد شریعتی که به من یاری رساندند تشکرمی کنم.

1-*Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

References

1. Sprague JE, Banks ML, Cook VJ, et al. Hypothalamic- pituitary- Thyroid axis and sympathetic nervous system involvement in the hyperthermia induced by 3, 4 - methylenedioximethamphetamine (MDMA, ecstasy). American Society for pharmacology and experimental therapeutics 2003; 1-28.
2. Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A, et al. Hypothalamic- pituitary- adrenal axis responses to stress in subjects with 3, 4-methylenedioximethamphetamine ('ecstasy') use history: Correlation with dopamine receptor sensitivity Psychiatry research 2003; 120:115-124.
3. Nash JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4 methylene dioxy methamphetamine. The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics 1988; 245:873-879
4. Tuomisto R, Mannisto JP. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. Pharmacol 1985;37:251-332.
5. Wayne A, Dornan D, Jonathan L, et al. The effects of repeated administration MDMA on the expression of sexual behavior in the male rat. Pharmacology Biochemistry & Behavior 1991; 39:813-816.
6. Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting; Psychoactive Drugs 1986; 18:319-327.
7. Mas M, Farre M, Roset PN, et al .Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphethamine in humans. Pharmacol Exp Ther 1999; 290:136-145.
8. Wu D, Otton SV, Inaba T, et al .Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6 . Biochem Pharmacol 1997; 53:1605-1612.
9. Shahbazi P, Maleknia N. Translation Harper of Biochemistry, Teimoorzade publications-Tabib publications 2003; 26:643-653.
10. Climko RP, Roehrich H, Sweeney DR, et al. Ecstasy [sic]: A review of MDMA and MDA. Int PsychiatryMed1987; 16:359-372.
11. Frith CH., Chang LW, Lattin DL, et al. Toxicology of methylenedioximethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. .Fundamental and applied toxicology 1987; 9: 110-119
12. Shaw WN. Long – lasting treatment of obese Zucker rats with LY255582 and other appetite suppressant. Pharmacol Biochem Behav 1993; 46(3): 653-659.
13. Achat C, Anderson KL, Ittzhak Y, et al. Methylphenidate and MDMA adolescent exposure in mice: long-lasting consequences on cocaine-induced reward and psychomotor stimulation in adulthood. Neuropharmacology 2003; 45(1):106-115.
14. Mark L, Heiman R, Rexford S, et al. Leptin Inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. Endocrinology 1997; 138:139.
15. Cobreros BG, Cenrrruzabeitia SL. Ecstasy - induced toxicity in rat live. Liver 2000;20:8-15.

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

16. Cadet JL, Sheng P, Rothman R, et al: Attenuation of methamphetamine – induced neurotoxicity in copper /zinc supero- xide dismustase transgenic mice . J Neurochem 1994; 62:380-383.
17. Hirta H, Ladenheim B, Rothman R, et al: Methamphetamine - induced serotonin neurotoxicity is mediated by superoxide radicals. Brain Res 1995; 677: 345-347.
18. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T, et al. Methamphetamine induces apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 178 (3):155-160.
19. Van Haaster LH, de Jong FH, Docter R, et al. High neonatal triiodothyronin levels reduce the period of sertoli cell proliferation and accelerate tubular lumen formation in the rat testis, and increase serum inhibin levels. Endocrinology 1993; 133: 755-760.
20. Malberg JE, Seiden AS. Small changes in ambient tempreture cause large changes in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) - induced serotonin neurotoxicity and core body tempreture in the rat . J Neurosci 1998; 18:5086-5094.
21. Lue YH, Sinha Hikim, Wang C, et al. Testicular exposure enhances the suppression of spermatogenesis by testosterone in rats: the "two hit" approach to male contraceptive development . Endocrinology 2000; 141: 1414-1424.
22. McNeilly AS, Sharpe RM, Davidson DW, et al. Inhibition of gonadotrophin secretion by induced hyperprolactinemia in the male rat. Endocrinal 1978; 79:59-68.
23. Schmidt CJ, Levin JA, Lovenberg W. In vitro and in vivo neuro chemical effects of methylenedioxymethamphetamine on stratial monoaminergic systems in the rat brainBiochem Pharmacol 1987; 36:747-755.
24. Justo SN, Rossano GL, Szwarcfarb B, et al. Effect of serotonergic system on FSH secretion in male and female rats: evidence for stimulatory and inhibitory actions. Neuroendocrinology 1989; 50(4):382-386.
25. Fischer HS, Zering G, Schats DS, et al. MDMA ('ecstasy') enhances basal acethylcholine release in brain slices of the rat striatum. Eur Neurosci 2000; 12:1385-1390.
26. Knigge U, Wollesen F, Dejgaard A, et al. Modulation of basal and LRH – stimulated gonad-otrophin secretion by hista mine in normal men. Neuroendocrinology 1984;38: 93-96
27. Scearce-Levie K, Viswansthan SS, Hen R. Locomotor response to MDMA in attenuated in khnockout mice lacking the 5-HT1B receptor . Phsycho- pharmacology 1999; 141:154-161.
28. Rudnick G, Wall SC: The molecular mechanism of “ecstasy” [3,4methylenedioxy methamphjetamine (MDMA)]: Serotonin transporters are targets for MDMA- induced serotonin release. Proc Natl Acad Sci 2000; 89:1817-1821.
29. Sharpe, RM, McNeilly AS. The effect of induced hyperprolac tinemia on leydig cell function and LH- induced loss of LH-receptors in the rat testis. Mol Cell. Endocrinol 1979; 16:19-27.
30. Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. Biol Reprod 1989; 40: 33-47.

