





**دانشگاه آزاد اسلامی**  
**واحد پزشکی تهران**

**پایان نامه :**

**جهت دریافت دکترای پزشکی**

**موضوع :**

**بررسی اثر مصرف طولانی مدت اکستازی خالص بر روی تغییرات**

**هیستومورفولوژیک کبد موش صحرایی ویستار**

**استاد راهنما:**

**سرکار خانم دکتر شبنم موثقی**

**استاد مشاور ۱ :**

**سرکار خانم دکتر زهرا نادیا شریفی**

**نگارش:**

**سیده سپیده حسینی**

**شماره پایان نامه : ۴۶۵۴**

**تابستان ۱۳۹۰**



**Islamic Azad University**

**Tehran Medical Branch**

Thesis:

**For Doctorate of Medicine**

Subject:

**The effect of long-use of pure Ecstasy on histomorphological  
changes of liver in wistar rat**

Supervisor:

**Dr. Shabnam Movassaghi**

Advisor:

**Dr.Zahra Nadia sharifi**

Written by:

**Seyede Sepide Hosseini**

**Summer 2011**

**No.4654**

تقدیم

به شگفت‌انگیزی پدرم،

به فداکاری مادرم،

به مهربانی خواهرم،

و به دوست‌همیشگی ام رضوانه

تقدیم به استاد بسیار گرانقدرم،

سرکار خانم دکتر موثقی

به خاطر تمام آنچه در محضر ایشان آموختم.

و با سپاس از زحمات بی دریغ استاد گرامی ام،

سرکار خانم دکتر زهرا نادیا شریفی

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
۲	فصل اول: کلیات تحقیق
۲۱	فصل دوم: مروری بر ادبیات و پیشینه تحقیق
۲۷	فصل سوم: روش اجرای تحقیق
۳۹	فصل چهارم: یافته ها
۴۴	فصل پنجم: نتیجه گیری و پیشنهادات
۴۹	فهرست منابع
۵۶	چکیده انگلیسی

## چکیده

نگارش : سیده سپیده حسینی

استاد راهنما : خانم دکتر شبنم موثقی

کد پایان نامه : ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۸۲۰۳۷

شماره پایان نامه : ۴۶۵۴

### عنوان : بررسی اثر مصرف طولانی مدت اکستازی خالص بر روی موش صحرایی ویستار

مقدمه : اکستازی یا MDMA (methylenedioxyamphetamine) یک داروی سایکواکتیو، توهم زا و جزو خانواده آمفتامین هاست و یکی از متداولترین داروهای مخدر در سراسر جهان بشمار میرود. مصرف بیش از حد اکستازی منجر به بیقراری، اضطراب، توهم، مشکلات قلبی-عروقی و مسمومیت کبدی (در برخی مصرف کنندگان) می گردد. البته موادی که تحت عنوان اکستازی در بازار فروخته می شوند درجه خلوص نامعلومی دارند لذا با توجه به اینکه تا کنون بررسی دقیقی از لحاظ مصرف این ماده بصورت خالص بر روی کبد انجام نگرفته، در این تحقیق ما به بررسی اثر این ماده بطور خالص بر روی ساختار هیستومورفولوژیک هیپاتوسیت‌های کبدی پرداختیم.

روش مطالعه : این مطالعه تجربی بر روی سه گروه شاهد، حامل و آزمایشی موش صحرایی نر ویستار انجام شد (n=18). در گروه آزمایشی اکستازی به میزان ۷/۵ mg/kg بصورت سه دوز با فواصل ۲ ساعته بطریق داخل صفاقی تزریق شده و بعد از گذشت دو هفته حیوانات کشته و کبد آنها جهت بررسی‌های بافتی آماده سازی و رنگ آمیزی شدند (هماتوکسیلین-ئوزین) و هیپاتوسیت‌ها از لحاظ مورفولوژی به چهار درجه تقسیم شدند.

