بررسی اثر مصرف اتانل ۱۲٪ در دوران حاملگی و شیردهی Rat بر تعداد سلولهای نوروگلیال عصب بینائی نوزادان آنها

نویسنده: دکتر بهپور یوسفی[۱]

خلاصه

اتانل یکی از عوامل محیطی است که موجب ناهنجاری از سطح سلول تا عضو می گردد و تاکنون اثرمصرف ۱۲٪ آن ازطریق خوراکی در دوران حاملگی و شیردهی Rat بر روی تعداد سلولهای نوروگلیال عصب بینائی نوزادان آنها مطالعه نشده و هدف ازاین مطالعه بررسی اثر فوق بوده است. به همین منظور رت ها به دوگروه آزمایش(اتانلی) و گروه کنترل تقسیم شدند و به گروه آزمایش، اتانل ۱۲٪ در دوران حاملگی وشیردهی از طریق خوراکی داده شد وعصب بینائی نوزادان ۱۶، ۲۲و۲۹ روزه آنها به تعداد ۱۰ سر از هرگروه انتخاب و پس از آماده سازی بافت، تعداد سلولهای نوروگلیال توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۱۲/۵×۴۰ شمارش گردید و با روش آماری تست t مقایسه انجام شد. یافته ها نشان داد که میانگین تعداد سلولهای نوروگلیال عصب بینائی درنوزادان گروه اتانلی ۱۶ روزه، ۲۶/۶۹٪ ($p< ۰/۰۰۱$)، نوزادان ۲۲ روزه ۱۶/۲۹٪ ($p< ۰/۰۰۱$) و در نوزادان ۲۹ روزه ۲۳/۲۲٪ ($p< ۰/۰۰۱$) کاهش درمقایسه با گروه کنترل هم سن دارد و این اختلاف از نظر آماری معنی داراست. این مطالعه اثرات زیانبار اتانل را از طریق انتقال جفت و پستان علاوه بر روش های قبلی تایید می نماید ولی مکانیسم دقیق عملکرد آن هنوز ناشناخته می باشد.

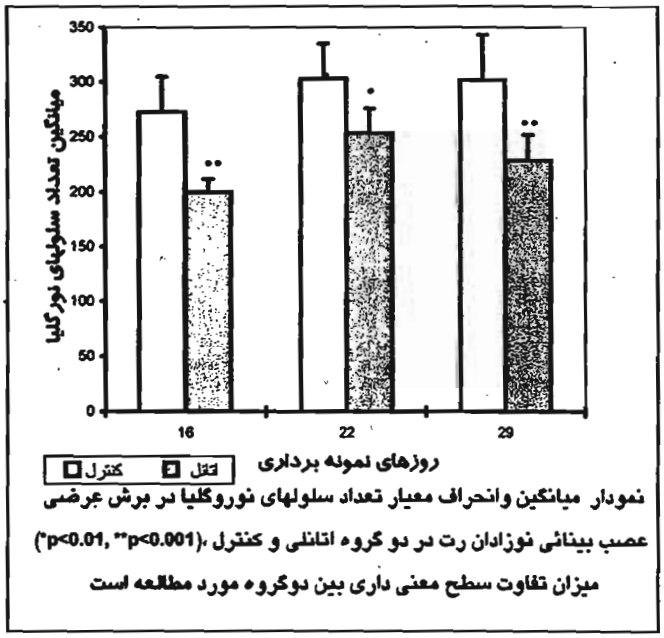
کلید واژه: نقص رشد جنین، عوامل زیان آور، اتانل، سلولهای نوروگلیال، عصب بینائی

مقدمه:

تراتوژن بودن قاطع اتانل در انسان در سال ۱۹۶۸ منتشر شد (۱). این ماده موجب انواع ناهنجاریها از سطح سلولی تا ارگانلی می گردد (۲). بر اساس مطالعاتی که از سال ۱۹۷۴ الی ۱۹۹۰ صورت پذیرفته استفاده ۸ واحد یا ۸۰ گرم اتانل در روز در زنان حامله باعث سندرم الکلی جنینی و مصرف یک واحد یا ۱۰ گرم در روز موجب اثرات الکلی جنینی (Fetal alcohol effect) در نوزادان آنها می گردد (۳). این سندرم بطور کلی با ناهنجاریهای جمجمه ای- صورتی، کوتاهی شیار پلکی، هیپوپلازی آرواره فوقانی، تغییر شکل اندامها (وضعیت و حرکت تغییر یافته مفاصل)، نقایص قلبی و عروقی، میکروسفالی، عقب ماندگی ذهنی و غیره مشخص می گردد (۴،۵). علاوه بر اینها موجب کاهش طول و وزن کلی بدن جنین و افزایش وزن قلب و کلیه ها (۶،۷)، ضایعات استخوان سازی در حیوانات آزمایشگاهی (۵)، واکوئل دار شدن رتیکولوم سارکوپلاسمیک، افزایش قطرات چربی، کاهش گلیکوژن و غیرعادی بودن میتوکندری در ماهیچه های اسکلتی و هیپوتونی اندامها می گردد (۸،۹). اتانل موجب کاهش تعداد سلولهای تیموس (۱۰،۱۱)، کاهش

۱- Ph.D.، استادیار گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

تکثیر سلولی در طحال به میزان ۸ برابر (۹،۱۲)، مهار رشد سلولی و ریه هیپوپلاستیک (۱۳)، دیسترس تنفسی، کاهش ذخیره گلیکوژن در کبد جنین و ایجاد هیپوگلیسمی (۱۴) شده و در حیوانات آزمایشگاهی موجب پائین آمدن غلظت DNA و عدم نمو کامل سلولهای روده ای می گردد (۷). اتانل باعث تخریب اپی تلیوم حسی و ادم بین سلولی و واکوئل دار شدن سلولهای موئی (۱۵) در گوش داخلی و دیرباز شدن چشم (۱۶،۶)، نقص شیار بینائی، نقص عدسی، دیرجدا شدن از اکتودرم سطحی و تیرگی و عروق دار شدن قرنیهٔ بدنبال آن، ایجاد اختلال در آندوتلیوم و غشاء Descement (۱۷،۱۸)، کاهش سلولهای گانگلیونی شبکیه، هیپوپلازی عصب بینائی و غیره در چشم می گردد (۱۹). اتانل همچنین روی سیستم عصبی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی اثرات مخرب فراوانی دارد که فقط به چند نمونه از آن اشاره می گردد: عقب ماندگی ذهنی (۲۰،۴)، تأخیر در کسب رفلکس وضعیتی (۱۶)، اختلالات حرکتی (۲۱)، کاهش وزن مغز (۲۲)، کاهش میزان DNA (۲۳)، تغییر سلولهای هیپوکامپ (۲۴،۶،۴)، اختلال در مهاجرت و تمایز سلولهای تیغه عصبی (۲۵) و دیسپلازی هیپوفیز (۱۵،۲۶). در نوزادان رت هائی که در بین روزهای ۹-۵ با شیر حاوی ۴٪ اتانل از طریق گاستروستومی تغذیه شده بودند، کاهش اندازه حیوان، کاهش وزن مغز و بدن، کاهش اندازه عصب بینائی در برش عصبی و کاهش تعداد سلولهای نوروگلیا در ۱۰ روزه ۲۰٪، در ۲۹ روزه ۱۷٪، و در ۱۶ روزه ۸٪ مشاهده شده (۲۷) و قطر بزرگترین اکسونها در رت ها در همین سنین کمتر از گروه کنترل بوده است (۲۸). با توجه به بررسی بعمل آمده تاکنون اثر مصرف اتانل ۱۲٪ در دوران حاملگی و شیردهی رت بر تعداد سلولهای نوروگلیال عصب بینائی نوزادان آنها با روش خوراکی یا به عبارتی انتقال آن از طریق جفت و پستان به نوزادان آنها با این دوز و روش مورد مطالعه قرار نگرفته و به همین منظور این بررسی صورت گرفته است.



