اثرات اکستازی بر روی هموگرام در حضور و فقدان مهارکننده انتخابی سیستم سروتونرژیک در موش‌های صحرایی ماده بالغ

سیدابراهیم حسینی[1*]، سعید خاتم‌ساز[2] و لاله سپهری‌آرا[2]

۱ـ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست‌شناسی، فارس، ایران.

۲ـ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، گروه زیست‌شناسی، کازرون، ایران.

ebrahim.hossini@yahoo.com

چکیده

مصرف درازمدت اکستازی باعث اعتیاد و نقایص روانی و جسمانی متعددی می‌شود، در این راستا پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر اکستازی بر هموگرام انجام گرفته است. بدین منظور ۷۲ سر موش صحرایی ماده بالغ به گروه‌های هشت‌تایی کنترل، شاهد کنترل و فلوکستین، اکستازی و اکستازی به علاوه‌ی فلوکستین با دوزهای ۲/۵ و ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر وزن بدن، تقسیم شدند. پس از طی ۲۱ روز تجویز دارو، نمونه‌های خونی جمع‌آوری و سپس فاکتورهای خونی، بررسی و داده‌ها از طریق آزمون‌های آماری ANOVA و تی مستقل مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که اکستازی و مصرف توأمان آن با فلوکستین احتمالاً از طریق اثر بر روی پرولاکتین و دوپامین باعث افزایش تعداد گلبول‌های سفید می‌شود که این افزایش در گروه اکستازی به تنهایی، بسیاربیشتر است. همچنین اکستازی تأثیری بر گلبول‌های قرمز خون نداشته در حالی که مصرف توأمان آن با فلوکستین باعث افزایش تعداد گلبول‌های قرمز خون شده که احتمالاً به دلیل تأثیر غیرسازشی اکستازی بر دمای بدن و ترشح کورتیزول می‌باشد. همچنین اکستازی و مصرف توأمان آن با فلوکستین از طریق اثر بر ترشح نوراپی نفرین و دوپامین باعث افزایش پلاکت می‌شود. بنابراین، با توجه به اثرات کاهنده و افزاینده اکستازی بر روی برخی از فاکتورهای خونی، پیشنهاد می‌گردد در صورتی که نتایج تحقیقات در نمونه‌های انسانی مشابه این نتایج است، در مراجعه کلینیکی مسمومین به اکستازی، هموگرام آن‌ها نیز مورد توجه قرار گیرد.

کلمات کلیدی: اکستازی، فلوکستین، هموگرام

مقدمه

اکستازی یک مشتق آمفتامینی است که باعث افزایش شادی و نشاط، احساس رضایت و زوال شخصیت، اختلالات شناختی و افزایش فعالیت سایکوموتور می‌گردد [۳۴]. اکستازی شبیه به نوروترانسمیترهای طبیعی اپی‌نفرین و دوپامین است و بیشتر فعالیت‌های زیستی آن شبیه به دوپامین، اپی‌نفرین و سروتونین می‌باشد [۱۸]. اکستازی یا ۳ و ۴- متیلن دی اکسی متامفتامین(MDMA) یک داروی تفریحی است که باعث آزادسازی سروتونین و تا حدودی دوپامین در جانوران

می‌گردد [۱۱] و اثر آن بر روی آزادسازی سروتونین به وسیله مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین نظیر فلوکستین و سیتالوپرام مسدود می‌گردد [۲۲]. تریپتوفان یک اسید آمینه ضروری است که تنها منبع آن رژیم غذایی است و به عنوان پیش‌ساز اصلی سروتونین به حساب می‌آید و در تجربیات مختلف نشان داده شده است که به دنبال مصرف تریپتوفان تولید سروتونین در مغز افزایش می‌یابد [۷ و۸]. سروتونین و پیش‌ساز آن یعنی تریپتوفان نقش مهمی در تنظیم رفتارهای مختلف نظیر اشتها، خلق و خو، خواب و شناخت دارند [۲، ۷، ۸ ، ۱۱،۲ و۱۹]. تجربیات مختلف نشان داده‌اند که کاهش سطوح سروتونین و تریپتوفان باعث کاهش عملکرد حافظه می‌گردد [۹ و ۱۵]. اکستازی به صورت انتقال غیرفعال و یا مستقیماً توسط ناقل جذب مجدد وارد نورون شده و باعث آزادسازی سروتونین به صورت مستقل از کلسیم می‌گردد و به نظر می‌رسد که بیشتر این آزادسازی سروتونین از منابع سیتوپلاسمیک است تا این‌که از ذخایر وزیکول‌های سیناپسی باشد [۱۹]. مصرف طولانی مدت اکستازی باعث کاهش غیرطبیعی سروتونین و متابولیت‌های آن در مایع مغزی- نخاعی می‌گردد [۲۳]. اکستازی در کبد و به طور وسیعی به وسیله سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود [۳۷] لذا مصرف اکستازی می‌تواند منجر به افسردگی شدید با تمایل زیاد به خودکشی [۴] و رفتارهای عجیب و غریب و خطرناک گردد [۱۶]. مصرف اکستازی از طریق نقص در سیستم سروتونینی مغز باعث کاهش طولانی مدت در شاخص‌های عصبی ترمینال‌های سروتونرژیک می‌شود [۱۱]. این شاخص‌ها شامل کاهش سروتونین بافت، اتصال ناقل سروتونین و فعالیت تریپتوفان هیدروکسیلاز می‌شود [۲۷] که به طور کلی این نتایج، مرگ پایانه‌های عصبی سروتونرژیک را نشان می‌دهد. صفات عمومی خون شامل حجم، PH، ویسکوزیته خون و پلاسما، اسمولالیته پلاسما و سرعت رسوب اریتروسیت‌ها می‌باشد. حجم خون در حدود ۶/۵ تا ۷/۱ میلی لیتر بر صدگرم وزن بدن در موش‌های صحرایی [۳] و مقدار PH سرم خون در این حیوانات در حدود ۷/۴ [۲۰] و میزان رسوب اریتروسیت‌ها در موش‌های صحرایی نر در حدود ۰/۷ میلی متر در ساعت و در حیوان ماده ۱/۸ میلی لیتر در ساعت تعیین شده است [۳۵]. تعداد اریتروسیت‌ها در موش‌های صحرایی بین ۷×۱۰^{۶} تا $۹/۷\times۱۰^{۶}$ در واحد حجم گزارش شده است [۳۶]. غلظت هموگلوبین در موش‌های صحرایی ۱۱/۴ تا ۱۹/۲gr/dl و هماتوکریت در محدوده ۴۰/۵ تا ۵۳/۹ درصد گزارش شده است [۳۶] و تعداد لوکوسیت‌ها در موش‌های صحرایی در حدود ۶ تا ۱۸ هزار عدد در واحد حجم گزارش شده است [۳۶]. در موش‌های صحرایی درصد لنفوسیت‌ها در حدود ۸۶ ـ۸۰ درصد، نوتروفیل‌ها بین ۱۲ تا ۲۰ درصد و مونوسیت‌ها در حدود ۶ درصد و ائوزینوفیل‌ها بین ۱ تا ۴ درصد و بازوفیل‌ها بسیار نادر و کمیاب می‌باشند و پلاکت‌ها نیز در حدود ۶۰ تا ۷۰ هزار عدد در هر میکرولیتر خون گزارش شده است [۳۶].

مواد و روش کار

این پژوهش یک مطالعه‌ی تجربی است که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام پذیرفت. در این تحقیق از ۷۲ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۰±۱۷۰ گرم استفاده گردید. نمونه ها به ۹ گروه ۸تایی، شامل سه گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد فلوکستین و شش گروه تجربی تقسیم‌بندی شدند. هر یک از گروه‌ها در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند و به منظور سازگاری نمونه‌ها با محیط آزمایشگاه به آن‌ها ده روز فرصت داده شد. هم-چنین در طول دوره تجویز، کلیه حیوانات از آب و غذای یکسان و بدون محدودیت و در شرایط دمایی ثابت (۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد) و نور طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) قرار گرفتند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این تحقیق حیوانات گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و به حیوانات گروه شاهد روزانه ۰/۲ سی‌سی سرم فیزیولوژیک به صورت خوراکی و به همین میزان از سرم فیزیولوژیک نیز به صورت تزریق درون صفاقی به مدت ۲۵ روز تجویز گردید و گروه شاهد فلوکستین نیز روزانه ۰/۲ سی‌سی سرم فیزیولوژیک حاوی ۲ میلی‌گرم فلوکستین را برای مدت ۲۵ روز به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند و به حیوانات گروه‌های تجربی ۶-۱ نیز با توجه به دوز کشنده برای اکستازی و برای فلوکستین به ترتیب به گروه یک تجربی روزانه دوز ۰/۵ mg/kg اکستازی و به گروه تجربی دو روزانه ۱ mg/kg اکستازی و به گروه سه تجربی نیز روزانه دوز ۲mg/kg به صورت خوراکی برای مدت ۲۱ روز تجویز گردید و حیوانات گروه‌های ۴، ۵ و۶ تجربی نیز به ترتیب دوزهای ۰/۵mg/kg اکستازی به صورت خوراکی و ۰/۵mg/kg فلوکستین به صورت تزریق درون صفاقی، ۱mg/kg اکستازی به صورت خوراکی به همراه ۱mg/kg فلوکستین به صورت تزریق درون صفاقی و ۲mg/kg اکستازی به صورت خوراکی به همراه ۲mg/kg فلوکستین به صورت تزریق درون صفاقی برای مدت ۲۱ روز دریافت داشتند، البته تزریق فلوکستین ۴ روز زودتر آغاز شد. کلیه تجویزها در ساعت ۹ صبح انجام گردید و سپس در روز بیست و ششم کلیه حیوانات با اتر تحت یک بی‌هوشی خفیف قرار گرفته و از قلب حیوانات خونگیری به عمل آمد و نمونه‌های خونی سریعاً به لوله‌های محتوی ماده ضدانعقاد EDTA ریخته شد و با کمک دستگاه Cell Counter Ms9، فاکتورهای خونی شامل میانگین تعداد گلبول‌های سفید، لنفوسیت‌ها، مونوسیت، گرانولوسیت‌ها، گلبول-های قرمز و پلاکت‌ها و میانگین میزان هماتوکریت، اندازه‌گیری گردیدند. نتایج به دست آمده از طریق آزمون‌های آماری T مستقل و ANOVA توسط نرم-افزار SPSS در سطح $P<۰/۰۵$ مورد بررسی آماری قرار گرفتند.

نتایج

در پژوهش حاضر اثرات تیمار خوراکی محلول اکستازی در دوزهای ۰/۵ (حداقل) ۱ (متوسط) و ۲ (حداکثر) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر روی برخی از فاکتورهای هموگرام موش‌های صحرایی ماده بالغ در حضور و فقدان مهارکننده بازجذب سیستم سروتونرژیک (فلوکستین) با دوزهای ۰/۵ (حداقل) ۱ (متوسط) و ۲ (حداکثر) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌های پژوهش بیان‌گر آن است که میانگین تعداد گلبول‌های سفید و هم‌چنین میانگین درصد لنفوسیت‌ها در گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی نسبت به گروه کنترل در سطح P<۰/۰۵ افزایش معنی‌داری و در ارتباط با میانگین درصد گرانوسیت‌ها کاهش معنی‌داری مشاهده گردید. هم‌چنین نتایج بیان‌گر آن است که میانگین تعداد گلبول‌های سفید خون در گروه‌های دریافت کننده اکستازی به همراه فلوکستین نسبت به گروه‌های کنترل و فلوکستین به تنهایی در سطح P<۰/۰۵ افزایش معنی‌دار و نسبت به گروه‌های دریافت کننده اکستازی به تنهایی کاهش معنی‌داری مشاهده گردید در حالی‌که اختلاف معنی‌داری بین میانگین تعداد گلبول‌های سفید در گروه دریافت کننده فلوکستین به تنهایی با گروه کنترل مشاهده نگردید (جدول۱) در حالی که در گروه دریافت کننده فلوکستین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل در میانگین درصد لنفوسیت‌ها در سطح P<۰/۰۵ افزایش معنی‌داری مشاهده گردید (جدول۱). نتایج پژوهش بیان‌گر آن است که در میانگین درصد لنفوسیت‌ها در گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به همراه فلوکستین در مقایسه با گروه کنترل و فلوکستین به تنهایی اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید و تنها در گروه تجربی دریافت کننده اکستازی به همراه فلوکستین با دوز متوسط با گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به تنهایی کاهش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ مشاهده گردید (جدول ۱). نتایج نشان می‌دهند که در میانگین درصد مونوسیت‌ها در گروه-های تجربی دریافت کننده اکستازی به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ وجود دارد و در میانگین درصد مونوسیت‌ها در گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به همراه فلوکستین و فلوکستین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری مشاهده نگردید در حالی که در مقایسه با گروه‌های دریافت کننده اکستازی به تنهایی کاهش معنی داری در سطح P<۰/۰۵ مشاهده گردید (جدول ۱). همچنین نتایج حاصل از پژوهش نشان داد که میانگین درصد گرانوسیت‌ها در گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ وجود دارد و در گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به همراه فلوکستین در مقایسه با گروه کنترل و همچنین در گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به تنهایی کاهش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ وجود دارد. همچنین در گروه دریافت کننده فلوکستین به تنهایی نیز در مقایسه با گروه کنترل در میانگین درصد گرانوسیت‌ها کاهش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ مشاهده گردید (جدول ۱). اختلاف معنی‌داری در میانگین تعداد گلبول‌های قرمز در گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به تنهایی و اکستازی به همراه

فلوکستین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید و تنها در گروه دریافت کننده فلوکستین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ مشاهده شد. همچنین مقایسه میانگین میزان هماتوکریت در گروه‌های تجربی مختلف با گروه کنترل نشان داد که تنها در گروه دریافت کننده فلوکستین به تنهایی کاهش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ وجود دارد (جدول ۱). میانگین تعداد پلاکت‌های خونی در تمام گروه‌های تجربی و همچنین گروه دریافت کننده فلوکستین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ نشان داده است و در مقایسه گروه‌های تجربی دریافت کننده اکستازی به همراه فلوکستین با گروه‌های دریافت کننده اکستازی به تنهایی افزایش معنی‌داری را در سطح P<۰/۰۵ نشان داده است (جدول ۱).

جدول ۱ـ اثر مصرف خوراکی محلول اکستازی با دوزهای مختلف بر روی برخی از فاکتورهای هموگرام موش‌های صحرایی ماده بالغ

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل،# نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه متوسط اکستازی، $ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه فلوکستین، & نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه حداکثر اکستازی و + نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه حداقل اکستازی

جدول ۱ـ اثر مصرف خوراکی محلول اکستازی با دوزهای مختلف بر روی برخی از فاکتورهای هموگرام موش‌های صحرایی ماده بالغ

گروه‌ها / شاخص	کنترل	شاهد کنترل	شاهد فلوکستین	اکستازی با دوز			اکستازی و فلوکستین با دوز			واحد
				حداقل	متوسط	حداکثر	حداقل	متوسط	حداکثر	
	خطای معیار میانگین± میانگین									
تعداد گلبول‌های سفید	۵/۲۹±۰/۱۹	۷/۲۱±۰/۴۷	۵/۵۹±۰/۳۵	۱۴/۵۰±۰/۸۶ & # $ *	۱۲/۳۶±۰/۱۸ $ * +	۱۲/۲۸±۰/۷۴ $ * +	۱۰/۴۵±۰/۶۹ &# $ * +	۷/۵۱±۰/۳۵ & #$*+	۶/۷۸±۰/۱۰ & #$*+	$۱۰^{۳}mm^{۳}$
درصد لنفوسیت‌ها	۷۱/۱۲۵±۱/۹۵	۷۳/۵۰±۱/۴۲	۷۸/۸۷±۰/۴۸ *	۷۷/۲۳±۰/۹۹ # *	۸۱/۸±۰/۵۲ * +	۸۰/۲۳±۱/۶۷ *	۷۵/۶۲±۰/۹۶ # *$	۷۳/۲۵±۰/۷۰ *& # $+	۷۶/۲۵±/۷۰ *#$	(٪)
درصد مونوسیت‌ها	۱/۸۷±۰/۲۲	۲/۱۲±۰/۲۲	۱/۷۵±۰/۱۶	۳/۰۸±۰/۱۱ *#	۲/۶±۰/۱۱ * + &	۳/۲۱±۰/۲۲ * #	۱/۷۵±۰/۱۶ + # $	۱/۵۰±۰/۱۸ + # &	۱/۵۰±۰/۱۸ + & #	(٪)
درصد گرانولوسیت‌ها	۲۶/۳±۱/۲۳	۲۴/۶±۱/۵۷	۱۹/۷۵±۰/۳۶ *	۱۸/۷۷±۰/۵۸ *	۱۷/۷۶±۰/۱۴ *	۱۶/۵۶±۱/۰۷ *	۲۲/۱۲±۰/۸۵ *$ + #&	۲۴/۶۲±۰/۸۶ *$ + # &	۲۰/۷۵±۰/۴۹ *$ + # &	(٪)
تعداد گلبول‌های قرمز	۶/ ۴۶±۰/۱۲	۶/۴۰±۰/۸۰	۵/۲۸±۰/۲۰ *	۶/۲۳±۰/۱۶	۶/۵۲±۰/۳۱	۶/۱۹±۰/۱۹	۶/۱۰±۰/۱۰ *$ #	۶/۲۶±۰/۰۱ $ #	۶/۲۴±۰/۲۳ $	$۱۰^{۶}mm^{۳}$
هماتوکریت	۳۸/۰۶±۰/۶۶	۴۰/۰۰±۰/۶۵	۳۲/۸۱±۰/۷۲ *	۳۷/۱۶±۰/۸۷ #	۳۸/۷±۰/۲۳ +	۳۶/۱±۰/۹۳	۳۷/۷۵±۰/۵۹ $ #	۳۹/۰±۰/۱۹ $ # &	۳۷/۷±۱/۸۵ $	(٪)
تعداد پلاکت‌ها	۳۹۴±۱۷/۳۱	۴۵۶±۲۶/۴۸	۵۳۳±۵/۴۱ *	۴۶۴±۱۵/۱۲ *	۴۹۴±۶/۳۳ *	۴۵۹±۶۳/۲۳	۵/۶±۱۲/۵۰ * + &	۵۵۵±۲۳/۹۶ * + # &	۵۳۵±۳۶/۰۱ *	$۱۰^{۳}mm^{۳}$

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل،# نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه متوسط اکستازی، $ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه فلوکستین، & نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه حداکثر اکستازی و + نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه حداقل اکستازی

بحث

سوء استفاده از داروهای روان‌گردان نظیر اکستازی و همچنین استفاده از داروهای ضداضطراب و افسردگی نظیر فلوکستین نسبتاً از رواج بالایی برخوردار است و در این راستا با هدف بررسی تأثیر این قبیل داروها بر روی هموگرام، پژوهش حاضر انجام گرفته است. نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف اکستازی باعث افزایش معنی‌دار در سطح P<۰/۰۵ در تعداد گلبول‌های سفید خون می‌شود که علت آن از یک طرف به دلیل تأثیرات اکستازی بر افزایش ترشح هورمون پرولاکتین می‌باشد زیرا که بر اساس تحقیقات متعددی نشان داده شده است که پرولاکتین بر تولید گلبول‌های سفید خون اثر تحریکی دارد و همچنین پرولاکتین با افزایش میزان اینترلوکین۱ و اینترفرون گاما و افزایش تکثیر آنتی‌ژن ویژه گلبول‌های سفید بلوغ سیستم ایمنی را سبب می‌شود [۱۰و ۱۷]. همچنین در صورت مصرف همزمان فلوکستین به همراه اکستازی نسبت به مصرف اکستازی به تنهایی در تعداد گلبول‌های سفید خون کاهش معنی‌داری دیده می‌شود که علت آن به این شکل قابل تفسیر است که فلوکستین از طریق افزایش دوپامین [۸] باعث کاهش ترشح پرولاکتین می‌گردد [۳] و از این طریق اثر تحریکی اکستازی بر تولید گلبول‌های سفید خون را کاهش می‌دهد [۱۷]. همچنین بر اساس نتایج حاصل از پژوهش مشخص گردید که تعداد لنفوسیت‌ها در گروه‌های تجربی اکستازی و فلوکستین هر کدام به تنهایی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری در سطح P<۰/۰۵ نشان می‌دهد که این نتایج با یافته‌های تحقیقات پروتکا و همکارانش(۱۹۸۸) [۲۵] و QiuYH و همکارانش (۲۰۰۴) [۲۶] که بیان داشتند اکستازی باعث کاهش میانگین تعداد لنفوسیت‌ها می‌گردد در تقابل است. از طرف دیگر بر اساس تحقیقات سایر دانشمندان مشخص گردیده است که اکستازی دارای اثر تحریکی بر ترشح نوراپی‌نفرین می‌باشد و نوراپی‌نفرین نیز فعالیت لنفوسیت‌ها را افزایش می‌دهد [۱۱]. تحقیقات نشان داده‌اند که سروتونین از طریق تحریک سیستم ایمنی بر تعداد گلبول‌های سفید خون به ویژه لنفوسیت‌ها می‌گردد [۱] و از طرف دیگر اکستازی از طریق افزایش ترشح سروتونین بر تولید لنفوسیت‌ها اثر تحریکی دارد [۲۱] از طرف دیگر در پژوهش حاضر مشخص گردید که مصرف توأم اکستازی و فلوکستین نسبت به گروه تجربی فلوکستین به تنهایی در تعداد لنفوسیت کاهش معنی‌دار و در گروه تجربی فلوکستین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری مشاهده گردید. یافته‌های این پژوهش با نتایج حاصل از تحقیقات تریشا و همکارانش (۲۰۰۰) هماهنگی ندارد (۳۲). لنفوسیت‌ها حاوی انتقال دهنده سروتونین با میل ترکیبی بالا می‌باشند. بنابراین از آن‌جایی که اکستازی و فلوکستین هر دو باعث افزایش سطح سروتونین خارج سلولی می‌شوند به نظر می‌رسد که در زمان مصرف توأم این دو دارو و افزایش شدید سطح سروتونین تکثیر لنفوسیت‌ها کاهش یابد اما مطالعات والریا آیلی و همکارانش (۱۹۹۸) نشان داد که فلوکستین دارای اثر دوگانه بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها خصوصاً از نوع T می‌باشد که بستگی به درجه فعالیت لنفوسیت‌ها دارد بدین صورت که در تمرکز میتوژنیک کانکاوالین A

دارای اثر مهاری بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها و در تمرکز زیر میتوژنیک کانکاوالین A دارای اثر تحریکی بر تکثیر و پاسخ سلولی لنفوسیت‌ها می‌باشد [۳۳]. نتایج این پژوهش نشان داده است که احتمالاً اکستازی سبب افزایش تعداد مونوسیت‌ها نسبت به گروه کنترل و مصرف توأم اکستازی به همراه فلوکستین تعداد مونوسیت‌ها نسبت به گروه‌های دریافت کننده اکستازی کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد. این نتایج با یافته‌های وس و همکارانش (۲۰۰۵) مطابقت دارد. مونوسیت‌ها هسته مرکزی پاسخ‌های ایمنی داخلی و جریان نرمال برای مدت زمان کوتاهی قبل از تحمل مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده می‌باشند و در طی التهاب یا تغییر شکل محدوده زندگی مونوسیت‌ها طولانی‌تر شده و این به وسیله مهار فعالیت مرگ برنامه ریزی شده می‌باشد [۳۵]. همچنین بر اساس نتایج حاصل از تحقیق کونورجی (۲۰۰۴) اکستازی به عنوان یک استرس‌زای شیمیایی است که در سیستم ایمنی منجر به ایجاد التهاب می‌گردد و احتمالاً از این طریق باعث مهار مرگ برنامه ریزی شده مونوسیت‌ها می‌گردد و در نتیجه باعث طولانی‌تر شدن عمر مونوسیت‌ها و افزایش تعداد آن‌ها می‌گردد و بر طبق مطالعات شانکاران (۱۹۹۹) فلوکستین استرس اکسیداتیو خارج سلولی را کاهش و میزان دوپامین را افزایش می‌دهد [۵] و دوپامین در غلظت‌های فیزیولوژیک مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها را شروع می‌کند و به دنبال افزایش دوپامین مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی خود به خودی افزایش می‌یابد [۶] و در نتیجه احتمالاً محدوده زندگی مونوسیت‌ها کمتر و تعداد آن‌ها کاهش می‌یابد. بر اساس تحقیقات راتمن (۲۰۰۱) اگرچه اکستازی باعث افزایش دوپامین می‌گردد اما از آن‌جا که نوراپی‌نفرین افزایش بسیار بیشتری نشان می‌دهد بنابراین اکستازی بر ترشح پرولاکتین برخلاف عمل دوپامین و تحت تأثیر نوراپی‌نفرین اثر تحریکی دارد و از طریق تحریک ترشح پرولاکتین تعداد کل گلبول‌های سفید مونوسیتی افزایش می‌یابد. یافته‌های پژوهش حاضر بیان‌گر آن است که احتمالاً اکستازی سبب کاهش تعداد گرانوسیت‌ها شده است و از آن‌جا که گرانوسیت‌ها شامل نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها می‌باشند و بازوفیل‌ها در موش‌های صحرایی بسیار نادر است [۱۴] بنابراین این کاهش بیشتر مربوط به نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. بر طبق مطالعات گرا و همکارانش (۲۰۰۱) به دنبال مصرف اکستازی میزان هورمون‌های کورتیزول و ACTH افزایش می‌یابد و به دنبال این افزایش نوتروفیلیک پرومیلوسیت‌ها در مغز استخوان کاهش می‌یابد که در نتیجه آن تعداد نوتروفیل‌ها و در نهایت تعداد گرانولوسیت‌ها کاهش می‌یابد [۱۱]. همچنین در گروه دریافت کننده فلوکستین به تنهایی نیز در میانگین تعداد گرانوسیت‌ها کاهش معنی‌داری مشاهده می‌شود که با نتایج حاصل از تحقیقات گیتلین و همکارانش (۲۰۰۴) مطابقت دارد [۱۲] آنان نشان دادند به دنبال مصرف فلوکستین سطح هورمون‌های تیروئیدی کاهش می‌یابد [۱۲] و کاهش میزان هورمون‌های تیروئیدی به کاهش اینترلوکین۶ منجر می‌شود و به دنبال آن تولید نوتروفیل‌ها و تعداد کل گرانولوسیت‌ها کاهش می‌یابد. یافته‌های تحقیق نشان دادند که مصرف اکستازی باعث ایجاد تغییرات معنی‌داری در میانگین تعداد گلبول‌های قرمز نمی‌شود در حالی‌که بر اساس تحقیقات گرا و همکارانش

(۲۰۰۱) مصرف اکستازی باعث افزایش هورمون ACTH و کورتیزول می‌شود که به دنبال این افزایش تعداد گلبول‌های قرمز خون افزایش می‌یابد که با نتایج پژوهش حاضر مطابقت ندارد [۱۱] و از طرفی اکستازی باعث افزایش ترشح پرولاکتین می‌گردد [۱۷] که از این طریق احتمالاً سبب افزایش اریتروپویسیز و به دنبال آن افزایش کلیرانس آهن از سرم و همچنین باعث افزایش استفاده از آهن در تولید گلبول‌های قرمز می‌گردد از طرف دیگر رودنیک و همکارانش (۱۹۹۲) نشان دادند که اکستازی سبب افزایش دمای بدن می‌شود و به دنبال آن ترشح کورتیزول افزایش می‌یابد و کورتیزول نیز تولید گویچه‌های سرخ را افزایش می‌دهد [۲۹] و از طرف دیگر اکستازی با تحریک ترشح سروتونین باعث افزایش ترشح هورمون رشد می‌شود و هورمون رشد تولید گلبول‌های قرمز خون را افزایش می‌دهد [۳۳]. لذا با توجه به این‌که در پژوهش حاضر اکستازی تأثیری بر تعداد گلبول‌های قرمز نداشته احتمالاً به دلیل ناکافی بودن دوز مصرفی دارو یا خطای رخ داده در حین آزمایش قابل توجیه است. همچنین یافته‌های تحقیق نشان داد که مصرف اکستازی بر روی میانگین میزان هماتوکریت تأثیر معنی‌داری ندارد از آن‌جا که در پژوهش حاضر اکستازی تأثیری بر روی تعداد گلبول‌های قرمز نداشته و هماتوکریت درصد گلبول‌های قرمز در خون است بنابراین احتمالاً عدم اختلاف بین میزان هماتوکریت در گروه های دریافت کننده اکستازی به علت بی تأثیر بودن آن در میانگین تعداد گلبول‌های قرمز می‌باشد اگرچه نتایج حاصل از این تحقیق با مطالعات برخی از دانشمندان دیگر منطبق نمی‌باشد. جیمز و همکارانش (۲۰۰۴) نشان دادند که اکستازی از طریق افزایش ترشح نور اپی‌نفرین باعث افزایش پایدار هماتوکریت می‌شود [۶]. بر اساس تحقیقات کاراوی و همکارانش (۱۹۹۱) تزریق سیاهرگی نوروتنسین به موش‌های صحرایی باعث افزایش چشمگیر در میزان هماتوکریت می‌شود که در حضور آنتاگونسیت سروتونین و یا هیستامین کاهش می‌یابد [۱۳] و از آن‌جایی که بر طبق مطالعات رودنیک و همکارانش (۱۹۹۲) اکستازی باعث افزایش رهاسازی سروتونین از پایانه‌های عصبی می‌شود لذا احتمالاً اکستازی بایستی باعث افزایش هماتوکریت گردد [۲۹]. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مصرف اکستازی باعث افزایش معنی‌داری بر روی تعداد پلاکت‌های خون موش‌های صحرایی ماده می‌گردد. از آن جایی که اکستازی از مشتقات آمفتامینی است و آمفتامین‌ها دارای اثر تحریکی بر ترشح نوراپی‌نفرین می‌باشند [۲۸] و نوراپی‌نفرین نیز باعث افزایش تعداد پلاکت‌ها می‌شود [۲۴] لذا افزایش تعداد پلاکت‌ها قابل توجیه است همچنین یافته‌های پژوهش نشان داد که فلوکستین نیز یک اثر تحریکی شدید بر افزایش تعداد پلاکت دارد زیرا که فلوکستین دارای یک اثر تحریکی بالا بر ترشح دوپامین است [۵] و دوپامین به عنوان محرک تولید پلاکت‌ها به حساب می‌آید [۲۴]. بنابراین مصرف همزمان اکستازی و فلوکستین بر افزایش تعداد پلاکت‌ها نسبت به مصرف اکستازی به تنهایی اثر تحریکی بیشتری داشته و همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که مصرف اکستازی از طریق تخریب سلول‌های بتاپانکراس باعث کاهش میزان انسولین و افزایش قند خون و ADP می‌شود همچنین باعث افزایش TRP (Thrombin Receptor

Activating Peptide) القاء کننده بیان ژن P-selectine پلاکت‌ها می‌شود که به دنبال آن اتصال پلاکت‌ها و فیبرینوژن القاء می‌شود لذا مصرف اکستازی هم تعداد پلاکت‌ها و هم فعالیت آن‌ها را افزایش می‌دهد [۳۱]. با توجه به یافته‌های مطالعه، اکستازی و فلوکستین بر روی برخی از فاکتورهای خونی اثر کاهنده و بر روی برخی دیگر، تأثیر افزاینده دارد، لذا پیشنهاد می‌گردد در صورتی که نتایج تحقیقات تکمیلی در نمونه‌های انسانی مشابه نتایج این تحقیق باشد در مراجعه کلینیکی مسمومین به داروهای فوق برای پیشگیری از مرگ و میر بیماران به بررسی هموگرام آن‌ها نیز توجه شود.

منابع

1- Afanas'eva MA, Izvol'skaya MS, Voronova SN, Zakharova LA, Melnikova VI. (2009). Effect of serotonin deficiency on the immune system development in the rat. Dokl Biol Sci. 427: 319-321.

2- Battaglia G, Brooks BP, Kulsakdinun C, De Souza EB. (1988). Pharmacologic profile of MDMA (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol.* 149(1-2): 159-63.

3- Bernton EW, Meltzer MS, Holaday JW. (1985). Suppression of macrophage activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science,* 1988; 239: 401-404.

4-Behan WM, Madigan M, Clark BJ, Goldberg J, McLellan DR. (2000). Muscle changes in the neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Pathol*, 53(3): 223-227.

5- Blardi P, de Lalla A, Auteri A, Iapichino S, Dell'Erba A, Castrogiovanni P. (2005). Plasma catecholamine levels after fluoxetine treatment in depressive patients. *Neuropsychobiology,* 51(2): 72-76.

6- Colombo C, Cosentino M, Marino F, Rasini E, Ossola M, Blandini F, Mangiagalli A, Samuele A, Ferrari M, Bombelli R, Lecchini S, Nappi G, Frigo G. (2003). Dopaminergic Modulation of Apoptosis in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. Annals *of the New York Academy of Sciences*, 1010: 679–682.

7- Dittrich A, Von Arx S, Staub S. (1986). International study on altered states of consciousness (ISASC): Summary of the results. *German Journal of Psychology*, 4: 319-339.

8- Fahrenberg J, Hampel R, Selg H. (1984). Das freiburger personlichkeitsinventar FPI. Gottingen, Hogrefe.

9-Fitzgerald JL, Reid JJ. (1990). Effects of methylenedioxymethamphetamine on the release of monoamines from rat brain slices. *European Journal of Pharmacology*, 191(2): 217-220.

10- Frith CH, Chang LW, Lattin DL, Walls RC, Hamm J, Doblin R. (1987). Toxicity of methylene dioxymethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. *Fundam Appl Toxicol,* 9(1): 110-119.

11- Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Maestri D, Monica C, Sartoria R, Caccavaria R, Delsignore R. (1998). Serotonergic function after (+/-) 3,4-methylene-dioxymethamphetamine

('Ecstasy') in humans. *Clin Psychopharmacol,* 13(1): 1.
12- Gitlin M, Altshuler LL, Frye MA, Suri R, Huynh EL, Fairbanks L, Bauer M, Korenman S. (2004). Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci*, 29(5): 383–386.
13- Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. (1995). Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylene dioxy methamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*. 119(3): 247-260.
14- Hadley M. (1992). Endocrinology. Arizona, 3rd edition, pages of 139, 193, 415-419.
15- Hegadoren KM, Baker GB, Bourin M. (1999). 3, 4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans. *Neurosci Biobehav Rev.* 23(4): 539-53.
16- Hooft PJ, van de Voorde HP. (1994). reckless behavior related to the use of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): apropos of a fatal accident during car-surfing. *Int J Legal Med*, 106(6): 328-329.
17- Janis L. Abkowitz, Gerard Schaison, Farid Boulad, Deborah L. Brown, George R. Buchanan, Christine A. Johnson, Jeffrey C. Murray, Kathleen M. Sabo. (2002). Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood,* 100 (8): 2687-2690.
18- Kalant H. (2001). The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ*, 165(7): 917-928.
19- Lamont Granquist. (2005). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA. 141: 1507-1509.
20- Liberman AN, Goldstein M. (1985). Bromocriptine in Parkinson disease pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 37(2): 217-227.
21- Maayan-Metzger A, Kuint J, Lubetsky A, Shenkman B, Mazkereth R, Kenet G. (2006). Maternal selective serotonin sruptake inhibitor intake does not seem to affect neonatal platelet function tests. *Acta Haematol,* 115:157-161.
22- Matthias E Liechti, Christine Baumann, Alex Gamma, Franz X Vollenweider. (2000). Acute Psychological Effects of 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor Citalopram. *Neuropsychopharmacology,* 22: 513-521.
23- McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA. (1994). Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; 'Ecstasy'): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology*. 10(2): 129-138.
24- Opper C, Hennig J, Clement C, Laschefski U, Dey D, Dieckwisch J, Netter P, Wesemann W. (1995). Lowering of body temperature affects human platelet functions and norepinephrine release. *Pharmacol Biochem Behav,* 51(2-3): 217-21.
25- Peroutka SJ, Newman H, Harris H. (1988). Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology,* 1(4): 273-7.
26- Qiu YH, Peng YP, Jiang JM, Wang JJ. (2004). Expression of tyrosine

hydroxylase in lymphocytes and effect of endogenous catecholamines on lymphocyte function. *Neuroimmunomodulation,* 11(2): 75-83.

27- Ricaurte G. (2000). Studies of MDMA ('ecstasy') neurotoxicity in animals: Implications for humans. Club Health 2000 Conference Plenary Session; November 12th 1999, Amsterdam, Holland.

28- Rubio A, Raasmaja A, Maia AL, Kim KR, Silva JE. (1995). Effects of thyroid hormone on norepinephrine signaling in brown adipose tissue. I. Beta 1- and beta 2-adrenergic receptors and cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate generation. *Endocrinology,* 136: 3267-3276.

29- Rudnick G, Wall SC. (1992). The molecular mechanism of "ecstasy" [3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89(5): 1817–1821.

30- Sloand JA, Hooper M, Izzo JL Jr. (1989). Effects of circulating norepinephrine on platelet, leukocyte and red blood cell counts by $alpha_1$-adrenergic simulation. *Am J Cardiol*, 63(15): 1140-1142

31- Sudic D, Razmara M, Forslund M, Ji Q, Hjemdahl P, Li N. (2006). High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol,* 133(3): 315-322.

32- Trisha C. Pellegrino, Barbara M. Bayer. (2000). Specific serotonin reuptake inhibitor-Induced decreases in lymphocyte activity require endogenous serotonin release. *NeuroImmunoModulation,* 8: 179-187.

33- Valeria Ayelli Edgar, Ana María Genaro, Graciela Cremaschi, Leonor Sterin-Borda. (1998). Fluoxetine action on murine T-lymphocyte proliferation: participation of PKC activation and calcium mobilisation. *Cellular Signalling*, 10(10): 721-726.

34- Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M, Huber T. (1998). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA ("Ecstasy") in MDMA-naive healthy volunteers. Neuropsychopharmacology, 19: 241-251.

35- Voss OH, Kim S, Wewers MD, Doseff AI. (2005). Regulation of monocyte apoptosis by the protein kinase Cdelta-dependent phosphorylation of caspase-3. *J Biol Chem,* 280(17): 17371-17379.

36- Waynforth HB, Flecknell PA, Flecknell PA. (1992). Experimental and surgical techniques in the rat (Hardcover). Academic Press.

37- Wu D, Otton SV, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. (1997). Interactions of amphetamine analogs with human liver CYP2D6. *Biochem Pharmacol.* 53(11): 1605-12.