یافته ها : بررسی یافته ها نشان داد که هیپاتوسیت‌های دچار ضایعه متوسط و شدید در گروه آزمایشی بطور معنی داری (P<0.05) از گروه‌های شاهد و حامل بیشتر بود و بلعکس تعداد هیپاتوسیت‌های سالم در این گروه نسبت به دو گروه دیگر بطور معنی داری کاهش یافته بود و در کل تغییرات تخریبی نسج کبد در گروه آزمایشی مشاهده شد.

نتیجه گیری : بنظر میرسد استفاده طولانی مدت از اکستازی خالص منجر به تخریب هیپاتوسیت‌ها و بافت کبد می گردد.

کلمات کلیدی : اکستازی، هیپاتوسیت، کبد، موش صحرایی





## مقدمه و بیان اهمیت مسئله:

مواد اعتیادآور و سوءمصرف آن هزاران سال است که به شیوه های مختلف زندگی و سلامت انسان را تهدید کرده است. در عصر ما به دلیل تغییرات تکنولوژیک و اجتماعی گرایش به مواد شیمیایی روانگردان بیشتر شده است. اکستازی یکی از مشتقات آمفتامین است که ابتدا در آلمان به عنوان ضد اشتها و سپس تنظیم کننده خلق و خوی معرفی گردید ولی تا کنون هیچ گونه کاربردی برای آن به عنوان دارو مورد پذیرش مجامع علمی قرار نگرفته است. قرصهای اکستازی ترکیب MDMA یا 3 و 4 متیل دی آمفتامین هستند (۱).

این قرص ها دارای اثرات زودگذر مثبت مانند احساس تمایل برای ارتباط با دیگران و افزایش هوشیاری و درك موسیقی هستند. همچنین اثرات منفی و مخربی نظیر توهم بینائی، افزایش ضربان قلب و فشارخون، اختلال در خواب، عدم تمرکز، فراموشی، افزایش دمای بدن و حملات ناگهانی اضطراب دارند. میزان بروز مرگ و میر ناشی از مصرف اکستازی دو نفر در هر صدهزار نفر مصرف کننده می باشد (۲).

افراد با توجه به جنبه های مثبت زودگذر و عدم آگاهی از جنبه های مخرب، به این مواد روی می آورند و اگر چه اکستازی یک ماده مخدر نیست و مصرف آن وابستگی جسمانی به بار نمی آورد ولی چون از دسته داروهای روان گردان است موجب تحمل در فرد می گردد و فرد مجبور است مقدار آن را برای رسیدن به حالت سرخوشی اولیه مرتب افزایش دهد که این امر سبب افزایش وقوع عوارض جانبی در ارگانهای مختلف می گردد (۲ و ۳). یکی از عوارض

احتمالی هم در مصرف کوتاه مدت و هم در مصرف طولانی مدت این قرص ها سمیت کبدی آنها می باشد که تاکنون کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. کبد با توجه به نقشی که در متابولیسم داروها دارد، می تواند در معرض خطر بالای هیپاتوتوکسیسیته نیز باشد (۴ و ۵). بر همین اساس در این مطالعه به بررسی اثر مصرف طولانی مدت اکستازی خالص بر روی تغییرات هیستومورفولوژیک کبد موش صحرایی و بستار پرداختیم.

لازم به ذکر است که در بیشتر بیماران علامت دار آسیب به کبد ناشی از تزریق وریدی آمفتامین یا متامفتامین بوده لذا ممکن است آسیب کبدی ناشی از آلودگی و عفونت ویروسی (بخاطر تزریق) بوده باشد. از طرفی قرصهایی که تحت عنوان اکستازی در بازار فروخته می شوند درجه خلوص نامعلومی دارند. در بسیاری از موارد قرصها حاوی موادی نظیر افدرین و کافئین هستند که منجر به بروز تحریکاتی نظیر MDMA می گردد زیرا تولید این مواد به مراتب ارزانتر از تولید MDMA است. در برخی موارد نیز قرصهایی که تحت عنوان اکستازی در بازار فروخته می شوند فاقد ماده MDMA هستند در عوض حاوی مواد نامطلوبی نظیر Paracetamole, ایبوپروفن و غیره می باشد.