نمودار میانگین وانحراف معیار تعداد سلولهای نوروگلیا در برش عرضی عصب بینائی نوزادان رت در دو گروه اتانلی و کنترل (*p<0.01, **p<0.001)
میزان تفاوت سطح معنی داری بین دوگروه مورد مطالعه است

روش کار:

ده سر رت ماده بعنوان گروه تجربه، ده سر بعنوان گروه کنترل و ۵ سر رت نر، جمعاً ۲۵ سر از مؤسسه حصارک کرج تهیه گردید که وزن آنها ۲۰۰-۱۵۰ گرم بوده، تمامی رت ها در قفس های شماره گذاری شده، بطور جداگانه، نگهداری شدند. به گروه تجربه اتانل ۱۲٪ بروش ad libitium و در همین مدت به گروه کنترل آب ازطریق شیشه های مدرج دارای پستانک مخصوص داده شده و میزان مصرف روزانه یادادشت گردید. چهارهفته قبل از اینکه نرها و ماده ها در مجاورت هم قرار داده شده باشند، به گروه تجربه اتانل ۱۲٪ بروش مذکور داده شد و بعد نرها و ماده ها مختلط شدند و در طی مدت حاملگی و شیردهی مصرف اتانل ادامه یافت. رت های حامله را علامت گذاری کرده و زمان تولد نوزادان آنها یادداشت گردید. نوزادان ۱۶، ۲۲ و ۲۹ روزه هم از گروه کنترل و هم از گروه اتانلی به تعداد ۱۰ سر برای هر کدام از روزهای فوق انتخاب شده و با ۴ میلی گرم نمبوتال و از طریق تزریق داخل قلبی بیهوشی شدند و با استفاده از قیچی سر از تنه جدا و سقف آن تا قسمتهای طرفی جمجمه تمیز گردید و در ظرفهای حاوی نرمال سالین ۱۰٪ قرار داده شدند. پس از فیکس کامل که حدوداً ۲۵-۱۵ روز طول کشید، عصب بینائی طرف راست هر دو گروه مورد مطالعه و در روزهای مختلف مورد نظر در بین محلی که تغییر مسیر داده و از طریق کانال مربوطه وارد کاسه چشم می شود و کیاسما، برداشته شد. پس از مراحل آماده سازی بافت از آنجا که لازم بود مقطع عرضی از تمام نمونه ها تهیه گردد، لذا عصب بینایی که حدود ۴ میلی متر طول و کمتر از یک میلی متر قطر داشت، در قالب های پارافین با ارتفاع کم قرار داده شد. بعداً حدود ۴۰۰ میکرون ابتدای بافت را دور ریخته و سپس برش های ۱۰ میکرونی بطول ۰/۵ میلی متر داده شده و از هر ده مقطع یکی انتخاب گردید و با استفاده از میکروسکوپ نوری Ziess و بزرگ نمایی ۱۲/۵× ۴۰ مورد مطالعه قرار گرفت و برای این منظور سیم ۸ میکرونی از ساعت سازیها تهیه و عدسی Occular مدرج گردید. سپس با استفاده از کامپیوتر و روش های آماری (t تست) در سطح معنی داری ۵٪ آزمون شده تعداد سلولهای

گلیا مورد مطالعه طبق نمودار شماره ۱ سی و با هم مقایسه گردید.

نتایج:

تغییرات میانگین و انحراف معیار تعداد ی های نوروگلیا در دو گروه اتانلی و کنترل سه مقطع سنی (۱۶ روزه، ۲۲ روزه و ۲۹ زه) در نمودا شماره ۱ نشان داده شده است.

حنانکه ملاحظه می گردد:در نوزادان ۱۶ زه میانگین تعداد سلولها در هر برش عرضی ۱۹۹/۱ عدد (SD=۱۱/۹) و در گروه کنترل ۲۷۲/ (SD=۳۲/۲) بود که ۲۶/۶۹ درصد اهش($p< ۰/۰۰۱$) در گروه اتانلی مشاهده د.

درنوزادان ۲۲ روزه گروه اتانلی میانگین داد سلولهای نوروگلیا ۲۵۲/۴۷ عدد (SD= ۲۲/۲) و در گروه کنترل ۳۰۲/۸ عدد (SD= ۳۲/۲) بوده که گروه مورد آزمایش ۱۶/۲۹ درصد کاهش ($p< ۰/۰۰۱$) نسبت به روه کنترل داشت.

در نوزادان ۲۹ روزه میانگین تعداد سلولهای نوروگلیا در گروه اتانلی ۲۲۸/۴۲ عدد (SD=۲۳/۳) و در گروه کنترل ۳۰۱/۵ عدد (SD= ۴۱/۷) بود که ۲۴/۲۴ درصد کاهش ($p<۰/۰۰۱$) در گروه اتانلی نسبت به گروه کنترل ملاحظه گردید. بطور کلی نتایج حاکی از آن است که بیشترین کاهش در تعداد سلولها، در نوزادان ۱۶ روزه و کمترین در نوزادان ۲۲ روزه می باشد. این کاهش در میانگین تعداد سلولها در گروه اتانلی (آزمایشی) در تمام سنین مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل همسن خود از نظر آماری معنی دار بوده است.

