

اثر عصاره‌ی آقطی (*Sambucus ebulus*) و اریترومايسين روی تغییرات هیستومورفومتریک ناشی از آلبندازول در جفت موش صحرائی

محمود خاکساری مهابادی^۱، رضا رنجبر^۱، حسین نجف‌زاده ورزی^۲، حسن مروتی^۳، لک‌الناز^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گزارش‌هایی وجود دارد که آلبندازول از جفت عبور می‌کند و باعث ناهنجاری در جنین می‌شود. همچنین، شواهدی در دست است که علت اصلی عوارض ناشی از آلبندازول متابولیت سولفوکسید آلبندازول می‌باشد که در کبد تولید می‌گردد. به این منظور، اریترومايسين به عنوان مهار کننده‌ی آنزیم‌های متابولیزه کننده انتخاب شد. از سوی دیگر، رادیکال‌های آزاد از دلایل عمده‌ی اثرات و عوارض ناهنجاری‌زایی هستند. به این منظور، از عصاره‌ی گیاه آقطی به عنوان آنتی‌اکسیدان استفاده شد.

روش‌ها: تعداد ۴۲ سر موش صحرائی آبستن به ۶ گروه تقسیم شدند. گروه اول، هم حجم با آلبندازول، نرمال‌سالین به صورت خوراکی، گروه دوم آلبندازول با دز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی، گروه سوم آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی با دز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، گروه چهارم آلبندازول به همراه اریترومايسين با دز ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، گروه پنجم عصاره‌ی آقطی و گروه ششم اریترومايسين دریافت کردند. تمامی داروها در روزهای ۹-۱۱ آبستنی تجویز شدند. در روز بیستم آبستنی، برش‌های میکروسکوپی از جفت جنین‌ها تهیه و به روش هماتوکسیلین-انوزین و تری کروم Mason رنگ‌آمیزی و مطالعه شدند.

یافته‌ها: بررسی میکروسکوپی نشان داد که در گروه آلبندازول ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه شاهد افزایش و ضخامت لایه‌ی لایبرنت، کاهش معنی‌داری داشت. در گروه چهارم، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه آلبندازول به تنهایی تغییر معنی‌داری نداشت، اما ضخامت لایه‌ی لایبرنت افزایش معنی‌دار را نشان داد. در گروه سوم، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در مقایسه با گروه آلبندازول کاهش و ضخامت لایه‌ی لایبرنت افزایش معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی نسبت به اریترومايسين در کاهش عوارض ناشی از آلبندازول روی جفت مؤثرتر می‌باشد.

واژگان کلیدی: عصاره‌ی آقطی، جفت، آلبندازول، جنین، موش صحرائی

ارجاع: خاکساری مهابادی محمود، رنجبر رضا، نجف‌زاده ورزی حسین، مروتی حسن، لک‌الناز. اثر عصاره‌ی آقطی (*Sambucus ebulus*) و اریترومايسين روی

تغییرات هیستومورفومتریک ناشی از آلبندازول در جفت موش صحرائی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۲): ۱۹۱۵-۱۹۰۲

مقدمه

نشده یا ناهنجاری‌ها بر روی جنین شوند (۱). جفت، نقش بسیار مهمی در رشد و نمو جنین ایفا می‌کند. متابولیسم و انتقال انواع مواد غذایی و مواد زاید، انتقال الکترولیت‌ها و تبادل گازهای تنفسی، تولید انواع هورمون‌ها، آنتی‌بادی‌ها و اتصال جنین به دیواره‌ی رحم از مهم‌ترین وظایف جفت محسوب می‌شود (۲). تمایز مورفولوژی جفت‌های حیوانات آزمایشگاهی بدون شک برای

داروها یا مواد شیمیایی برای ایجاد اثرات مخرب در رویان می‌بایست از جفت عبور کنند. جفت یک سد لیپیدی بین مادر و جنین است و داروها به طور عمده با انتشار غیر فعال از آن عبور می‌کنند. در هنگام عبور دارو از جفت، تغییرات فیزیولوژیکی بر روی متابولیت‌های حاصل از آن‌ها ایجاد می‌شود که می‌تواند منجر به عوارض پیش‌بینی

۱- دانشیار، گروه آناتومی و جنین‌شناسی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۲- استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز و مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، مرکز تحقیقات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳- استاد، گروه بافت‌شناسی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴- دکتری تخصصی علوم آناتومی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

اریترومایسین، از سد جفتی نیز عبور می‌کند و انتقال جفتی آن کمتر از ۵ درصد می‌باشد و غلظتی حدود ۵۰-۲۰ درصد غلظت سرمی مادر، در جنین ایجاد می‌کند (۱۶). بنابراین، در درمان عفونت‌های مادران در طی دوران بارداری، می‌توان به راحتی از آن استفاده کرد (۱۷). خطر تراژدی‌های ناشی از آقطی مشخص در طی بارداری بر روی جنین از اریترومایسین دیده نشده است. همچنین، در دزهای بالاتر و در طی روزهای بحرانی بارداری (دوره‌ی تکاملی) هیچ ناهنجاری را نشان نمی‌دهند (۱۷-۱۸).

در بررسی‌های صورت گرفته در سه ماهه‌ی اول، دوم و سوم بارداری در انسان و نیز در موش سوری و موش صحرایی در روزهای مشابه، هیچ اثری سمی از اریترومایسین بر روی جنین گزارش نشده است (۱۹، ۱۴).

آقطی، گیاهی از خانواده‌ی کاپریفولیاسه (Caprifoliaceae) و تیره‌ی سامبکوس (*Sambucus*) می‌باشد. گونه‌های آقطی سفید (*S. ebulus*) و آقطی سیاه (*S. nigra*) در سراسر اروپا، آسیا و شمال آفریقا و آقطی قرمز (*S. racemosa*) در قسمت‌های وسیعی از اروپا، آسیا و شمال آمریکا جدا می‌شود. گونه‌های آقطی سفید و سیاه در ایران بیشتر وجود دارند. نوع سفید آن در شمال ایران و نوع سیاه آن در حوالی همدان، تهران، سمنان و کردستان یافت می‌شود (۲۰-۲۱).

فلاونوئیدهای موجود در عصاره‌ی آقطی سفید دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد قارچی و ترمیم زخم می‌باشند. مهار پراکسیداسیون لیپید که تحت اثر فلاونوئیدی است، باعث افزایش توان زیستی فیبریل‌های کلاژن شده و ترمیم زخم نیز با افزایش کلاژن و ثبات فیبرها سرعت می‌گیرد. به طور کلی، عصاره‌ی آقطی سفید دارای اثرات سریع کننده بر روی فاز پرولیفراسیون در ترمیم زخم است (۲۰).

ابراهیم‌زاده و همکاران، عصاره‌ی آقطی را دارای قدرت شلاته‌کنندگی یون آهن و نیتریک اکسید و پراکسید هیدروژن دانستند و این توانایی را مربوط به خاصیت آنتی‌اکسیدانی این عصاره گزارش دادند؛ آنان اعلام کردند فعالیت آنتی‌اکسیدانی با افزایش دز مصرفی از آقطی افزایش می‌یابد (۲۲).

در مطالعه‌ی Balkan و همکاران، اثر ضد التهابی آقطی سفید بر روی ماکروفاژها بررسی شد و بیان گردید که ترکیبات آن می‌توانند تولید Tumor necrosis factor (TNF) و اینترلوکین را کاهش دهد (۲۳). همچنین، محمودی و همکاران، در مدل تجربی در موش سوری نشان دادند که عصاره‌ی آقطی سفید و آقطی سیاه، اثر ضد افسردگی دارد (۲۴).

رادیکال‌های آزاد، از دلایل عمده‌ی اثرات و عوارض ناهنجاری‌زایی هستند، پس به کارگیری عوامل آنتی‌اکسیدان، می‌تواند

درک فرایندهای انسانی مورد نیاز است (۳). جفت، از نظر ساختار بافتی از دو لایه‌ی مادری و جنینی تشکیل شده است (۴) که دارای ناحیه‌ی لایبرنت، قاعده‌ای و دسیدوای مادری می‌باشد. در ناحیه‌ی لایبرنت، سه لایه از سلول‌های تروفوبلاست به نام سیتوتروفوبلاست و سین سیشیوتروفوبلاست وجود دارد که فضاها را از عروق جنینی جدا می‌کنند. ناحیه‌ی بازال نزدیک به بخش دسیدوا قرار دارد و ناحیه‌ی اتصال نیز نامیده می‌شود و از سلول‌های غول‌پیکر تروفوبلاست، اسپونژیوتروفوبلاست تشکیل شده است. در ناحیه‌ی دسیدوا، سلول‌های دسیدوایی مزومتروم قرار دارند (۵-۴).

بنزیمیدازول‌ها یا داروهای ضد کرم، از جمله داروهایی هستند که دارای اثرات ناهنجاری‌زایی شناخته شده‌اند. آلبندازول در این دسته از داروها قرار می‌گیرد و دارویی وسیع‌الطیف است و بر روی انواع انگل‌ها، (ضد نماتودها، ضد سستودها و ضد ترماتود) اثر می‌کند (۶)، اما با توجه به مطالعات گسترده‌ی انجام شده بر روی حیوانات مختلف (۷-۸)، مشخص شده است که این دارو دارای خواص تراژدی‌زایی قابل ملاحظه است. از این رو، استفاده از آن را به ویژه در سه ماهه‌ی اول بارداری در انسان منع کرده‌اند (۶). آلبندازول و متابولیت‌های آن، به علت وزن مولکولی پایین (۲۶۵ دالتون)، توانایی عبور از جفت را دارند و با اتصال به میکروتوبول‌های سلولی، دارای اثرات توکسیک و ناهنجاری‌زایی بر روی جنین می‌باشند (۹).

بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که سولفوکسید آلبندازول بیشتر از متابولیت‌های دیگر دارای اثرات تراژدی‌زایی است. رابطه‌ی معنی‌دار بین اثرات ناهنجاری‌زایی تکاملی و غلظت سولفوکسید آلبندازول وجود دارد که ثابت می‌کند بیشتر عوارض آن بر روی جنین، به علت وجود این متابولیت می‌باشد (۱۰-۱۱). تعداد زیادی از محققین نظیر Moroni و همکاران (۱۲) و نیز Gokbulut و همکاران (۱۳) عقیده داشتند که بیشتر متابولیسم آلبندازول در کبد و توسط سیستم فلاوین مونوکسیداز و سیتوکروم P450 می‌باشد. بنابراین، چنانچه بتوان مانع از ایجاد این متابولیت شد یا میزان آن را کاهش داد، می‌توان از عوارض تراژدی‌زایی آن کاست؛ به این منظور، اریترومایسین به عنوان مهار کننده‌ی آنزیم‌های متابولیزه کننده انتخاب شد.

اریترومایسین، نوعی آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی و یک باز آلی باکتریواستاتیک می‌باشد که متوقف کننده‌ی رشد باکتری است و در غلظت‌های بالا، به صورت باکتریوسید عمل می‌کند (۱۴). متابولیسم اریترومایسین، بیشتر در کبد صورت می‌گیرد و باعث مهار آنزیم‌های کبدی می‌شود. بنابراین، در متابولیزه داروهایی که در کبد صورت می‌گیرد، اختلال ایجاد می‌کند (۱۵-۱۴). مولکول‌هایی با وزن بیش از ۵۰۰ دالتون، از جفت به آرامی عبور می‌کند و ماکرولیدها به دلیل وزن بیش از ۷۰۰ دالتون، به میزان کمی از جفت عبور می‌نمایند.

دانشکده‌ی دام‌پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز مطابق با دستورالعمل‌های بین‌المللی آزمایش‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفت. برای کاهش درد و رنج حیوانات، از حداقل تعداد حیوان جهت به دست آوردن داده‌های قابل اطمینان استفاده شد.

برای انجام عمل جفت‌گیری، هر سه سر موش صحرایی ماده با یک سر موش صحرایی نر کنار یکدیگر قرار داده شدند و روز بعد، با مشاهده‌ی پلاک واژنی، روز صفر آبستنی تعیین گردید. موش‌های صحرایی آبستن در ۶ گروه مجزا و در هر گروه به طور میانگین ۵ سر موش صحرایی آبستن نگهداری شد. تزریقات در گروه‌های موش‌های آبستن مورد مطالعه در روزهای ۱۱-۹ آبستنی انجام شد که در ادامه شرح داده می‌شود. در گروه اول (گروه شاهد)، هم حجم با آلبندازول، نرمال‌سالیین به صورت خوراکی داده شد. در گروه دوم، موش‌ها آلبندازول را با دز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی دریافت کردند (۲۷، ۳) در گروه سوم، موش‌ها همراه با آلبندازول با دز پیش‌گفته، عصاره‌ی آقطی با دز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۲۸). در گروه چهارم، موش‌ها همراه با آلبندازول با دز پیش‌گفته، اریترومایسین با دز ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۲۹). در گروه پنجم، موش‌ها اریترومایسین با دز ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در گروه ششم، موش‌ها عصاره‌ی آقطی با دز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

- طرز تهیه نمونه‌های جفت از جنین موش صحرایی: در روز ۲۰ آبستنی، تمام موش‌ها به وسیله‌ی کلروفورم آسان‌کشی شدند و پس از باز کردن محوطه‌ی شکمی و برش شاخ‌های رحم، جنین‌ها از رحم موش مادر خارج گردیدند. بلافاصله جنین‌ها از کیسه‌ی آمنیون خارج شدند و اتصال جفت به جنین نیز به آرامی جدا شد. وزن، قطر و ضخامت آن به کمک ترازو و کولیس اندازه‌گیری شد. سپس، جهت تهیه‌ی مقاطع میکروسکوپی، نمونه‌هایی به بیشینه‌ی ضخامت ۰/۵ سانتی‌متر از جفت جنین‌ها برداشت و در محلول ثبوت Buen قرار داده شدند. سپس، طبق روش معمول تهیه‌ی مقاطع بافتی با استفاده از دستگاه هیستوتکنیک (Histotechnique) مراحل مختلف پاساژ شامل آب‌گیری، شفاف کردن و آغشتگی به پارافین انجام گرفت. لازم به ذکر است که برای از بین رفتن رنگ زرد حاصل از اسید پیکریک محلول بوئن، نمونه‌ها به مدت ۳-۱/۵ ساعت قبل از پاساژ بافتی در الکل ۵۰ درجه قرار گرفته و شستشو داده شدند. سپس، نمونه‌ها قالب‌گیری شدند و با استفاده از میکروتوم دورانی که مناسب‌ترین و معمول‌ترین روش تهیه‌ی مقاطع بافتی است، برش‌هایی با ضخامت ۵-۶ میکرومتر تهیه شد و پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین (Hematoxiline-Eosine یا H&E) و تری‌کروم ماسون

باعث کاهش این عوارض شود. به این منظور، از عصاره‌ی گیاه آقطی به عنوان آنتی‌اکسیدان استفاده شد و از آن جایی که تأثیر عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و اریترومایسین روی ناهنجاری‌زایی‌های آلبندازول به خصوص روی تغییرات بافت‌شناسی ناشی از آلبندازول در جفت جنین موش صحرایی بررسی نشده است. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر نقش این عصاره در کاهش یا پیش‌گیری از این تغییرات در جفت جنین موش صحرایی ارزیابی گردید.

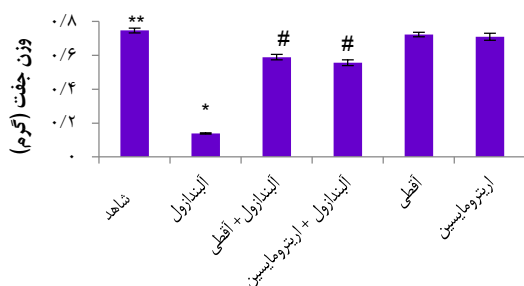
روش‌ها

داروها: داروهای مورد استفاده در این مطالعه شامل پودر خالص آلبندازول (Sigma, USA) و اندام هوایی گیاه آقطی (ایران) بودند.

تهیه‌ی گیاه آقطی (*Sambucus ebulus*) جهت آزمایش: اندام‌های هوایی گیاه آقطی شامل برگ، ساقه و گل گیاه آقطی از استان مازندران، جاده‌ی قائم‌شهر - ساری جمع‌آوری شد. در این مطالعه، از روش خیساندن جهت تهیه‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه استفاده شد. در این روش، ابتدا ۴۰۰ گرم اندام هوایی خشک گیاه توسط آسیاب برقی خرد شد. نباید در این مرحله بیش از اندازه گیاه را خرد کرد؛ چرا که ایجاد حلالیت خمیری نمود و حالت خمیری مانع نفوذ حلال در ذرات گیاه و موجب اختلال در عمل عصاره‌گیری می‌شود (۲۵). در هر بار، عصاره‌گیری مقدار ۱۰۰ گرم گرد اندام هوایی گیاه وزن شد و درون یک ظرف مناسب با فضای کافی و دهانه‌ی باریک وارد شد و مقدار ۱۰۰۰ میلی‌لیتر حلال هیدروالکلی (اتانول ۷۰ درجه) به آن اضافه و درب ظرف مسدود و به مدت ۷۲ ساعت نگهداری شد. هر ۱۲ ساعت یک بار، این ظرف برای مدتی تکان داده شد. پس از ۴۸ ساعت، محتویات ظرف توسط قیف Buchner صاف و عصاره‌ی حاصل توسط دستگاه دوار تغلیظ شد و عصاره‌ی تغلیظ شده پس از نگهداری در Oven در دمای ۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به طور کامل خشک شد. درصد ماده‌ی خشک به کمک حرارت و توزین مداوم محاسبه و ۲ درصد ارزیابی شد. عصاره‌ی به دست آمده تا زمان مصرف در یخچال نگهداری شد (۲۶).

حیوانات: در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نر و ماده‌ی نژاد Wistar که از مرکز تحقیقات و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز خریداری شدند، استفاده گردید. موش‌های صحرایی با سنین حدود ۴-۳ ماهگی و میانگین وزنی 20 ± 20 گرم، حدود یک هفته به منظور تطابق با شرایط محیطی در خانه‌ی حیوانات به طور مجزا از یکدیگر، تحت دمای 21 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد و دوره‌ی ۱۲ ساعت روشنایی ۱۲ ساعت تاریکی، شرایط یکسان تغذیه‌ای و محیطی نگهداری شدند. شیوه‌نامه‌های تجربی مورد استفاده توسط شورای گروه علوم پایه‌ی

کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين، با گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). لازم به ذکر است که تغییر معنی‌داری در مقایسه‌ی میانگین این پارامتر در گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد دیده نشد، اما نسبت به گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول، افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین \pm انحراف معیار وزن جفت در گروه‌های مختلف * اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی با سایر گروه‌ها؛ ** اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه شاهد با همه‌ی گروه‌ها به غیر از گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی؛ # اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين با سایر گروه‌ها

نتایج حاصل از میانگین قطر جفت: نتایج حاصل از ارزیابی‌های

انجام شده بر روی قطر جفت در شکل ۲ آمده است و نتایج حاصل از این ارزیابی، در گروه‌های شاهد، دریافت کننده‌ی آلبندازول، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين، دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و دریافت کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی به ترتیب $0/15 \pm 0/02$ ، $0/17 \pm 0/16$ ، $0/16 \pm 0/13$ ، $0/13 \pm 0/06$ ، $0/14 \pm 0/14$ و $0/14 \pm 0/13$ میلی‌متر محاسبه شد. همان‌طور که در شکل نیز مشخص شده است، میانگین قطر جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).