لذا با توجه اینکه تا کنون بررسی دقیقی از لحاظ مصرف اکستازی به صورت خالص بر روی کبد انجام نگرفته و اکثر مقالات و گزارشات محدود به گزارش مواردی است که به درمانگاهها مراجعه کرده اند و مشخص نیست که علائم کبدی منحصرنا ناشی از مصرف MDMA یا سایر مواد بوده و در ضمن بررسی هیستوپاتولوژیک دقیقی بر روی بافت کبد انجام

نشده لذا در این تحقیق ما به بررسی اثر اکستازی خالص به صورت طولانی مدت بر روی کبد

موش صحرایی ویستار می پردازیم تا معلوم شود آیا خود ماده منجر به بروز ضایعه در کبد می

گردد یا خیر؟

## اهداف

### هدف کلی

تعیین اثر مصرف طولانی مدت اکستازی خالص بر روی تغییرات هیستومورفولوژیک کبد موش

صحرائی ویستار

### اهداف ویژه/فرعی

۱. تعیین اثر اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  بر روی ضایعات التهابی و احتقان عروقی در

بافت کبد موش صحرائی

۲. تعیین اثر اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  بر روی تغییرات مورفولوژیک هپاتوسیت ها

۳. تعیین اثر اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  بر روی تغییرات تخریبی بافت کبد

### اهداف کاربردی

بررسی لزوم انجام ارزیابی های روتین دوره ای در معتادان به اکستازی از نظر مشکلات

کبدی . (آیا باید معتادان به این دارو از لحاظ سلامت کبد به طور روتین مورد توجه و معاینه قرار

گیرند؟ و یا آیا بیماران مبتلا به ضایعات کبدی با علت نامعلوم که خصوصا در سنین پایین ۲۵ سال

هستند باید از لحاظ اعتیاد به اکستازی مورد بررسی قرار گیرند؟)

### سوالات

۱. آیا مصرف اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  بر روی ضایعات التهابی و احتقان عروقی در

بافت کبد موش صحرائی موثر است؟

۲. آیا مصرف اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  موجب تغییرات مورفولوژیک در هیپاتوسیت ها

می گردد؟

۳. آیا مصرف اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  موجب تغییرات تخریبی در بافت کبد می گردد؟

### فرضیات

۱. مصرف اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  بر روی ضایعات التهابی و احتقان عروقی در بافت

کبد موش صحرایی موثر است.

۲. مصرف اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  موجب تغییرات مورفولوژیک در هیپاتوسیت ها

می شود.

۳. مصرف اکستازی با دوز  $7/5 \text{ mg/kg}$  موجب تغییرات تخریبی در بافت کبد می شود.

### کلیات

#### آناتومی کبد :

کبد غده ای است حجیم به رنگ قرمز قهوه ای که با خون  $2400$  گرم و در جسد  $1500$

گرم وزن دارد. این غده در ناحیه هایپوکندریاک راست و اپیگاستر قرار دارد، ولی لوب

چپ آن تا ناحیه هایپوکندریاک چپ امتداد می یابد. قسمت اعظم این عضو توسط دنده های

آخر حفاظت می شود. طول کبد در جهت راست به چپ  $28$  سانتیمتر و عرض آن در جهت

قدامی خلفی  $18$  سانتیمتر و ارتفاع آن در جهت بالا به پایین  $8$  سانتیمتر است. ساختمانی

نسبتاً سفت و گرد دارد و اثر اعضای مجاور را به خود می گیرد. انتهای چپ آن تا  $2/5$

سانتیمتری زیر نوک پستان چپ می رسد. کپسول نازکی از بافت همبند به نام گلیسون کبد را پوشانده است که در ناف کبد ضخیم تر می شود.