بحث:

اثرات زیان بار مصرف اتانل بر رشد و نمو قبل و بعد از تولد در انسان بخوبی به اثبات رسیده (۴) و نوع ناهنجاری که ایجاد می نماید بستگی به نوع بافتی دارد که مستقیم و یا غیرمستقیم در معرض آن قرار گرفته اند (۲۹). در این زمینه مطالعات زیادی به عمل آمده چنانچه در سال ۱۹۹۰ Phillips و همکارانش از طریق گاستروستومی به نوزادان رت ها به همراه شیر اتانل ۴٪ در بین روزهای ۹-۵ دادند و کاهش تعداد سلولهای نوروگلیا در رت های ۱۶ روزه به میزان ۲۱٪ ملاحظه کردند (۲۷). در این مطالعه در گروه مورد آزمایش در همین سن که اتانل ۱۲٪ از طریق جفت و شیر دریافت کرده بودند، ۲۹/۶۹ درصد کاهش نسبت به گروه کنترل داشتیم که از نظر آماری معنی دار است.

در نوزادان ۲۲ روزه که بطریق گاستروستومی اتانل ۴٪ با شیر دریافت کرده بودند، میانگین سلولهای نوروگلیا ۲۷۶ عدد و در گروه کنترل ۳۰۰ عدد بوده که ۸٪ کاهش در گروه اتانلی دیده شده است(۲۷). در صورتیکه نتایج استخراج شده در این بررسی در همین سن و در گروهی که در معرض اتانل ۱۲٪ بوده اند، میانگین تعداد سلولهای نوروگلیا ۲۵۳/۴۷ و در گروه کنترل ۳۰۸/۲ عدد بود که ۱۶/۲۹ درصد کاهش داشته است. در نوزادان ۲۹ روزه آنها میانگین تعداد سلولهای نوروگلیا در گروه اتانلی ۲۱۲ و در گروه کنترل ۲۵۶ بود که ۱۷ درصد کاهش داشته است (۲۷) ولی در این مطالعه ارقام به ترتیب ۲۲۸/۴۲ و ۳۰۱/۵ بود که ۲۴/۲۴ درصد کاهش داشت و این کاهش از نظر آماری معنی دار بود. مقایسه نتایج Phillips و همکارانش با نتایج استخراج شده در این بررسی مشخص کرد در تمام گروههای سنی فوق کاهش سلولهای نوروگلیا به میزان ۳٪ بیشتر بوده است. اثر اتانل بستگی به زمان رشد و نمو، نوع ارگان، مدت تماس بافت، مقدار و طریقه مصرف آن (۹) و اختلافات ژنتیکی دارد که بر اساس تحقیقات Gilliam (۳۰) تأیید شده است. اختلاف بین نتایج بدست آمده با یافته های سایر پژوهشگران می تواند بعلل فوق باشد. نتایج بدست آمده از این بررسی اثرات زیان بار مصرف اتانل توسط مادر در دوره شیردهی و حاملگی را با این دوز و از طریق جفت و پستان بر نوزادان را تأیید می نماید. اما آنچه مسلم است، این است که مکانیسم دقیق neuroembryotoxicity اتانل شناخته نشده و ممکن است چندین مرحله سلولی و مولکولی در اثر تداخل آن تغییر کند (۳۱) و از طریق تغییرات در غشاء سلول (۳۲) و اختلال در توزیع فیلامنتهای بینابینی و کاهش fibrillary acidic protein در آستروسیت از جمله روش هایی باشد که موجب کاهش تعداد سلولهای نوروگلیا می شود (۳۳).

REFERENCES:

1- Lemoine, P.Haronsseu, H.Borteryu, J.C., lesenfants alcholiques: Anomalies Observeesa propos de 127 cas, Quest., 25 (1967):476-482.

2- Abel, E.L. Jacobson, S. Sherwin, B.T., In utero alconol exposure, functional and structural brain damage. Neurobenay-Toxicol.Teratrol., 5(1983):363-6.