همچنین، ارزیابی‌های صورت گرفته در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). میانگین قطر جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).

(Masson's trichrome) در زیر میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند (۳۰).

در مطالعه‌ی هیستومتریک، به طور عمده دو لایه‌ی اسپانژیوم (اتصال) و لایرنیت که دو بخش عمده‌ی جفت در موش صحرائی می‌باشند، در گروه‌های مختلف دریافت کننده‌ی داروهای مورد مطالعه واقع شدند و نتایج به دست آمده مورد مقایسه قرار گرفتند.

در بررسی‌های هیستومتریک در نمونه‌های جفت، به منظور اندازه‌گیری ضخامت لایه‌ی لایرنیت و لایه‌ی اسپانژیوم از عدسی چشمی مدرج میکروسکوپ Olympus مدل BH₂ با تقسیمات مشخص شده استفاده گردید. جهت شمارش سلول‌های غول پیکر، حداقل ۵ برش بافتی از هر نمونه در گروه‌های مختلف داده شد و در هر برش، حداقل ۶ میدان دید میکروسکوپی با عدسی چشمی ۲۰ در ناحیه‌ی اسپانژیوم مورد شمارش و مقایسه قرار گرفت. در این مرحله نیز از میکروسکوپ Olympus و عدسی چشمی مدرج استفاده شد.

آنالیز آماری: نتایج آماری به دست آمده در هر کدام از مراحل پژوهش ثبت شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و با کمک آزمون One-way ANOVA جهت مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه و پس از آزمون Least significant difference (LSD) جهت مقایسه‌ی دو به دو این متغیرها و تعیین معنی‌دار بودن و نبودن آن‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از میانگین وزن جفت: میانگین‌های وزن جفت ارزیابی شده در گروه‌های شاهد، دریافت کننده‌ی آلبندازول، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين، دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و دریافت کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی به ترتیب $0/01 \pm 0/07$ ، $0/04 \pm 0/14$ ، $0/01 \pm 0/59$ ، $0/02 \pm 0/56$ ، $0/01 \pm 0/02$ و $0/02 \pm 0/07$ گرم ارزیابی شد. نتایج حاصل از این بررسی‌ها در شکل ۱ آمده است.

بررسی‌های انجام شده، کاهش معنی‌داری در وزن جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی در مقایسه با گروه شاهد را نشان داد ($P < 0/001$). همچنین، کاهش معنی‌داری در میانگین وزن جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد ($P < 0/001$). میانگین وزن جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی و گروه دریافت

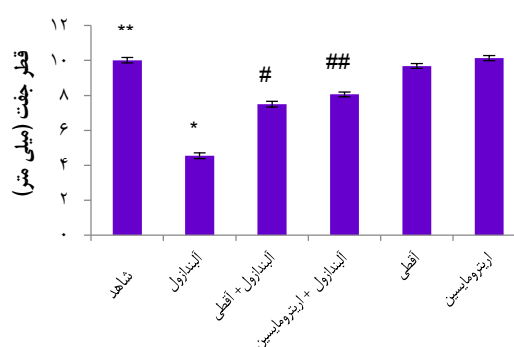
نتایج به دست آمده در گروه‌های شاهد، دریافت کننده آلبندازول، دریافت کننده آلبندازول به همراه عصاره آقطنی، دریافت کننده آلبندازول به همراه اریترومايسين، دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و دریافت کننده اریترومايسين به تنهایی به ترتیب $0/08 \pm 1/70$ ، $0/05 \pm 0/90$ ، $0/06 \pm 1/40$ ، $0/06 \pm 1/30$ ، $0/08 \pm 1/70$ و $0/09 \pm 1/50$ میلی‌متر حاصل شد.

میانگین ضخامت جفت در گروه دریافت کننده آلبندازول نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). بررسی‌های صورت گرفته در سایر گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که میانگین ضخامت جفت در گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه آقطنی و گروه دریافت کننده آلبندازول همراه اریترومايسين نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). در عوض، مقایسه میانگین ارتفاع جفت در این دو گروه با گروه دریافت کننده آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).

هر چند تغییر معنی‌داری بین گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد مشاهده نشد، اما میانگین ضخامت جفت در گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی در مقایسه با گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه آقطنی و گروه دریافت کننده آلبندازول همراه اریترومايسين افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/030$). حال آن که در گروه دریافت کننده اریترومايسين به تنهایی، این تغییر معنی‌دار در مقایسه با گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه آقطنی و گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه اریترومايسين، مشاهده نشد، اما مقایسه این دو گروه با گروه دریافت کننده آلبندازول افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).

بررسی نتایج میکروسکوپی جفت های استخراج شده از گروه

شاهد: ناحیه‌ی اول جفت، لایه‌ی اتصال (ناحیه‌ی اسپانژیوم) که مجاور به ناحیه‌ی آندومتر رحم (ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس) می‌باشد و شاخص این لایه، وجود سلول‌های غول‌پیکر بود. سلول‌های غول‌پیکر، سلول‌هایی بزرگ و دارای ۲-۳ هسته‌ی مشخص هستند. سلول‌های اسپانژیوبلاست در این لایه نیز قابل شناسایی بودند که سلول‌های بزرگ با هسته‌ی گرد در مرکز داشتند. همچنین، در این لایه، لاکوناها قابل مشاهده می‌باشند. ناحیه‌ی دوم، لایه‌ی لایبرنت اغلب دارای لاکونا‌های مادری و مویرگ‌های جنینی می‌باشند و بیشتر تبدلات بین مادر و جنین از طریق این ناحیه صورت می‌گیرد. سلول‌های تروفوبلاست که شامل سیتوتروفوبلاست و سنسیشیوتروفوبلاست می‌باشد و گلبول‌های قرمز در این لایه قابل شناسایی هستند (شکل ۴). در رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم نیز



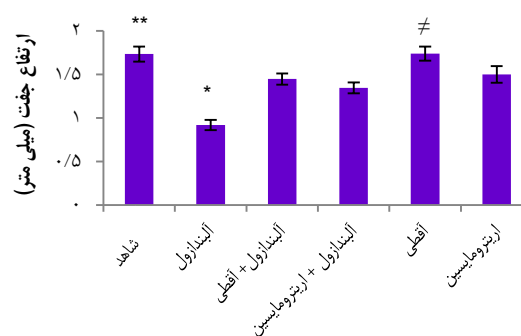
شکل ۲. مقایسه میانگین \pm انحراف معیار قطر جفت در گروه‌های مختلف

* اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت کننده آلبندازول به تنهایی با سایر گروه‌ها؛ ** اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه شاهد با همه‌ی گروه‌ها به استثنای گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی؛ # اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه عصاره آقطنی با سایر گروه‌ها؛ ### اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه اریترومايسين با سایر گروه‌ها

در ضمن، تفاوت معنی‌داری در میانگین قطرهای حاصل از گروه‌های دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد دیده نشد؛ حال آن که مقایسه این دو گروه با گروه دریافت کننده آلبندازول افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).

نتایج حاصل از میانگین ضخامت (ارتفاع) جفت: نتایج حاصل

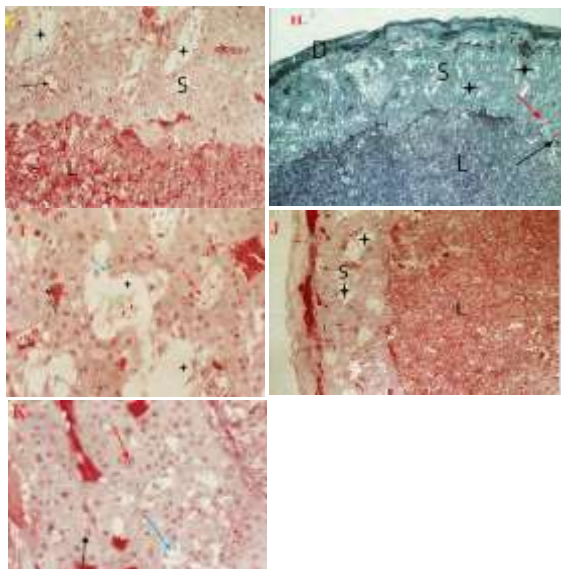
از ارزیابی‌های صورت گرفته بر روی میانگین ضخامت جفت در شکل ۳ آمده است.