کوچکترین مجاری صفراوی که به نام کانالیکول معروف اند مابین لوبول های کبد قرار دارند. این مجاری ترشحات را از سلول های کبد دریافت و آنها را به مجرا های بزرگتر صفراوی حمل می کنند که در نهایت تشکیل مجرای کبدی را می دهند. مجرای کبدی از کبد و مجرای سیستیک از کیسه صفرا (به شکل S) به هم ملحق شده و تشکیل یک مجرای مشترک صفراوی (common bile duct) یا کلدوک را تشکیل می دهد. (۶)

### **بافت شناسی کبد**

جزء اساسی ساختمانی کبد، هیاتوسیت ها می باشند که این سلول های اپی تلیال در صفحات متصل به هم جمع شده اند. لوبول های کبدی متشکل از یک توده چندضلعی بافتی هستند که اندازه ای آنها ۰/۰۷ در ۲ میلی متر می باشد. در برخی مناطق، لوبولها به وسیله بافت همبندی که حاوی عروق خونی، مجاری صفراوی و اعصاب و لنفاتیک ها می باشند از هم جدا شده اند. فضاهای پورت در گوشه لوبول ها وجود دارند. هر لوبول ۳ تا ۶ تریاد دارد که حاوی آرتریول، ونول و کانالیکول صفراوی است. مجرا که اپیتلیوم مکعبی آن را پوشانده صفرا را از سلول های پارانشیم حمل کرده و به مجرای کبدی تخلیه می کند. هیاتوسیت ها به صورت شعاعی در لوبول قرار گرفته اند و با ایجاد آناستوموز های آزاد

ساختمانی اسفنجی ایجاد می نمایند. فضای بین صفحات سلولی را سینوزوئید می گویند. سلولهای اندوتلیال از هپاتوسیت های زیرین به وسیله یک فضای ساب اندوتلیال به نام فضای دیس(Diss) جدا می شوند. در کبد علاوه بر هپاتوسیتها سلول های دیگری به نام کوپفر(Kupffer cell) وجود دارد این سلول ها بیگانه خوار اند و متعلق به سیستم رتیکولواندوتلیوم می باشند و در سطح مجرای سلولهای اندوتلیال یافت می شوند و وظیفه اصلی آنها به دام انداختن باکتری ها است که از طریق خون پورت به کبد وارد شده است. در بدن اعضای دیگری که دارای سیستم رتیکولواندوتلیوم هستند شامل طحال، مغز استخوان، غدد لنفاوی و ریه ها هستند (۷).

### فیزیولوژی کبد

کبد به عنوان بزرگترین غده بدن می تواند ساخت، ذخیره، تغییر و ترشح مقدار زیادی از مواد متابولیکی بدن را به عهده بگیرد. کبد خون غنی از مواد غذایی را از دستگاه گوارش gastrointestinal tract دریافت می کند سپس آنها را ذخیره می کند یا به شکل مواد شیمیایی تغییر می دهد که در جای دیگری از بدن جهت نیازهای متابولیکی مورد استفاده قرار می گیرد. کبد بویژه در تنظیم گلوکز و متابولیسم پروتئین اهمیت دارد. کبد، صفرا را می سازد و ترشح می کند که نقش عمده ای در هضم و جذب چربی ها در دستگاه گوارش دارد. کبد محصولات زائد خون را می گیرد و آنها را به صفرا ترشح می کند. صفرا

تولید شده توسط کبد موقتاً در کیسه صفرا ذخیره می شود تا اینکه برای هضم لازم شود که در این موقع کیسه صفرا خالی شده و صفرا وارد روده می شود (۸).

## ملاحظات بیولوژیک

با آگاهی از ساختار کارکرد طبیعی کبد می توان بیماری های کبد و تظاهر بالینی آنها را درک کرد. توجه به آناتومی کبد، مجاری صفراوی و هپاتوسیت ها برای فهم تظاهرات بالینی بیماری های کبدی لازم است. خون رسانی دوگانه به کبد که منحصر به کبد است و شامل سیستم وریدی پورت می شود کبد را به مشابه یک صافی در سر راه خون وریدی احشای شکمی در آورده است. این امر باعث می شود که کبد به طور ثانویه به تعدادی از بیماری های خارج کبدی مبتلا شود و مکان نسبتاً شایعی برای متاستاز تومرهای توپر باشد. به علاوه توجه به آناتومی کبد جهت درک تظاهرات بالینی مهم هیپر تانسینون پورت که از عوارض شایع بیماری های مزمن کبدی است و بر اثر تغییر شکل عروق ریز داخل کبدی در نتیجه ایجاد اسکار و بازسازی مجدد به وجود می آید بسیار با اهمیت است. در این موارد شواهدی همچون بزرگ شدن طحال و خون ریزی گوارشی و تجمع مایع آسیت و نشانه های آنسفالوپاتی پورت سیستمیک وجود دارد. آناتومی مجاری صفراوی از کانالیکولها تا مجرای مشترک صفراوی در پیامدهای یرقان انسدادی امری نقش دارند. در حالی که التهاب کیسه صفرا ممکن است سبب تب و درد شود. کولدوکولیتیز باعث کولیک صفراوی



و یرقان می‌گردد. خون از طریق وریدچه های پورت که در محیط قرار دارند وارد لوبول کبدی می‌شود و از طریق سینوزوئیدهای کبدی به طرف ورید مرکزی حرکت می‌کند. وریدچه های پورت و مجاری کوچک صفراوی و شریان چه های کبدی در یک تریاد قرار دارند (۸).

این خصوصیات ساختمانی بی شک دلیل حفظ شدن نسبی کارکرد هپاتوسیتها در جریان بسیاری از بیماری‌ها مثل شیتوزومیازیس، سیروز صفراوی که باعث هیپرتانسیون قابل توجه پورت می‌شوند می‌باشد. سلولهای کبدی بسیاری از ترکیبات بالقوه سمی درونزاد و برونزاد را از طریق اکسیداسیون، احیا و کونژوگاسیون توسط آنزیمهای متعدد شبکه آندوپلاسمی تغییر می‌دهند. کونژوگاسیون مواد اولیه : با تبدیل کردن مواد غیر محلول در آب به محلول در آب، عموماً دفع کبدی آنها را تسهیل می‌کند. بنابراین تعجب آور نیست که بیماری‌های پارانشیمی کبد ممکن است سبب افزایش بیلی روبین خون و یرقان شوند. سایر اعمال سلولهای کبدی شامل تولید انواع مختلفی از پروتئینهای محلول در آب برای ترشح آنها به داخل گردش خون و نیز وجود گیرنده‌هایی است که نسبت به لیگاندهای مختلف موجود در گردش خون اختصاصی عمل می‌کنند. البته سلولهای کوپفر نیز بیشتر وظایف خویش را به صورت یکی از اعضاء دستگاه رتیکولواندوتلیال از طریق کلیرانس شماری از گلیکوپروتئینهای سرم به روش آندوسیتوز با واسطه گیرنده آسیالوگلیکوپروتئین انجام می‌دهند در این خصوصیت سلولهای کبدی سهیم هستند. آخرین خصوصیت بیولوژی سلولی

هپاتوسیتها که در بروز بیماری‌ها نقش دارد استعداد کبد برای تکثیر و بازسازی است.  
گرچه در پارانشیم طبیعی کبد اشکال میتوزی ناچیزی مشاهده می‌شود بازسازی سریع که  
شامل تکثیر و هیپرتروفی سلولی است به دنبال برداشتن تجربی بخشی از کبد حیوانات و  
انسان مشاهده می‌شود (۸).

## اکستازی

اکستازی ترکیبی شیمیایی از مشتقات آمفتامین است که نام علمی آن متیلن دی اکسی متامفتامین با علامت اختصاری MDMA می باشد. این ماده در سال ۱۹۱۴ در آلمان به عنوان داروی کم کننده اشتها مورد استفاده قرار گرفت که بدنبال اثرات سوئی که داشت از رده مصرف خارج شد. در دهه هفتاد این دارو کاربرد مجدد یافت و در روان درمانی برای کمک به بیان احساسات بیماران استفاده شد که در سال ۱۹۸۴ میلادی با اثبات اثرات مخرب و زیان آور آن بر مغز حیوانات آزمایشگاهی باردیگر مصرف این قرص غیرقانونی و در ۱۹۸۵ میلادی در آمریکا حمل و داشتن آن جرم اعلام گردید (۹).

در سالهای اخیر مصرف آن در آمریکا در پارتی های شبانه موسوم به Raves بشدت افزایش یافته که باعث نگرانی دولت آمریکا شده است. دو درصد از مردم آمریکا و ۷ تا ۱۱ درصد از دانش آموزان سال آخر دبیرستان حداقل یک بار اکستازی مصرف کرده اند. میزان مراجعه به اورژانسهای پزشکی در اثر مصرف این قرص به شدت افزایش یافته است. اکستازی یکی از مشهورترین مواد اعتیادآور رایج در میان جوانان امروزی است. بر اساس آمارهای تخمینی، ۲/۸ میلیون جوان در سراسر دنیا حداقل یک بار در طول عمر خود از این ماده استفاده کرده اند و بسیاری از آنان، با وجود آگاهی از مخاطرات احتمالی، مصرف این ماده را ادامه می دهند (۹).

بر اساس نتایج آماری، در فاصله سالهای ۱۹۹۸ تا ۱۹۹۹، موارد مرگ ناشی از مصرف اکستازی ۴۰۰ درصد افزایش یافته است. همچنین، از سال ۱۹۹۶ تا ۱۹۹۹، اورژانس

بیمارستان‌های سراسر دنیا با ۹ برابر افزایش شمار مسمومیت با اکستازی مواجه شده‌اند. یعنی، تعداد موارد مسمومیت در این دوره زمانی از ۳۱۹ نفر به ۲۸۵۰ نفر رسید. اکثریت قربانیان اکستازی کمتر از ۲۵ سال سن داشتند. بعضی از جوانان معتقدند که میزان اکستازی مصرف شده در این میهمانی‌ها بسیار بیشتر از مقادیر حقیقی گزارش شده است. آنها برای کاستن از نگرانی والدینشان، مخاطرات ناشی از مصرف اکستازی را جزئی جلوه می‌دهند (۹).

### ترکیب شیمیایی

۳, ۴ MethylendioxyMethAmphetamine یا 1,3 DiMethyl N, Alpha, Benzodiazoxide 5 Ethamine با فرمول  $C_{11}H_{15}N_2O$  که بنامهای MDMA یا اکستازی معروف است (۱۰).

### اشکال رایج دارویی

این ماده در امریکا بصورت قرصهای خوراکی و جویدنی، کپسول و مواد تدخینی و تزریقی موجود است. قیمت هر قرص بین ۱۰ تا ۳۰ دلار است. در ایران قیمت قرص بین ۴ تا ۲۰ هزار تومان (متوسط ۱۰ هزار تومان) است که با مارکهای مرسدس بنز، میستوبیشی، \$، KO و صلیب موجود است و به علت قابلیت ساخت آن که بر راحتی انجام می‌شود در لابراتورهای داخلی هم ساخته می‌شود که خطر وجود مواد اضافی در این ترکیب از عوارض آن است. هر قرص خوراکی حاوی ۸۰ تا ۱۶۰ میلی‌گرم MDMA است. پس از بلعیدن اثرات قرص پس از ۲۰ تا ۹۰ دقیقه بعد ظاهر