3- Waterson, E.J.Murray-Lyon, I.M., Preventing alcohol related birth damage review, Soc. Sci.Med., 30(1990): 349-64.

4- Jones, K.L. Smith, D.W. Vlleland, C.W. Streissguht, A.P., Pattern of malformation

in offspring of chronic alcoholic mothers. lancet: 1(1973):1267.

5- Chernoff, G.F, The fetal alcohol syndrome in mice; an animal model Teratology, 115(1977): 223-9.

6- Francine, E., Brain myelination in the offspring of ethanol treated rats in utero versuslactational exposure by cross-fostering offspring of control pairfed Dams., Bra., Res., 309 (1984), 209-216.

7- Buts, J.P. Sokal, E.M. Van-Hoof, F., Prenata exposure ethanol in rats effects on postnatal maturation of the small intestine and liver, pediatr. Res., 32(1992):74.

8- Nyquist-Battie, C., Uphoff, C., Cole, T.B., Methanol consumption: effect on skeletal muscle development in guienea pig offspring. Alcohol.4(1987); 11-6 Nakatsuji-N; JohnsonKE Effects of ethenol on the primitive streak stage mouse embyro.teratology. 29(1984). 309,75.

9- Sterling, K.Clarren,E.I. Seorthc-Alvord, J.R. Marksumi, An.Np. Streissguth, A. David, W. Seattle-Wash, S., Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol, 4 J. pediatr. 1978.

10- Ewald, S.J. Frost,W.W., Effect of prenatal exposure to ethanol on development of the thymus. Thymus. 9(1987): 211-5.

11- Ewald, S.J., T lymphocyte populations in fetal alcohol syndrome. Alcohol. Clin. Exp.Res., 13(1989):485-9.

12- Redei, E. Clark, W.R. McGivern, R.F., Alcohol exposure in utero results in diminished T-Cell function and alterations in brain corticotropin-releasing factor and ACTH content-Alcohol. Clin. Exp. Res., 13(1989): 439-43.

13- Inseiman, L.S. Fisher, S.E spencer, H.Atkinson, M. Effect of intra uterine ethanol exposure on fetal lung growth, pediatr. Res., 19(1985):12-4.

14- Witek, Janusek, L., Maternal ethanol ingestion effect on maternal and neonatal glucose balance, Am.J. phy., 251(1986): 178-84.

15- Nordemar, H., Alcohol and ultrastructural changes in the developing inner ear and in vitro study, Acta., otolarynagol. Stockn., 105(1988):75-81.

16- Gottesfeid, Z. Silverman, B.B., Developmental delays associated with prenatal alcohol exposure are reversed by thyroid hormone treatment, Neurosci.lett., 109 (1990):42-7.

17- Cook, C.S. Nowolny, A.Z. Sulik, K.K., Fetal alcohol syndrome. Eyomalformalinos in a mouse model, Arch.Ophthalmol., 105(1987):1576-81.

18- Stromland,K., Occular involvement in the fetal alcohol syndrome. Survophthalmol., 31(1987):227-84.

19- Clarren, S.K., Astley, S.J., Bowden., D.M., H. Milam, A.H., Rudeen, P.K. Shoemaker, W.J., Neuroanatomic and neurochemical abnormalities in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during gestation. Alcohol. clin. Exp. Res., 14(1990): 647-83.

20- Arishima, K. Lee, M. Yamamoto, M.Eguchu, Y., Compensatory adrenal hypertrophy following unilarteral adrenalectomoy of fetuses of rats given alcohol throughout gestation fetal.ther., 4 (1989):171-7.

21- Valglenova, J. Petkow, V.V., Effects of ethanol administered during pregnancy and lactation on the offspring survival growth and exploratroy behavior, Acta. Physiol.pharmacol.Bulg., 14(1988)33-9.

22- Zimmmerberg, B. Reuter, J.M., Sexually dimorphic behavioral and brain asymmetrics in neonatal rats ,Brain Res., 46 (1989):281-290.

23- Henderson, G.L. Schenker, S., the effect of maternal alcohol consumption on the viability and visceral development of the newborn rat Res. Commun. Chem. Pathol.Pharmacol., 16(1972): 15-32.

24- Davison, A.N. Dobbing, J., Myetination as a vulnerable period brian development, Brit.Med. Bul., 22(1966) 40-44.