31. Kaneda Y, Fujii A. Effects of tandospirone, a serotonin – 1A agonist , on the hupothalamo - pituitary – gonadal axis of male patients . Neuroendocrinology Letters 2005; 243-247.
32. Waeber C, Reymond O, Reymond M. Effects of hyper – and hypoprolactinemia on gonadotropin secretion, rat testicular luteinizing hormone/human chronic gonadotropin receptors and testosterone production by isolated leydig cells. Biology of reproduction 1983;11:,167-177.
33. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T. Effect of methamphetamine on male mice fertility. Obstent Gyneacol Res 1999; 25(5):353-358.
34. Hurd YL, Fagergren P. Human cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) mRNA is highly expressed in limbic and sensory – related brain region. J Comp Neurol 2000;425:583-598.
35. Douglass J, McKinzie AA, Couceyro P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. J Neuro Sci 1995;15:2471-2481.
36. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A ,et al. Cocaine and amphetamine-regulated-transcript peptide mediation of leptin stimulatory effect on the rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator in vitro. J Neuroendocrinol 2000;12(5):383-385.

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

The Effects of Ecstasy on Pituitary-Gonadal Axis and Spermatogenesis in Mature Male Rats

Hesami Z, MSc*; Khatamsaz S, PhD*; Mokhtari M, PhD*

Received: 15/Jun/2008
Accepted: 20/Nov/2008

Downloaded from zjrms.ir at 16:43 +0430 on Monday May 27th 2019

Background: *Psychedelic drugs such as ecstasy which are usually taken by youth have diverse effects on body tissues and neurotransmitters like serotonin. In this study, we have examined the effects of these drugs on the pituitary-gonadal axis in rats to assess the process of spermatogenesis in testis.*

Materials and Methods: *Fifty mature rats of Wistar race were divided into 5 groups of ten as experimental and control groups. Since the amount of effective substance methylenedioxymethamphethamine (MDMA) was not clear in each pill, first the pills were weighed and solved in normal saline to prepare a standard solution. All rats were injected at 3 dosage (2.5, 5 and 10 mg/kg) using insulin syringe and special feeder for 28 days. Then the blood samples were taken to measure FSH, LH and testosterone concentrations. The testis tissue was removed and after sectioning and staining, was examined for any changes. The achieved results were analyzed in SPSS software using T- test and ANOVA.*

Results: *The serum levels of LH did not change significantly in experimental group compared to control group. A significant double impact was seen in the serum concentration of FSH in the experimental groups. A meaningful increase was seen in different groups in serum concentration of testosterone which was probably due to increase in the release of serotonin after exposure to ecstasy. The testis examination showed that its tissue has been atrophied compared to control group which may be due to the hyperthermic effect of the drug that may directly affect spermatogenesis.*

Conclusion: *According to the hormonal examinations and microscopic studies, we concluded that long lasting use of ecstasy causes destructive effects on the pituitary-gonadal axis and also causes testicular atrophy.*

KEY WORDS: *Ecstasy, Spermatogenesis, LH, FSH, Testosterone, Serotonin*

*** Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Kazeroon Azad University, Kazeroon Iran.**