شکل ۳. مقایسه اختلاف میانگین \pm انحراف معیار ارتفاع (ضخامت) جفت در گروه‌های مختلف

* اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت کننده آلبندازول با سایر گروه‌ها؛ ** اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه شاهد با سایر گروه‌ها به غیر از گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی؛ # اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی با سایر گروه‌ها به استثنای گروه شاهد

تخریب رشته‌ها و ماده‌ی زمینه‌ای و جدا شدن سلول‌ها و در پاره‌ای از موارد از بین رفتن هسته‌ها و سلول‌ها و همچنین، وسیع شدن لاکوناها دیده می‌شود، اما بر روی ناحیه‌ی لایبرنت اثری نداشته است و ناحیه‌ی لایبرنت بدون تغییر نسبت به گروه شاهد دیده شد (شکل ۵).



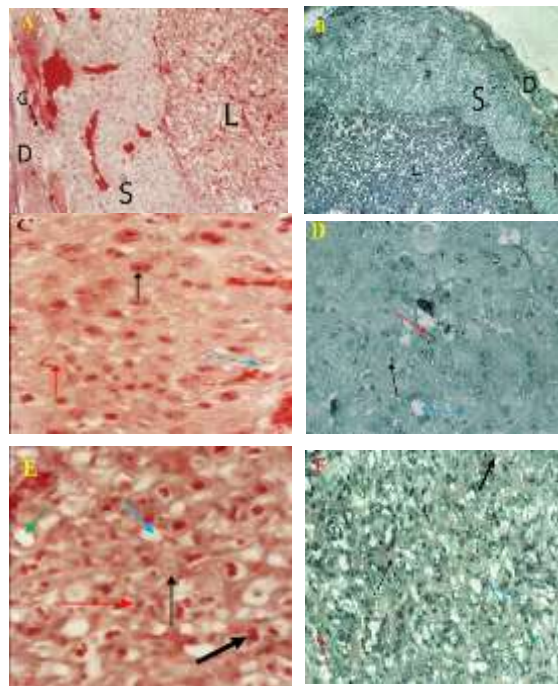
شکل ۵. ساختار میکروسکوپی جفت‌های گروه‌های مورد مطالعه

در تصاویر G، H و I، ناحیه‌ی اسپانژیوم (S) و ناحیه‌ی لایبرنت (L) و در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول قابل مشاهده است. تخریب در ناحیه‌ی اسپانژیوم تحت اثر آلبندازول با ستاره و وسیع شدن لاکوناها در ناحیه‌ی اسپانژیوم با پیکان سیاه مشخص شده است، اما بر روی ناحیه‌ی لایبرنت اثری ندارد. در تصویر J، ناحیه‌ی اسپانژیوم (S) و ناحیه‌ی لایبرنت (L) در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين قابل مشاهده است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد، تخریب ناحیه‌ی اسپانژیوم با ستاره قابل مشاهده است و ناحیه‌ی لایبرنت بدون تخریب است. همچنین، در تصویر K در ناحیه‌ی اسپانژیوم جفت گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی، سلول‌های غول‌پیکر (پیکان قرمز)، سلول‌های اسپانژیوبلاست (پیکان سیاه) و وسیع شدن لاکوناها (پیکان آبی) قابل مشاهده است. تصاویر G و J و K (H&E × ۴۰۰) و تصاویر H (Mason's trichrome × ۲۰۰).

میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ۶ فیلد شمارش شده در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول در لایه‌ی اسپانژیوم $57/9 \pm 2/4$ بود و نتایج نشان داد که نسبت به میانگین گروه شاهد، افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$) (جدول ۱).

ارزیابی‌های هیستومتری صورت گرفته نشان داد که میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم یا اتصال و لایه‌ی لایبرنت به ترتیب در این گروه $1134/09 \pm 88/42$ و $1115/81 \pm 317/67$ میکرومتر بود. ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$) (شکل ۶)؛ در عوض، میانگین ضخامت لایه‌ی لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی

هسته‌ها اغلب به رنگ سیاه مشخص می‌باشد. ارزیابی‌های هیستومتری در گروه شاهد نشان داد که میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و میانگین لایه‌ی لایبرنت به ترتیب $77/18 \pm 727/12$ و $4641/00 \pm 456/17$ میکرومتر در نمونه‌های جفتی تحت بررسی بود.

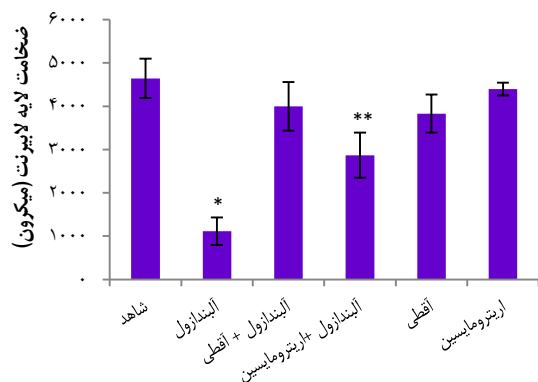


شکل ۴. ساختار میکروسکوپی جفت‌های گروه شاهد

در تصاویر A و B، ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس (D)، سلول‌های غول‌پیکر (G)، ناحیه‌ی اسپانژیوم (S) و ناحیه‌ی لایبرنت (L) و در تصاویر C و D، در ناحیه‌ی اسپانژیوم، سلول‌های غول‌پیکر (پیکان قرمز) و سلول‌های اسپانژیوبلاست (پیکان سیاه) و لاکونای خونی (پیکان آبی) قابل مشاهده هستند. همچنین، در تصاویر E و F، در ناحیه‌ی لایبرنت، سلول‌های سینتیوتروفوبلاست (پیکان سیاه)، سنسیشیوتروفوبلاست (پیکان قرمز)، لاکونای مادری (پیکان آبی)، مویرگ‌های جنینی (پیکان سبز) و گلبول‌های قرمز (پیکان سیاه ضخیم) مشاهده می‌شود. در رنگ‌آمیزی تری‌کروم ماسون (Mason's trichrome) هسته‌ها سیاه رنگ شده‌اند. تصاویر A و C و E (H&E × ۴۰۰) و تصاویر B، D و F (Mason's trichrome × ۴۰۰).

میانگین حاصل از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم از نمونه‌ی جفت‌های استخراج شده به کمک عدسی چشمی مدرج و میکروسکوپ نوری به دست آمد و مورد مقایسه قرار گرفت. میانگین به دست آمده از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ۶ فیلد میکروسکوپی در گروه شاهد $23/7 \pm 2/7$ ارزیابی شد.

بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول: در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول، ناحیه‌ی اتصال تحت اثر آلبندازول نسبت به گروه شاهد دچار تخریب شدید شده است. این تخریب، به صورت از هم گسیختگی بافت همبند که شامل



شکل ۷. مقایسه‌ی اختلاف میانگین ± انحراف معیار ضخامت لایه‌ی

لایرننت در گروه‌های مختلف

* اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با سایر گروه‌ها؛
** اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين با گروه شاهد ($P < 0/010$), گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول ($P < 0/040$) و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی ($P < 0/020$).

میانگین حاصل از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در این گروه در ناحیه‌ی اسپانزیوم، $1/85 \pm 25/90$ به دست آمد که نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). در حالی که در مقایسه با گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱).

در بررسی‌های هیستومتری صورت گرفته بر روی لایه‌ی اسپانزیوم، میانگین ضخامت این لایه در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی $91/82 \pm 788/81$ میکرومتر محاسبه شد که نسبت به گروه شاهد تغییر معنی‌داری نداشت. مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی اسپانزیوم در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P = 0/020$). همچنین، میانگین این لایه در گروه آقطی به تنهایی به طور معنی‌داری کمتر از گروه آلبندازول بود ($P < 0/001$) (شکل ۶). میانگین ضخامت لایه‌ی لایرننت در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی $561/47 \pm 3995/42$ میکرومتر تعیین شد که نسبت به گروه شاهد تغییر معنی‌داری را نشان نداد، اما ارزیابی‌های صورت گرفته در این گروه و مقایسه‌ی آن با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول افزایش معنی‌داری را در ضخامت لایه‌ی لایرننت مشخص نمود ($P < 0/001$). همچنین، میانگین این لایه در گروه آقطی به تنهایی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آلبندازول بود ($P < 0/001$) (شکل ۷).

بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه دریافت‌کننده‌ی

آلبندازول به همراه اریترومايسين: نتایج حاصل از بررسی‌ها بر روی

آلبندازول نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$) (شکل ۷).

جدول ۱. میانگین ± انحراف معیار سلول‌های غول‌پیکر در گروه‌های مختلف دریافت‌کننده‌ی داروها

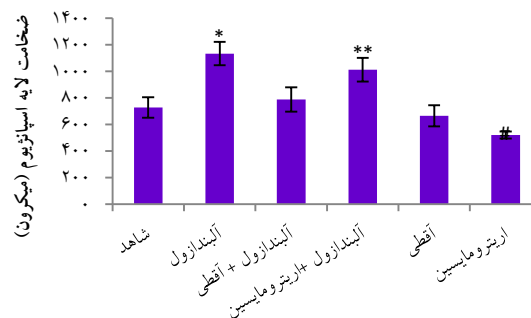
گروه‌ها	تعداد سلول‌های غول‌پیکر (میانگین ± انحراف معیار)
شاهد	$23/70 \pm 2/70^b$
آلبندازول	$57/90 \pm 2/40^a$
آلبندازول + عصاره آقطی	$25/90 \pm 1/85^b$
عصاره آقطی	$23/71 \pm 1/87^b$

a- اختلاف معنی‌دار گروه شاهد با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی ($P < 0/001$); b- اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی ($P < 0/001$)

بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه دریافت‌کننده‌ی

آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی: بررسی‌های میکروسکوپ نوری

از نمونه‌های جفت در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی نشان داد که در این گروه، تخریب ناحیه‌ی اتصالیه نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کمتر شده است و تنها در پاره‌ای از موارد، وسیع شدن لاکوناها دیده شد. در این گروه نیز همچنان ناحیه‌ی لایرننت فاقد هر گونه تغییراتی نسبت به گروه شاهد بود (شکل ۵).



شکل ۶. مقایسه‌ی اختلاف میانگین ± انحراف معیار ضخامت لایه‌ی

اسپانزیوم در گروه‌های مختلف

* اختلاف معنی‌دار گروه شاهد با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی ($P < 0/020$) و با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين ($P < 0/040$); ** اختلاف معنی‌دار ($P < 0/040$) گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين با همه‌ی گروه‌ها به استثنای گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول و گروه آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی؛ # اختلاف معنی‌دار ($P < 0/001$) گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول و گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين

۴۴۰/۵۴ ± ۳۸۲۷/۴۳ و ۱۴۸/۳۵ ± ۴۳۹۲/۷۲ میکرومتر محاسبه شد. بررسی‌های صورت گرفته بر روی این میانگین‌ها و مقایسه با سایر گروه‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در مقایسه‌ی میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد نیست. حال آن که مقایسه‌ی این دو گروه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی و آلبندازول به همراه اریترومايسين، کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/008$) که در شکل ۶ مشخص شده است. در ارزیابی‌های هیستومتریک صورت گرفته در لایه‌ی لایبرنت، تفاوت معنی‌داری در مقایسه‌ی میانگین ضخامت این لایه در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد ملاحظه نشد، اما بررسی‌ها بر روی میانگین ضخامت این لایه در این گروه و مقایسه‌ی آن با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی، افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). همچنین، افزایش معنی‌دار مقایسه‌ی میانگین نتایج حاصل از گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين مشاهده شد ($P < 0/020$).

بحث

مطالعات مختلف اثرات ترانژنیک ضد انگل‌های بنزیمیدازولی را نشان می‌دهد و در مطالعات متعددی از آلبندازول به عنوان مدلی جهت بررسی بد شکلی‌ها و ناهنجاری‌های ناشی از بنزیمیدازول‌ها استفاده شده است (۳۱، ۱۰).

Teruel و همکاران، گزارش نمودند که آلبندازول و متابولیت فعال آن، سولفوکسید آلبندازول، در جابه‌جایی جنین از اویداکت به رحم و تغییرات مورفولوژی بعد از رسیدن به مرحله‌ی مورولا و بلاستوسیست اثری ندارند. این محقق هر چند در تحقیق خود میزان موفقیت در مرحله‌ی کلیواژ را در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول در روز دوم بارداری نسبت به گروه شاهد کمتر گزارش نموده است. این اثر آلبندازول در روز دوم بارداری را به این علت دانستند که مرحله‌ی کلیواژ در موش صحرایی در روز دوم تا سوم بارداری صورت می‌پذیرد و اتصال سولفوکسید آلبندازول که متابولیت فعال آلبندازول می‌باشد، به توبولین و مهار پلیمریزاسیون (Polymerization) میکروتوبول‌ها باعث تداخل در فعالیت تقسیم میتوزی و در نتیجه در کلیواژ می‌باشد. این محققین، اثر آلبندازول بعد از لانه‌گزینی را به زمانی که دارو تجویز می‌شود، وابسته دانستند و گزارش نمودند که درصد آنومالی‌ها و جنین‌های جذبی به زمان و طول مدت تجویز دارو بستگی دارد (۳۲).

گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين در شکل ۵ آمده است. در این گروه، ناحیه‌ی اتصالی دارای تخریب بافتی مشابه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول است و ناحیه‌ی لایبرنت فاقد تغییر نسبت به گروه شاهد می‌باشد. میانگین شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم نیز در این گروه $3/45 \pm 61/67$ در ۵ فیلد میکروسکوپی به دست آمد که نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با تغییر معنی‌داری همراه نبود، اما در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين به ترتیب $88/61 \pm 1012/25$ و $521/88 \pm 2868/00$ میکرومتر محاسبه شد و مقایسه‌ی میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در این گروه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/040$). در حالی که در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد.

بررسی‌های صورت گرفته بر روی میانگین ضخامت لایه‌ی لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين نشان داد که میانگین ضخامت این لایه نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/010$). حال آن که مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی لایبرنت در این گروه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/040$).

بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی: تصویر

میکروسکوپی از گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين نشان داد که لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه شاهد هیچ گونه تغییری نداشته است (شکل ۵). همچنین، میانگین حاصل از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ۶ فیلد شمارش شده در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين، به ترتیب $1/87 \pm 23/71$ و $2/20 \pm 27/62$ به دست آمد که نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری را نشان دادند ($P < 0/001$) (جدول ۱)، اما نسبت به گروه شاهد بدون تغییر است. میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی به ترتیب $79/28 \pm 664/89$ و $440/54 \pm 3827/43$ میکرومتر محاسبه شد.

میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به ترتیب $79/28 \pm 664/89$ و $520/29 \pm 26/20$ میکرومتر ارزیابی شد و میانگین ضخامت لایه‌ی لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به ترتیب

Friedman و Polifka اریترومایسین را فاقد اثر تراژوژنی در دوران بارداری اعلام کردند و غلظت آن را در بافت‌های جنینی پایین گزارش نمودند (۳۷). Czeizel و همکاران، در تحقیق مشابهی اریترومایسین را حتی در دزهای بالا در زنان باردار فاقد عوارض و اثر تراژوژنی برای جنین‌هایشان گزارش دادند (۳۸)، اما Heikkinen و همکاران، ضمن تأیید عدم اثر تراژوژنی اریترومایسین، دزهای بالای این آنتی‌بیوتیک را باعث کاهش شنوایی اعلام کردند (۳۹). Romero و همکاران (۴۰) و Mercer و همکاران نیز ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از اریترومایسین را در میان زن باردار در ماه دوم و سوم بارداری بررسی کردند و هیچ گونه اثر تراژوژنی را مشاهده نکردند (۱۹). Moriguchi و همکاران، در طی بررسی‌های خود نشان دادند که اریترومایسین، فاقد اثرات تراژوژنیک در جنین موش سفید کوچک و موش صحرایی می‌باشد (۴۱). هر چند محققین اریترومایسین را فاقد عوارض و ناهنجاری جنینی می‌دانند، اما Kallen و همکاران نشان دادند که نوزادان حاصل از مادرانی که اریترومایسین دریافت کرده‌اند، دارای نقص قلبی - عروقی می‌باشند. این محققین مطالعه‌ای بر روی ۱۸۴۴ زن باردار که اریترومایسین را در ۹۰ درصد موارد در پایان سه ماهه‌ی اول بارداری دریافت کرده بودند، انجام دادند و نقایص قلبی - عروقی را در نوزادان متولد شده از آن‌ها به صورت ناهنجاری‌های کروموزومی و باقی ماندن مجرای سرخرگی مشاهده کردند. این محققین، این نقص را در نوزادان متولد از مادرانی که در مراحل اولیه‌ی بارداری از اریترومایسین استفاده کرده‌اند، گزارش دادند (۱۴). متابولیسم اریترومایسین به طور عمده در کبد صورت می‌گیرد و باعث مهار آنزیم‌های کبدی می‌شود. بنابراین، در متابولیز داروهایی که در کبد صورت می‌گیرد، اختلال ایجاد می‌کند (۱۵-۱۴). از آن جایی که آلبندازول به طور عمده در کبد متابولیزه می‌گردد، متابولیت فعال سولفوکسید آلبندازول را ایجاد می‌کند که بیشترین اثر ناهنجاری‌زایی و تراژوژنی آلبندازول، ناشی از این متابولیت است. پس تجویز هم‌زمان آلبندازول با اریترومایسین، روند متابولیزه‌ی آلبندازول را مختل می‌کند و مانع تشکیل متابولیت فعال می‌شود و در نتیجه، عوارض و ناهنجاری‌ها را کاهش می‌دهد.

این مطالعه، نشان داد که اریترومایسین به عنوان داروی مهار کننده‌ی متابولیسم آلبندازول عمل می‌کند و باعث کاهش اثر تراژوژنیک آن می‌شود. با این وجود، مهار کننده‌ی بی‌خطر دیگری برای ارزیابی پیشنهاد می‌گردد.

در این بررسی، همچنین از عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی در جلوگیری از اثرات و عوارض ناشی از آلبندازول بر روی جنین موش صحرایی استفاده شد. تجویز هم‌زمان آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی با این تفکر که استرس اکسیداتیو حاصل از آلبندازول و

Teruel و همکاران (۳۲)، و نیز Capece (۳۳) عمده اثرات و عوارض ناشی از آلبندازول را بعد از مرحله‌ی لانه‌گزینی، مربوط به زمان و دز تجویزی و طول مدت درمان می‌دانند.

محققینی چون Teruel و همکاران (۳۲) و نیز Capece (۳۳) بیشترین اثرات ناهنجاری‌زایی آلبندازول در موش صحرایی را در روز دهم آبستگی و در دز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم گزارش کرده‌اند. Teruel و همکاران، علت آن را مربوط به جفت دانستند که در روز ۱۰ بارداری در موش صحرایی، سد جفتی به اندازه‌ی کافی کارآمد و مناسب نیست و اجازه‌ی ورود به متابولیت‌های آلبندازول را می‌دهد. Moreti و همکاران نیز در بررسی اثرات آلبندازول بر روی جنین موش صحرایی، کاهش شدید وزن و اندازه‌ی جفت را در دز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از این دارو و در روزهای ۱۱-۹ آبستگی گزارش نمود. همان‌طور که گفته شد، آلبندازول و متابولیت‌هایش توانایی عبور از جفت را دارند (۷). Hennessy و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود گزارش نمودند که آلبندازول و متابولیت‌های آن، به علت وزن مولکولی پایین، توانایی عبور از جفت را دارند (۳۴).

تعداد زیادی از محققین نظیر Moroni و همکاران (۱۲)، Gokbulut و همکاران (۱۳) عقیده داشتند که عمده‌ی متابولیسم آلبندازول در کبد و توسط سیستم فلاوین منواکسیدتاز و سیتوکروم P450 می‌باشد.

در این تحقیق، اریترومایسین همراه با آلبندازول با این تصور که متابولیسم کبدی آلبندازول تحت اثر اریترومایسین کاهش می‌یابد و در نتیجه، میزان سولفوکسید آلبندازول ایجاد شده نیز کاهش می‌یابد، تجویز گردید تا به دنبال آن، میزان سمیت جنینی و اثرات تراژوژنیک آن نیز کاهش یابد. در بررسی حاضر، با تجویز هم‌زمان آلبندازول و اریترومایسین، اثرات و عوارض آلبندازول بر روی جفت کاهش می‌یابد و اندازه و وزن گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومایسین از گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به طور معنی‌داری بیشتر شد.

Kallen و همکاران، بیان نمودند که عبور مولکول‌های بزرگ‌تر از ۵۰۰ دالتون را از جفت به صورت غیر فعال و به میزان جزئی گزارش دادند. این محققین، انتقال جفتی اریترومایسین را به علت وزن بالای آن (در حدود ۷۰۰ دالتون) جزئی گزارش کردند و سد جفتی را جهت کم کردن میزان در معرض قرارگیری به اریترومایسین در مادرانی که این آنتی‌بیوتیک را مصرف می‌کنند، مؤثر دانستند. بنابراین، این آنتی‌بیوتیک را آنتی‌بیوتیک بی‌خطر در مادران دچار عفونت گزارش دادند (۱۴). محققین دیگری نیز نشان دادند که عبور جفتی اریترومایسین محدود است و میزان آن در خون جنینی ۱۰-۲ درصد میزان آن در مادر می‌باشد (۳۶-۳۵).

کردند و گزارش دادند که آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی از طریق واکنش با رادیکال‌های آزاد از فرایند پرواکسیداسیون جلوگیری می‌کند (۴۸).

از جمله دلایل ایجاد کننده‌ی ناهنجاری‌ها تحت اثر عوامل تراوتون را استرس‌های اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد می‌دانند. از آن جایی که عصاره‌ی گیاه آقطی دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی نظیر ترکیبات فنلی، فلاونوئیدی، استروئیدی و اسید یوراسیلیک می‌باشد، می‌تواند در حذف رادیکال‌های آزاد و کاهش اثرات ناهنجاری‌زا مؤثر باشد. با توجه به بررسی حاضر و مطالعات پیش‌گفته، به نظر می‌رسد فعالیت و اثر جلوگیری کننده از بد شکلی‌های ناشی از آلبندازول در جفت جنین موش صحرایی ناشی از ترکیبات فتوشیمیایی مؤثر در عصاره‌ی این گیاه باشد و عصاره‌ی گیاه آقطی به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی قوی، باعث کاهش اثرات تراوتونی آلبندازول می‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر، همچنین جفت از نظر ماکروسکوپی مورد ارزیابی قرار گرفت و مشاهده گردید که تحت اثر آلبندازول، وزن و اندازه (قطر و ضخامت) جفت کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد می‌یابد. محققین دیگر نیز طی بررسی‌های خود به نتایج مشابه با تحقیق حاضر رسیده‌اند (۳۲، ۲۷، ۱۰، ۷) که کوچک شدن وزن و اندازه‌ی جفت را تحت اثر آلبندازول گزارش داده‌اند.

در بررسی حاضر، به مقایسه‌ی اثر آلبندازول همراه با اریترومایسین و آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی نیز پرداخته شد و نتایج نشان داد که در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومایسین و آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی، میانگین وزن جفت نسبت به گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری داشت که می‌تواند ناشی از اثرات مهار اریترومایسین و عصاره‌ی آقطی بر روی آلبندازول باشد که باعث مهار اثرات آن بر روی جفت شده است. هر چند مقایسه‌ی میانگین دو گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومایسین و آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی، کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان داد که بیانگر آن است که این دو عامل مهار، قادر به جلوگیری از اثرات آلبندازول به طور کامل بر روی جفت نمی‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، همچنین جفت از نظر هیستولوژی و هیستومتری مورد مطالعه و مقایسه قرار گرفت. از آن جایی که در برخی مطالعات که به بررسی عوامل شیمیایی، دارویی و یا بیماری‌ها بر روی جفت موش صحرایی پرداخته‌اند، شمارش سلول‌های غول‌پیکر به عنوان عامل سنجش میزان آسیب به بافت جفت به کار رفته است (۵۰-۴۹).

در مطالعه‌ی حاضر نیز جهت بررسی و مقایسه‌ی اثر آلبندازول بر روی جفت، علاوه بر ارزیابی هیستومتری، مطالعه‌ی هیستولوژی و هیستومتری شامل شمارش سلول‌های غول‌پیکر و اندازه‌گیری

متابولیت‌های آن به وسیله‌ی ترکیبات موجود در عصاره‌ی آقطی کاهش می‌یابد و در نتیجه، اثرات و ناهنجاری‌های جنینی نیز کاهش می‌یابد، صورت گرفت.

برخی از محققین عصاره‌ی آقطی را واجد اثرات مفید در موش صحرایی و انسان گزارش کردند (۴۳-۴۲). طبق بررسی‌های حسینی‌مهر و همکاران، عصاره‌ی گیاه آقطی دارای ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی است که به واسطه‌ی وجود این ترکیبات، دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. این محققین، رابطه‌ی نزدیک بین محتویات فنلی آقطی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره‌ی آن را گزارش کردند (۴۴).

طی بررسی‌های احمدیانی و همکاران، ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از این عصاره در موش صحرایی، حاوی فعالیت ضد التهابی بالقوه می‌باشد و زمان ریکاوری حاصل از آن ۱/۵ روز و تا حدود ۵۰ درصد است. این پژوهشگران، عصاره‌ی این گیاه را دارای ترکیبات ضد التهابی از نوع ترکیبات فلاونوئیدی، استروئیدی و گلیکوزوئیدی گزارش کردند (۴۵).

در مطالعه‌ی این نشان داده شد که گل و برگ‌های گیاه آقطی، اثر معنی‌داری بر روی ادم دارند و برگ‌های این گیاه، فعالیت ضد التهابی خود را در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نشان می‌دهند. در عین حال، بیشترین اثر ضد التهابی را از گل و ریشه‌ی گیاه گزارش دادند که باعث مهار التهاب تا بیش از ۸۰ درصد می‌شود. ضمن این که این محققین گزارش دادند که دز بیش از ۲ گرم/کیلوگرم در موش سوری به صورت داخل صفاقی، فاقد اثرات سمیت و توکسیسیته است (۲۸). به نقل از صمصام شریعت، در بررسی دیگری که همین محققین انجام دادند، عصاره‌ی آقطی را دارای قدرت شلاته‌کنندگی یون آهن و نیتریک اکسید و پراکسید هیدروژن دانستند و این توانایی را مربوط به خاصیت آنتی‌اکسیدانی این عصاره گزارش و اعلام کردند فعالیت آنتی‌اکسیدانی با افزایش دز مصرفی از آقطی افزایش می‌یابد (۲۶).

Schmitzer و همکاران، ترکیبات فنلی را به واسطه‌ی وجود گروه هیدروکسیدشان نسبت به ترکیبات فلاونوئیدی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیشتر گزارش کردند (۴۶). با این وجود، Nayak و همکاران، فلاونوئیدها را واجد اثرات درمانی سودمند نظیر آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ترمیم زخم معرفی کردند (۴۷). Schwaiger و همکاران، ریشه‌ها و برگ‌های گیاه آقطی را حاوی یوروسالیک اسید دانستند که به عنوان عامل فعال و اصلی در مهار اثرات التهابی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند (۴۳).

Tiwari رادیکال‌های آزاد را عامل اکسیداسیون نوکلئوتید اسیدها، پروتئین‌ها و لیپید گزارش دادند که می‌تواند باعث تخریب سلول‌ها شود. این محققین، ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی گیاهی را در بهبود نقص‌های حاصل از استرس اکسیداتیو در انسان و حیوان مؤثر گزارش

هر چند تحقیقی به شکل مطالعه‌ی حاضر و بررسی‌هایی که در آن به مطالعه‌ی هیستولوژی بافت جفت موش صحرایی تحت اثر آلبندازول بپردازند، وجود نداشت، اما مطالعاتی محدود، به بررسی اثر عوامل ترکیبات و عوامل دارویی بر روی هیستولوژی بافت جفت موش صحرایی پرداخته‌اند که از آن جمله، می‌توان به تحقیق Thliveris اشاره کرد که به بررسی ساختار بافتی جفت در طی بارداری طولانی مدت تحت اثر تجویز زیر پوستی پروژسترون پرداختند. این محقق، در روز ۲۴-۲۰ بارداری، اقدام به تزریق پروژسترون به موش صحرایی نمود و در طی بررسی‌های خود با میکروسکوپ الکترونی، تخریب لایه‌ی لایبرنت و از دست دادن عناصر سیتوپلاسمی این لایه را گزارش کرد و در نتیجه، جفت را در بارداری‌های طولانی مدت برای جنین، ارگانی ناکارآمد معرفی کرد (۵۱).

در مطالعه‌ی Craig و Jollie، بر روی لایه‌ی اسپانژیوم جفت موش‌های صحرایی، مشاهده شد که با تداوم دوره‌ی آبستنی در موش صحرایی، سلول‌های غول‌پیکر از بین می‌روند (۵۲).

در مطالعه‌ی Sing، با تجویز تری‌کلرو استیک اسید (Trichloroacetic acid یا TCA) در روزهای ۱۵-۶ آبستنی به صورت خوراکی، موش‌های صحرایی را مورد بررسی قرار دادند و گزارش نمودند که این ماده، باعث خونریزی وسیع و نکروز در ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس، لایه‌ی اسپانژیوم و لایه‌ی لایبرنت می‌گردد (۵۳).

در بررسی دیگری که Furukawa و همکاران بر روی اثر داروی سیسپلاتین از دسته‌ی داروهای ضد سرطان بر روی جفت موش صحرایی انجام دادند، گزارش نمودند که تجویز این دارو با دز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم در روزهای ۱۴-۱۱ بارداری و به صورت داخل صفاقی باعث کاهش در وزن و اندازه‌ی جفت و افزایش در سلول‌های آپوپتیک در روزهای ۱۳، ۱۵، ۱۷ و ۲۱ آبستنی می‌شود. ضمن این که لایه‌ی لایبرنت، هیپوپلازی را نشان می‌دهد. این محققین، کاهش در رشد ناحیه‌ی لایبرنت و دسیدوا بازالیس را عامل کوچک شدن جفت تحت اثر سیسپلاتین معرفی کردند (۵۴).

در مطالعه‌ی محمدی و همکاران، بیان شده است که تجویز سیکلوفسفامید با دز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز ۱۳ آبستنی، ضخامت لایه‌های لایبرنت و بازال جفت جنین را کاهش می‌دهد و موجب نکروز و پرخونی در این لایه‌ها می‌شود. همچنین، تعداد سلول‌های غول‌پیکر را کاهش می‌دهد. تجویز مسنا و اسانس باریجه به عنوان آنتی‌اکسیدان، توانست ضخامت ناحیه‌ی بازال و تعداد سلول‌های غول‌پیکر را افزایش دهد (۵۵).

Padmanabhan و Singh با تجویز سیکلوفسفامید با دز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز ۱۲ آبستنی در موش صحرایی، ملاحظه کردند که وزن جفت به طور معنی‌داری کاهش یافت؛ همچنین،

ضخامت لایه‌های جفت صورت گرفت و از آن جایی که عمده‌ی تخریب‌های بافتی تحت اثر آلبندازول در ناحیه‌ی اسپانژیوم واقع شد، شمارش سلول‌های غول‌پیکر در این ناحیه صورت گرفت. ضمن این که در بررسی‌های اولیه، ملاحظه گردید که تعداد سلول‌های پیش‌گفته در ناحیه‌ی لایبرنت در همه‌ی گروه‌های مورد بررسی به طور تقریبی یکسان می‌باشد. البته، ارزیابی‌های بیشتر میزان تخریب‌های بافتی در گروه‌های مختلف و مقایسه‌ی آن، نیاز به مطالعات وسیع‌تر و آزمون‌های پیش‌رفته‌ی دیگری دارد که در این مطالعه مد نظر نبوده است.

در بررسی‌های هیستولوژی صورت گرفته در جفت موش‌های صحرایی، ناحیه‌ی اسپانژیوم یا اتصال‌ی و ناحیه‌ی لایبرنت در جفت مشخص گردید و عمده‌ی اثرات آلبندازول بر روی ناحیه‌ی اسپانژیوم بود که به صورت از هم گسیختگی بافتی و از بین رفتن رشته‌ها و ماده‌ی زمینه‌ی بافت همبند و نیز از بین رفتن و تخریب سلول‌ها و هسته‌ی آن‌ها و وسیع شدن لاکوناها، از سوی دیگر افزایش معنی‌داری در ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و نیز در تعداد سلول‌های غول‌پیکر آن نسبت به گروه شاهد ارزیابی گردید. حال آن که اثر آن بر روی لایه‌ی لایبرنت به صورت کاهش معنی‌دار ضخامت آن نسبت به گروه شاهد بود و اثر تخریبی بر روی لایه‌ی لایبرنت نشان نداد.

جفت‌های گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی نیز مورد مطالعه و بررسی‌های میکروسکوپی قرار گرفتند و مشخص شد که در این گروه، میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم و هم‌زمان با آن، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری یافت و نسبت به گروه شاهد تغییری را نشان نداد. مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی لایبرنت نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با افزایش معنی‌داری همراه بود، اما نسبت به گروه شاهد فاقد تغییر معنی‌داری بود. در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومایسین، میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم و هم‌زمان با آن، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول بدون تغییر معنی‌دار بود و نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد.

مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی لایبرنت در این گروه، با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول افزایش معنی‌دار و نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد. بررسی‌های صورت گرفته بر روی گروه‌های دریافت‌کننده‌ی اریترومایسین و گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکی آقطی، نشان داد که میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم و ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و لایه‌ی لایبرنت در این دو گروه نسبت به گروه شاهد بدون تغییر معنی‌دار می‌باشد و این نشان می‌دهد که اریترومایسین و عصاره‌ی هیدروالکی آقطی بر روی پارامترهای میکروسکوپی مورد بررسی اثری ندارد.

اکسیداتیو و نقش اریترومایسین در اختلال روند متابولیسمی داروهای متابولیزه شونده در کبد، چنین به نظر می‌رسد که استفاده از ترکیبات ایمونومدولاتور و مختل‌کننده‌ی روند متابولیسم کبدی، می‌تواند اثرات تراتوژنیک آلبندازول را کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر، نتیجه‌ی بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری تخصصی علوم آناتومی به شماره‌ی ۹۰۲۱۴۴۸ می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به دلیل تأمین اعتبار مالی تشکر می‌گردد.

فضاهای خونی وسیع، خون‌ریزی و تخریب در ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس را مشاهده نمودند که با مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد (۵۰).

اگر چه مطالعه‌ای برای بررسی اثر عصاره‌ی آقطی بر روی تراتوژنیک آلبندازول در دسترس نیست؛ اما با این حال، نتایج مطالعه‌ی حاضر بیانگر این واقعیت است که برای بیان هر چه دقیق‌تر چگونگی اثرات این داروها، نیاز به مطالعات بیشتر به خصوص از نظر عوامل مداخله‌کننده می‌باشد. نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، نقش اریترومایسین و عصاره‌ی آقطی در کاهش اثرات تراتوژنیک داروی آلبندازول را نشان داد. با توجه به نقش ترکیبات مؤثر موجود در عصاره‌ی آقطی در حذف رادیکال‌های آزاد اکسیژن و استرس

References

1. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2000; 10(1): 44-52.
2. Emmanouil-Nikoloussi EN, Nikoloussi E, Likartsis C, Goula OC. Placenta blood barrier and retinoids: Histological and immunohistochemical (HSPs) study in Balb/C mice placenta. *Reprod Toxicol* 2008; 26(1): 61.
3. Serman A, Serman L. Development of placenta in a rodent--model for human placentation. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 233-9.
4. Scudamore CL. A Practical Guide to the Histology of the Mouse. 1st ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2013. p. 96.
5. Furukawa S, Kuroda Y, Sugiyama A. A comparison of the histological structure of the placenta in experimental animals. *J Toxicol Pathol* 2014; 27(1): 11-8.
6. Adams HR. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Hoboken, NJ: Wiley; 2001. p. 102-7, 211-9.
7. Ranjbar R, Najafzadeh H, Morovvati H, Khaksary-Mahabady M, Lak E. Effect of erythromycin on albendazole teratogenicity in pregnant rat. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 15(5): 43-6. [In Persian]
8. Theodorides VJ, Carakostas MC, Colaienne JJ, Freeman JF, Page SW. Safety of albendazole in developing bovine fetuses. *Am J Vet Res* 1993; 54(12): 2171-4.
9. Torlesse H, Hodges M. Anthelmintic treatment and haemoglobin concentrations during pregnancy. *Lancet* 2000; 356(9235): 1083.
10. Navarro M, Canut L, Carretero A, Cristofol C, Perez-Aparicio FJ, Arboix M, et al. Developmental toxicity in rat fetuses exposed to the benzimidazole netobimin. *Reprod Toxicol* 1999; 13(4): 295-302.
11. Fletouris DJ, Botsoglou NA, Psomas IE, Mantis AI. Trace analysis of albendazole and its sulphoxide and sulphone metabolites in milk by liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 687(2): 427-35.
12. Moroni P, Buronfosse T, Longin-Sauvageon C, Delatour P, Benoit E. Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450-dependent monooxygenases from rat liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1995; 23(2): 160-5.
13. Gokbulut C, Bilgili A, Hanedan B, McKellar QA. Comparative plasma disposition of fenbendazole, oxfendazole and albendazole in dogs. *Vet Parasitol* 2007; 148(3-4): 279-87.
14. Kallen BA, Otterblad OP, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20(2): 209-14.
15. Davidson EJ, Plumb DC. *Veterinary drug handbook: Client information edition*. Hoboken, NJ: Wiley; 2003. p. 61, 83.
16. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 1): 1051-7.
17. Dando SJ, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH, Moss TJ, Knox CL. Maternal administration of erythromycin fails to eradicate intrauterine ureaplasma infection in an ovine model. *Biol Reprod* 2010; 83(4): 616-22.
18. Sai Y, Nishimura T, Ochi K, Tanaka N, Takagi A, Tomi M, et al. Proton-coupled erythromycin antiport at rat blood-placenta barrier. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(9): 1576-81.
19. Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(3): 794-802.
20. Suntar IP, Akkol EK, Yalcin FN, Koca U, Keles H, Yesilada E. Wound healing potential of *Sambucus ebulus* L. leaves and isolation of an active component, quercetin 3-O-glucoside. *J Ethnopharmacol* 2010; 129(1): 106-14.
21. Cano I, Calatayud V, Cervero J, Sanz MJ. Ozone effects on three *Sambucus* species. *Environ Monit Assess* 2007; 128(1-3): 83-91.
22. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM. Antioxidant activities of methanol extract of *Sambucus ebulus* L. Flower. *Pak J Biol Sci* 2009; 12(5): 447-50.
23. Balkan IA, Ilter Akulke AZ, Bagatur Y, Telci D, Goren AC, Kirmizibekmez H, et al. Sambulin A and B, non-glycosidic iridoids from *Sambucus ebulus*, exert significant in vitro anti-inflammatory activity in LPS-induced RAW 264.7 macrophages via inhibition of MAPKs's phosphorylation. *J Ethnopharmacol*

- 2017; 206: 347-52.
24. Mahmoudi M, Ebrahimzadeh MA, Dooshan A, Arimi A, Ghasemi N, Fathiazad F. Antidepressant activities of *Sambucus ebulus* and *Sambucus nigra*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(22): 3350-3.
 25. Stahl E. Analysis and identification of herbal drugs by microscopy and chromatography Synopsis. Trans. Samsam Shariat H. Isfahan, Iran: Mashal Publications; 1989; p. 273. [In Persian].
 26. Samsam Shariat H. Extraction and extraction of effective substances of medicinal plants and their identification and evaluation method. Isfahan, Iran: Mani Publications; 1992. p. 12-3. [In Persian].
 27. Teruel MT, Felipe AE, Solana HD, Sallovitz JM, Lanusse CE. Placental and fetal toxicity of albendazole sulphoxide in Wistar rats. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45(3): 131-6.
 28. Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M, Salimi E. Antiinflammatory activity of *Sambucus ebulus* hexane extracts. *Fitoterapia* 2006; 77(2): 146-8.
 29. Celik H, Ayar A. Effects of erythromycin on pregnancy duration and birth weight in lipopolysaccharide-induced preterm labor in pregnant rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103(1): 22-5.
 30. Bancroft JD, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. London, UK: Churchill Livingstone; 2002. p. 85-138.
 31. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2011. p. 31.
 32. Teruel M, Garcia V, Catalano R. Effects of albendazole sulphoxide on embryonic, foetal and placental parameters in wistar rats. *Int J Morphol* 2009; 27(4): 1147-53.
 33. Capece BP. Pharmacological characterization of Albendazole sulfoxide and it's enantiomers in sheep and rats. Analysis of rumen metabolism. *Resource Description* 2002; 17: 159.
 34. Hennessy DR, Steel JW, Lacey E, Eagleson GK, Prichard RK. The disposition of albendazole in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1989; 12(4): 421-9.
 35. Kiefer L, Rubin A, McCoy JB, Foltz EL. the placental transfer of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69(1): 174-7.
 36. Korzeniewski OM. Antibacterial agents in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9(3): 639-51.
 37. Friedman JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant: a handbook for health care professionals. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1996. p. 102-132.
 38. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13(6): 531-6.
 39. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2000; 107(6): 770-5.
 40. Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M, et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 764-74.
 41. Moriguchi M, Fujita M, Koeda T. Teratological studies on SF-837. 2. Effects of SF-837 on mouse fetus and newborn mice. *Jpn J Antibiot* 1972; 25(3): 193-8. [In Japanese].
 42. Somova LO, Nadar A, Rammanan P, Shode FO. Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension. *Phytomedicine* 2003; 10(2-3): 115-21.
 43. Schwaiger S, Zeller I, Polzelbauer P, Frotschnig S, Laufer G, Messner B, et al. Identification and pharmacological characterization of the anti-inflammatory principal of the leaves of dwarf elder (*Sambucus ebulus* L.). *J Ethnopharmacol* 2011; 133(2): 704-9.
 44. Hosseinimehr SJ, Pourmorad F, Shahabimajd N, Shahrbandy K, Hosseinzadeh R. In vitro antioxidant activity of *Polygonum hyrcanicum*, *Centaurea depressa*, *Sambucus ebulus*, *Mentha spicata* and *Phytolacca americana*. *Pak J Biol Sci* 2007; 10(4): 637-40.
 45. Ahmadiani A, Fereidoni M, Semnianian S, Kamalinejad M, Saremi S. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Sambucus ebulus* rhizome extract in rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 61(3): 229-35.
 46. Schmitzer V, Veberic R, Slatnar A, Stampar F. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) wine: A product rich in health promoting compounds. *J Agric Food Chem* 2010; 58(18): 10143-6.
 47. Nayak BS, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. Leaf. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 6(3): 351-6.
 48. Tiwari AK. Imbalance in antioxidant defense and human diseases: Multiple approach of natural antioxidants therapy. *Curr Sci* 2001; 81(9): 1179-87.
 49. Zorn TM, Zuniga M, Madrid E, Tostes R, Fortes Z, Giachini F, et al. Maternal diabetes affects cell proliferation in developing rat placenta. *Histol Histopathol* 2011; 26(8): 1049-56.
 50. Padmanabhan R, Singh S. histopathological changes of placenta induced by cyclophosphamide in rats. *Congenit Anom* 1984; 24(1): 1-8.
 51. Thliveris JA. Fine structure of the placental labyrinth in the rat at term and during prolonged gestation. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1976; 21(2): 169-78.
 52. Jollie WP, Craig SS. The fine structure of placental junctional zone cells during prolonged pregnancy in rats. *Acta Anat (Basel)* 1979; 105(4): 386-400.
 53. Sing R. Placental changes induced by Trichloroacetic acid in rat. *J Anat Soc India* 2005; 54(2): 7-12.
 54. Furukawa S, Hayashi S, Usuda K, Abe M, Hagio S, Ogawa I. Effect of cisplatin on rat placenta development. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65(1-2): 211-7.
 55. Mohammadi T, Khaksary Mahabadi M, Najaf-ZadeVarzi H, Rezaei Z. Protective effect of concurrent administration of mesna and galbanum oil on histological structure of rat placenta against cyclophosphamide toxicity. *J Ardabil Univ Med Sci* 2016; 16(2): 211-22. [In Persian].

Effect of Sambucus Ebulus Extract and Erythromycin on Albendazole-Induced Histomorphometric Changes in Placenta of Rat

Mahmood Khaksary-Mahabady¹, Reza Ranjbar¹, Hossein Najafzadeh-Varzi²,
Hasan Morovvati³, Elnaz Lak⁴

Original Article

Abstract

Background: There are some reports that albendazole passes placenta and causes disorders in fetus. Besides, there is some evidence that the effect apparently is related to its active metabolite, albendazole sulfoxide. So, erythromycin is the choice to inhibit metabolizing enzymes. On the other hand, free radicals have an important role in teratogenic effect. For this reason, the Sambucus ebulus extract as an antioxidant agent was selected for this study.

Methods: This study was performed on 42 pregnant rats divided into six groups. Control group received oral normal saline and test groups received albendazole (30 mg/kg/oral), albendazole (30 mg/kg/oral) plus Sambucus ebulus extract (600 mg/kg/intraperitoneal), albendazole (30 mg/kg/oral) plus erythromycin (60 mg/kg/intraperitoneal), erythromycin (60 mg/kg/intraperitoneal), and Sambucus ebulus extract (600 mg/kg/intraperitoneal), respectively. All drug administered on 9 to 11 days of gestation. On 20th day of gestation, placenta were harvested, and tissue sections were stained using hematoxylin and eosin (H&E) and Masson's trichrome, and examined under light microscope.

Findings: Based on microscopic study, albendazole significantly increased the thickness of spongy layer and decreased the thickness of labyrinth layer of placenta compared to control group. In forth group, compared to albendazole group, the thickness of spongy layer was not significantly different, but the thickness of labyrinth layer was significantly increased. In third group, compared to albendazole group, the thickness of spongy layer decreased, and the thickness of labyrinth layer increased significantly.

Conclusion: According to our findings, Sambucus ebulus extract compared to erythromycin, decreases the effect of albendazole in placenta much better.

Keywords: Sambucus ebulus, Placenta, Albendazole, Fetus, Rat

Citation: Khaksary-Mahabady M, Ranjbar R, Najafzadeh-Varzi H, Morovvati H, Lak E. **Effect of Sambucus Ebulus extract and Erythromycin on Albendazole-Induced Histomorphometric Changes in Placenta of Rat.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(462): 1902-15.

1- Associate Professor, Department of Anatomy and Embryology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Professor, Department of Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz AND Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University Medical Sciences, Babol, Iran

3- Professor, Department of Histology, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

4- DVSc in Anatomical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Reza Ranjbar, Email: dabir120@yahoo.com