25- Hassler, J.A.Moran, D.J., Effect of ethanol on the cytoskeleton of migrating and differentiating neural crest cells: possible role in teratogenesis J. Carniofac - Genet-Dev-Biol-Suppl 2(1986): 129-36.

26- Kotch, L.E. Sulik, K.K., Experimental fetal alcohol syndrome: proposed pathogenic basis for variety of associated facial and brain anomalies, Am. Med. Gent., 44 (1992): 168-76.

27- Philips, D.E., Effects of limited postnatal ethanol exposure on the development of myelin and nerve fibre in rat optic nerve. Exp. Neuro., 103(1989): 90-100.

28- Phillips, D.E., Krueger, S.K., Effects of postnatal ethanol exposure on glial cell development in rat optic nerve, Exp.Neuro., 107(1990):97-105.

29- Khera, K.S., Chemically induces alterations in maternal homeostasis and histology of conceptus: their etiologic significance in rat fetal anomalies, teratology, 44 (1991): 259-297.

30- Gilliam, D.M., Irtenkauf, K.T., Maternal genetic effects on ethanol teratogenesis and dominance of relative embryonic resistance to malformations, Alcohol Clin. Exp. Res., 14(1990): 539-45.

31- Kentroti, S. Vernadakis, A., Neuronal plasticity in the developing chick brain interaction of ethanol and neuropeptides,

Deve. Brain Res., 56(1990)205-210.
32- Renau etal., Effects of prolonged ethanol exposure on the glial fibrillary acidic protein, J. Histochem. cytochem., 37(1989): 229-40.
33-Gressens, P. Lammens, M.Picard, J.J. Evard, P., Ethanol induced disturbances of gliogenesis and neuronogenesis in the developing murine brain an in vitro in vivo immunohistochemical and u structural study, Alcohol,227 (1992): 26.

هشدار در مورد شکل تزریقی پیروکسیکام

پیروکسیکام یک داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی است که فقط در اختلالات مفصلی و اسکلتی- عضلانی، نظیر اسپوندیلیت آنکیلوزان، استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید و نقرس حاد مورد مصرف دارد.

از آنجایی که شکل تزریقی این دارو به تازگی وارد بازار دارویی ایران شده است، با توجه به عوارض ناخواسته ناشی از آمپول دیکلوفناک، به منظور کاهش عوارض ناخواسته ناشی از فرم تزریقی پیروکسیکام، لازم است نکات زیر را به اطلاع همکاران محترم برسانیم:

۱- بطور کلی تزریق این دارو در کودکان در هیچ شرایطی مورد تأیید قرار نگرفته است.

۲- تجویز فرم تزریقی پیروکسیکام به منظور کاهش تب به خصوص در کودکان به هیچ عنوان توصیه نشده است.

۳- درد و گاهی آسیب بافتی در محل تزریقی از عوارض تزریقی عضلانی این دارو می باشد.

۴- پارستزی به دنبال تزریق عضلانی این دارو گزارش شده است.

۵- در حدود ۳۰٪ افرادی که روزانه ۲۰ میلی گرم پیروکسیکام (خوراکی- تزریقی) دریافت می دارند، دچار عوارض ناخواسته سیستمیک این دارو می گردند که عمدتاً به صورت عوارض گوارشی است.

۶- ایمنی و اثربخشی فرم خوراکی پیروکسیکام به منظور درمان علامتی آرتریت جوانی در کودکان مورد تأیید قرار نگرفته است.

۷- مصرف این دارو ممکن است بعضی از علائم بروز عفونت (افزایش درجه حرارت بدن) را در بیمار مخفی نگاهدارد.

۸- به منظور کاهش تخریب بافتی در محل تزریق توصیه می شود به صورت عمیق در عضله سرینی تزریق گردد.

۹- آمپول پیروکسیکام نیز به همان میزان دیکلوفناک تزریقی می تواند عوارض ناخواسته ایجاد نماید.

خواهشمند است در صورت مشاهده هرگونه عارضه، فرم مخصوص ثبت و بررسی عوارض داروها را تکمیل نموده و به آدرس تهران- صندوق پستی ۱۹۴۸-۱۴۱۸۵ ارسال نموده و یا با شماره تلفن ۶۴۰۵۵۶۹ تماس حاصل فرمایید.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها- دفتر تحقیق و توسعه معاونت غذائی و دارویی
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی