جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره دوم، شماره ۱/ ۲۶- ۱۷/ بهار ۱۳۷۹

بررسی اثر تراتوژنیک اتانول بر روی موش Quackenbush Special

دکتر سید اسدالله امینی*

چکیده:

مطالعات کلینیکی انسانی و تحقیقات انجام گرفته بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده که الکل یک ماده تراتوژن برای بسیاری از حیوانات و انسان می‌باشد. اثر تراتوژنیک الکل بر روی بسیاری از گونه‌های موش اثبات شده و از آنجائی که در تحقیقات اخیر از موش Quackenbush Special (QS) جهت مطالعات فیزیولوژی تولید مثل استفاده گردیده بر آن شدیم که اثرات تراتوژنیک الکل را بر این گونه موش بررسی نمائیم. تجویز الکل از طریق معده به روش حاد به مدت ۶ روز و با دوز ۳gr/kg (نه در دوز ۱/۵gr/kg) به ازای وزن بدن در طی روزهای هفتم تا دوازدهم حاملگی و همچنین به روش مزمن و به شکل ۱۵٪ الکل در آب آشامیدنی که چند هفته قبل از جفت‌گیری شروع و در دوران آبستنی ادامه داشته موجب کاهش وزن، اندازه و پروتئین تام جنین ۱۲ روزه و وزن جنین ۱۸ روزه موش QS شد. میزان وقوع تأخیر در استخوان‌سازی نیز در جنین موشهایی که تحت رژیم مزمن الکل قرار گرفته بودند به شکل معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد (۴۵٪ در مقابل ۶/۷٪). استفاده از الکل به صورت حاد و با دوز ۳gr/kg و به شکل مزمن موجب فقدان انگشتان دست و پای جنینهای ۱۸ روزه به ترتیب به میزان ۱٪ و ۵/۸٪ گردید. بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که مصرف الکل در دوران حاملگی در جنین موشهای QS ایجاد اختلال در رشد نموده بدون اینکه ضایعات استخوانی زیادی ایجاد نماید. بنابراین با توجه به اینکه کاهش رشد مهم‌ترین اثر تراتوژنیک الکل می‌باشد می‌توان از موش QS به عنوان یک مدل حیوانی خوب جهت بررسی مکانیسم اثرالکل بر جنین استفاده نمود.

واژه های کلیدی : اتانول، سندرم جنین الکلی، کاهش رشد جنین، استخوان‌سازی

مقدمه:

مطالعات کلینیکی انسان (۱۳،۱۶،۱۷) و تحقیقات انجام گرفته بر روی حیوانات (۶،۱۱،۱۹،۲۴،۳۲،۳۳،۴۹) نشان داده است که مصرف الکل در دوران بارداری می‌تواند موجب کاهش رشد و اختلال در تکامل جنین شود که این تغییر در انسان Fetal alcohol syndrome (FAS) و در فرم خفیف‌تر به Fetal alcohol effects معروف است. بسیاری از این آثار مضر الکل ممکن است تا دوران بلوغ هم ادامه یابد (۸،۴۶). شدت عوارض حاصل بستگی به گونه حیوان، میزان و دوره مصرف الکل دارد به طوری که مصرف الکل به صورت مزمن و حتی فقط در دوران اندام‌سازی در گونه‌های مختلف موش موجب افزایش مرگ و میر جنین و همچنین وقوع نقص عضو جنین (مشابه FAS) می‌گردد (۳۶،۴۱،۵۰،۵۲). مصرف حاد الکل و فقط طی یک روز در دوران آبستنی نیز می‌تواند موجب رشد غیر طبیعی جنین موشهای B6D2F1, C57BL و MF1 شود (۱۹،۲۹،۳۵،۴۷،۴۹).

طی سالهای اخیر استفاده از موش QS

* استادیار گروه بیوشیمی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

(Quackenbush Special) جهت آزمایشات فیزیولوژی تولید مثل رو به افزایش گذاشته (۲،۲۰،۳۰،۳۹) و حتی برای بررسی تأثیر الکل بر متابولیسم پایه در دوران بارداری مورد استفاده قرار گرفته است (۲۶،۲۷،۴۳). در حالی که اطلاعات چندانی در رابطه با مناسب بودن این گونه موش جهت بررسی اثرات تراتوژنیک الکل با دوزی که در دیگر گونه‌های موش ایجاد مسمومیت جنینی می‌نماید در مقالات نیست بنابراین اگر بنا باشد که از این گونهٔ موش جهت این گونه آزمایشات استفاده شود باید آثار ناهنجاری‌زایی (تراتوژنیک) الکل در دوران بارداری و خصوصاً قبل از بررسی مکانیسم اثر تراتوژنیک الکل بر روی این گونه موش ثابت شود و این تحقیق در جهت حل این مشکل صورت گرفت.

مواد و روشها:

جهت انجام آزمایشات این تحقیق سوکروز، سرم آلبومین گاوی، Alcian blue و Alizarin red-s از شرکت سیگما، گلیسرول و کلروفرم از شرکت آژاکس استرالیا، کیت اندازه‌گیری میزان الکل خون از شرکت بوهرینگر استرالیا تهیه گردیده و از سایر مواد با درجه خلوص بالا استفاده شد.

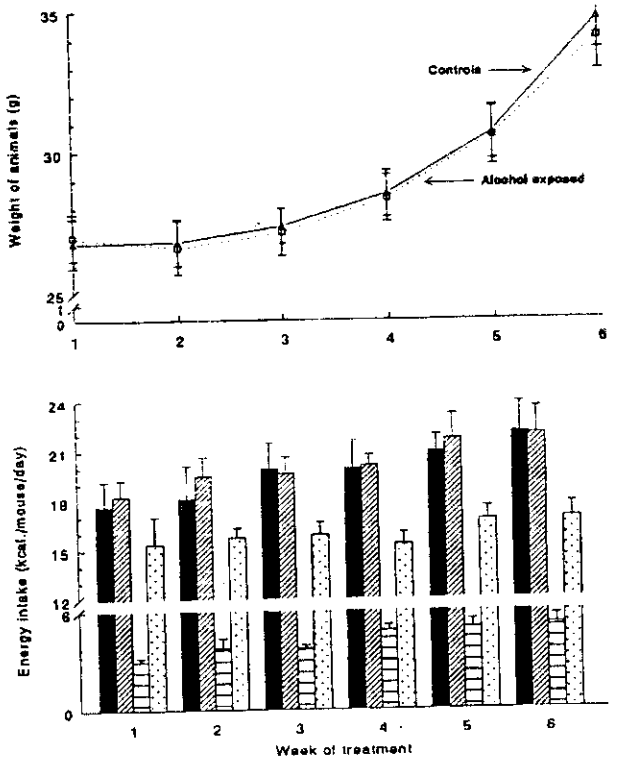
در تمام آزمایشات از موشهای ماده QS با سن ۷ تا ۱۲ هفته که در شرایط کنترل شده نگهداری می‌شدند استفاده گردید و جهت تغذیه آنها از غذای مخصوص که انرژی آن ۵۹٪ از کربوهیدرات، ۲۹٪ از پروتئین و ۱۲٪ از چربی تأمین می‌گردید و حاوی فیبر زیاد بود استفاده شد که به عنوان رژیم غذایی خوب در مطالعات FAS از آن یاد شده است (۴۸). حاملگی موشها با قرار دادن دو موش ماده در طی شب و به مدت ۷ ساعت در قفس یک موش نر ایجاد شده و روز دیدن پلاک به عنوان روز اول آبستنی در نظر گرفته شد. به موشهایی که جهت مطالعه اثر حاد الکل مورد استفاده قرار گرفته به مدت ۶ روز از روز هفتم تا روز دوازدهم حاملگی ساعت ۸ صبح و به کمک سرنگ و سوزن ۲۱، الکل به مقدار ۱/۵g/kg یا ۳g/kg به شکل محلول ۲۵٪ در آب مقطر و به طریق داخل معدی داده شد. به حیوانات شاهد این گروه نیز محلول ایزوکالریک سوکروز ۳۴٪ به جای الکل و به همان شکل خورانده شد. در گروه دیگر از موشها که اثر مصرف مزمن الکل بررسی می‌شد به حیوانات از چهار هفته قبل از حاملگی تا روز ۱۲ حاملگی الکل به میزان ۱۵٪ (حجمی) در آب آشامیدنی اضافه گردید. این رژیم الکل قبلاً توسط تعدادی از محققین جهت بررسی FAS مورد استفاده قرار گرفته است (۲۸،۴۲). در این گروه ابتدا ۸٪ الکل به آب آشامیدنی اضافه شد و سپس روزانه یک درصد به آن افزوده شد تا به میزان ۱۵٪ رسید. آب آشامیدنی بدون الکل در اختیار حیوانات گروه شاهد قرار گرفت. هر روز میزان مصرف آب، الکل و غذای حیوانات اندازه‌گیری شده و میزان انرژی دریافتی به ازای هر موش در هر دو گروه شاهد و الکلی محاسبه گردید.

جمع آوری نمونه‌ها و آزمایشات:

در زمانهای مختلف تعدادی از موشهای تحت رژیم حاد و مزمن الکل از طریق قطع نخاع در سطوح بالای گردن کشته شده و خون آنها از قلب گرفته شده و در لوله‌های آزمایش حاوی هپارین سدیم به عنوان ماده ضد انعقاد جمع‌آوری گردیده و سپس میزان اتانول این نمونه‌ها به روش اسپکتروفتومتری و با استفاده از کیت اندازه‌گیری شد. همچنین موشهای حامله در روز ۱۲ و ۱۸ حاملگی به وسیله دی‌اکسید کربن کشته شده و سپس رحم حیوان از طریق شکافتن شکم خارج گردیده و باز شد. بدین طریق جنینها در داخل پتری دیش حاوی سرم فیزیولوژی شستشو و جهت مراحل بعدی جمع‌آوری گردید.

اندازه تاجی - دنبالچه‌ای (Crown-Rump)، وزن و میزان پروتئین هر جنین اندازه‌گیری شد. تمام جنینهای

جهت تهیه فایل ورد این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد



نمودار شماره ۱: وزن (A) و انرژی دریافتی (B) توسط موش QS حامله تحت رژیم مزمن الکل، انرژی دریافتی از غذا و الکل برای تعداد ۶ موش محاسبه گردیده است.
■ *انرژی تام دریافتی در گروه کنترل*
▨ *انرژی تام دریافتی در گروه الکلی*
▤ *انرژی دریافتی به شکل الکل*
▦ *انرژی دریافتی به شکل غذا در گروه الکلی*

۱۸ روزه جهت بررسی ناهنجاریهای استخوانی توسط Alcian blue و Alizarin red-s رنگ‌آمیزی شده (۱۸) و سپس درون گلیسرول به کمک میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. در آزمایشات مربوط به نمودار شماره یک و جدول شماره یک ۶ موش در هر گروه مورد استفاده قرار گرفت و در سایر موارد لااقل از ۱۱ موش حامله در هر گروه استفاده به عمل آمد (۲۱). در تمام آزمایشات به جز مواردی که ذکر گردیده از جنینهای یک رحم به عنوان واحد استفاده گردید، نه از یک جنین (۱۴) و نتایج به صورت درصد قبل از محاسبات آماری به angles تبدیل شد (۴۴) و در صورت لزوم جهت مقایسه نتایج بین گروه شاهد و تست از Student's t-test استفاده شد. تمام اعداد داده شده در متن و جداول به صورت mean±SE بیان گردیده است.

نتایج:

سقف میزان الکل در خون موشهای تحت درمان حاد با دوز ۳g/kg و آن هم ۳۰ دقیقه پس از دادن الکل در حد ۲۹۰±۱۳mg/dl مشاهده گردید و این الکل پس از ۶ ساعت تماماً از خون پاک شد. میزان الکل خون در موشهای حامله تحت درمان مزمن بین ۶۵mg/dl تا ۱۳۷

جدول شماره ۱: مقدار دریافت روزانه غذا، الکل و انرژی تام بر حسب کیلو کالری به ازای هر موش و میزان افزایش وزن موشها طی دوران مصرف الکل به صورت حاد و مزمن

پارامتر	رژیم حاد الکل		رژیم مزمن الکل	
	شاهد	۳g/kg	شاهد	۱۵٪ الکل در آب آشامیدنی
افزایش وزن در طی آزمایش (g)	۴/۵±۰/۳	۳/۷±۰/۳	۷/۹±۱	۷±۰/۸
ارزش تام دریافتی روزانه	۱۹/۲±۰/۳	۱۸/۶±۰/۴	۱۸/۹±۰/۵	۱۹/۴±۰/۶
غذای روزانه دریافتی	۱۸/۵±۰/۳	۱۷/۹±۰/۴	۱۸/۹±۰/۵	۱۵/۲±۰/۴*
سوکروز یا الکل دریافتی روزانه	۰/۷۳±۰/۰۲	۰/۷۲±۰/۰۲	۰	۴/۲±۰/۲

تمام اعداد به صورت mean±SE و برای ۶ موش می‌باشد.

*P<۰/۰۱

جدول شماره ۲: اندازه جنین و اثر تراتوژنیک الکل به موش QS

مشاهدات	رژیم حاد			رژیم مزمن	
	شاهد	۱/۵g/kg(+)	۳g/kg	شاهد	الکل ۱۵٪
جنین دوازده روزه					
وزن جنین دوازده روزه(mg)	۳۲±۱/۲ (n=۱۷)	۳۱±۱/۴ (n=۱۳)	۲۶±۱/۱** (n=۲۲)	۳۳±۱/۸ (n=۲۶)	۲۶±۱/۱** (n=۲۴)
اندازه CR (mm)	۷/۲±۰/۴ (n=۱۸)	۷/۳±۰/۵ (n=۱۳)	۶/۲±۰/۴** (n=۱۷)	۷/۷±۰/۳ (n=۱۵)	۶/۵±۰/۲** (n=۱۴)
پروتئین تام هر جنین(mg)	۱/۸±۰/۱۲ (n=۱۲)	۱/۷±۰/۱۵ (n=۱۱)	۱/۲±۰/۱** (n=۱۱)	۱/۹±۰/۱ (n=۲۰)	۱/۳±۰/۱** (n=۲۰)
تعداد جنین زنده در هر رحم	۱۴/۳±۰/۹ (n=۳۲)	۱۳/۵±۰/۷ (n=۱۳)	۱۴/۱±۰/۸ (n=۲۸)	۱۳/۸±۰/۸ (n=۲۷)	۱۱/۷±۰/۷* (n=۲۹)
درصد باز جذب	۲/۱ (n=۴۶)	۲/۲ (n=۱۳)	۲/۸ (n=۴۶)	۲/۶ (n=۲۹)	۴/۶ (n=۳۴)
جنین هیجده روزه					
وزن متوسط (mg)	۹۹۲±۱۹ (n=۱۳)	- -	۸۲۶±۲۲** (n=۱۳)	۱۰۰۲±۰/۷ (n=۱۳)	۸۵۲±۱۱** (n=۱۳)
تعداد جنین زنده در هر رحم	۱۳/۳±۰/۵ (n=۱۳)	- -	۱۴±۰/۵ (n=۱۳)	۱۳/۲±۰/۷ (n=۱۳)	۱۱/۶±۰/۷* (n=۱۳)
درصد فقدان انگشتان دست و پا	۰ (n=۱۳)	- -	۱ (n=۱۳)	۰ (n=۱۳)	۵/۸* (n=۱۳)
درصد فقدان انگشتان دست و پا در سمت راست	۰ (n=۱۳)	- -	۰ (n=۱۳)	۰ (n=۱۳)	۲ (n=۱۳)
درصد فقدان انگشتان دست و پا در سمت چپ	۰ (n=۱۳)	- -	۱ (n=۱۳)	۰ (n=۱۳)	۴ (n=۱۳)
درصد فقدان انگشتان دست	۰ (n=۱۳)	- -	۰ (n=۱۳)	۰ (n=۱۳)	۲ (n=۱۳)
درصد فقدان انگشتان پا	۰ (n=۱۳)	- -	۱ (n=۱۳)	۰ (n=۱۳)	۴ (n=۱۳)
درصد تأخیر در استخوان‌سازی دست یا پا	۸ (n=۱۳)	- -	۱۱/۵ (n=۱۳)	۶/۷ (n=۱۳)	۴۵** (n=۱۳)
درصد تأخیر در استخوان‌سازی دست	۴/۶ (n=۱۳)	- -	۸/۷ (n=۱۳)	۴/۴ (n=۱۳)	۳۲/۲** (n=۱۳)
درصد تأخیر در استخوان‌سازی پا	۸ (n=۱۳)	- -	۹ (n=۱۳)	۶/۷ (n=۱۳)	۴۵** (n=۱۳)

داده‌ها به صورت mean±SE و برای تعداد موشهای داخل پرانتز است. *P<۰/۰۵ **P<۰/۰۱

(+)با توجه به اینکه رژیم حاد ۱/۵g/kg الکل تاثیری بر روی جنین ۱۲ روزه نداشته است. در مورد جنین ۱۸ روزه آزمایشات تکرار نشده است. که در جدول با علامت (-) مشخص شده است.

و با میانگین ۲۳±۱۱۵ در روزهای نهم تا دوازدهم حاملگی بود.

نتایج بیان شده در نمودار شماره ۱ و جدول شماره ۱ بیان می‌نماید که وزن موشهای حامله تحت رژیم مزمن و حاد الکل در مقایسه با وزن گروه شاهد در طی دوره آزمایش تغییر معنی‌داری نداشته و تمام آنها در طی دوره آزمایش افزایش وزن داشته‌اند (P<۰/۰۱). همچنین هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین انرژی دریافتی از غذای جامد در موشهای تحت رژیم حاد و شاهد مشاهده نگردید و انرژی دریافتی از طریق الکل در گروه مورد آزمایش نیز مساوی انرژی حاصل از دادن سوکروز به گروه کنترل بود. اگر چه انرژی دریافتی از غذای جامد در گروه موشهای تحت درمان مزمن الکل حدود ۲۰٪ کمتر از گروه شاهد بود ولی این کاهش برابر انرژی دریافتی این گروه توسط الکل بود. بنابراین در میزان انرژی تام دریافتی بین گروه کنترل و تحت رژیم مزمن تفاوتی مشاهده نگردید.

نتایج ارائه شده در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که اندازه CR، وزن و میزان پروتئین جنینهای ۱۲ روزه موشهای تحت درمان رژیم حاد الکل (به میزان ۳g/kg) و همچنین رژیم مزمن به شکل معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بوده است. در صورتی که رژیم حاد ۱/۵g/kg اثر معنی‌داری بر روی پارامترهای فوق نداشته است که نتیجتاً جنینهای ۱۸ روزه این گروه جهت سایر آزمایشات جمع آوری نگردیده با وجود آنکه میزان دریافت الکل روزانه در موشهای حامله تحت رژیم مزمن بیش از ۵ برابر الکل دریافتی روزانه توسط موشهای تحت رژیم حاد با دوز بالا بود ولی اثر دوز مزمن بر روی جنین موشهای حامله مثل تأثیر دوز بالای رژیم حاد الکل بود. یعنی در این گروه نیز وزن، اندازه CR و میزان پروتئین جنینهای ۱۲ روزه به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بوده، همچنین وزن جنینهای ۱۸ روزه نیز نسبت به گروه شاهد کمتر بود و هیچ یک از رژیمهای حاد الکل بر روی تعداد جنینهای زنده ۱۲ و ۱۸ روزه تأثیر نداشت. ولی رژیم مزمن تعداد این جنینها را کاهش داد (P<۰/۰۵). ضمن آنکه هیچکدام از رژیمهای حاد و مزمن الکل اثر معنی‌داری بر روی باز جذب جنینها نداشت.

سایر نتایج حاصل در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که در جنینهای ۱۸ روزه موشهای حامله تحت اثر رژیم مزمن و حاد الکل فقدان مادرزادی انگشتان در چهار دست و پا به ترتیب به میزان ۵/۸٪ و ۱٪ بود در حالی که در گروه شاهد هیچگونه فقدان انگشتی دیده نشد. تفاوت معنی‌داری در فقدان انگشتان بین دستها و پاها و بین سمت چپ و راست مشاهده نگردید.

انگشتان کوتاه همراه با تأخیر در استخوان‌سازی ولی بدون هیچگونه ناهنجاری ظاهری در جنین موشهای تحت رژیم الکل بیشتر از گروه شاهد بود و این ضایعه در پاها بیش از دستان مشاهده گردید. تأخیر در استخوان‌سازی در ۴۵٪ از جنین های موشهای حامله تحت رژیم مزمن مشاهده گردید در حالی که این مشکل در گروه شاهد ۶/۷٪ و در جنین موشهای حامله تحت رژیم حاد ۱۱/۵٪ و در گروه شاهد مربوط به آنها ۸٪ دیده شد. این ضایعه در پاهای تمامی جنینهایی که در گروه رژیم مزمن الکل دچار تأخیر در استخوان سازی بوده‌اند مشاهد شد در حالی که ۳۲/۲٪ موارد تأخیر در استخوان‌سازی دستان را شامل می‌شود.

بحث:

اطلاعات قبلی نشان می‌دهد که افزودن الکل بر رژیم غذایی موش می‌تواند موجب کاهش مصرف آب، غذا و نتیجتاً کاهش وزن حیوان گردد (۴۲). ولی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف مزمن الکل با دوز یاد شده و در دوران حاملگی تأثیر معنی‌داری بر وزن موش QS مادر نداشته و این نتایج مشابه نتایج منتشر شده در مورد موش گونه ddY می‌باشد (۲۸).

انرژی تام دریافتی در تمام گروهها یکسان بوده و

افـزایش وزن در تـمام مـوشها در طـی دوره آزمـایش مشاهده گردید، که این پدیده نیز قبلاً در مدلهای حیوانی دیگر گزارش شده است (۳۱،۲۸،۲۳) بنابراین نمی‌توان اثر الکل بر جنین را به فقر غذایی حاصل از آن نسبت داد یا لااقل این تأثیر در اثر کاهش انرژی دریافتی نمی‌باشد. در ارتباط با این موضوع قبلاً نشان داده شده که رژیمهای حـاد و مـزمن الکـل مـی‌توانـد در مـوشهای QS ایـجاد ضایعات کبدی مجزا از تغذیه مثل افزایش لیپید پراکسید بنماید (۱). همچنین قـابل تـوجه است کـه حـدود ۲۵٪ انرژی تام دریافتی توسط موشهای QS حامله تحت رژیم مزمن الکل از اتانول تأمین گردیده و چرنوف (Chernoff) این مقدار الکـل را بـرای ایـجاد FAS در مـدل حـیوانـی الزامی دانسته است (۷). مطالعات قبلی بر روی مکانیسم ایجاد مسمومیت جنینی حاصل از الکل در موش QS با دوز مشابه به این مطالعه بـیانگر اثـرات مسـتقیم و غـیر مسـتقیم مـثل تـغییر در مـتابولیسم گـلوکز، تـغییر در متیلاسیون فسفولیپیدهای غشاء و اثر بر روی متابولیسم استات می‌باشد (۴۳،۲۷،۲۶).

این یافته که مصرف الکل در دوران حاملگی و بعد از لانه گزینی بـا دوز ۳g/kg نـه بـا دوز ۱/۵g/kg مـوجب اختلال رشد جنین شده در حقیقت تائید کننده آنست که الکل یک ماده سمّی برای جنین بوده و مثل بیشتر مواد تـراتـوژن دارای دوزی است کـه در کـمتر از آن اثـر تراتوژنیک مشاهده نمی‌گردد (۱۲). به نظر مـی‌رسد در مـورد مـوش QS ایـن دوز هـمان ۱/۵g/kg مـی‌باشد (۲۶،۲۵).

اگر چه به طور کلی پذیرفته شده که جنین در دوره قبل از لانه گزینی نسبت به دوز حاد الکل حساس‌تر از دوران بـعد از لانـه گـزینی است (۵۴) ولی افـزایش بـاز جـذب جـنین در بسـیاری از گـونه‌های مـوش و پس از مصرف الکل درابتدای حاملگی (۴) و یا در ابتدای دوره اندام‌سازی (۵۳،۳۴) گزارش شده است. در این مطالعه با وجود اینکه دوز مزمن الکل در دوره قبل از لانه گزینی نیز مورد استفاده قرار گرفته ولی تأثیر معنی‌داری بر میزان باز جذب جنین نداشته و موجب کاهش تعداد جنینهای زنده ۱۲ و ۱۸ روزه شده که می‌تواند به خاطر کاهش لانه گزینی و یا کاهش توانایی رحم در پذیرش جنین باشد. در این رابطه گزارش شده که استفاده از الکل در دوران قبل از لانه گزینی موجب کاهش اندازه نوزادان یـا تأخـیر در لانـــه گـــزینی و کشـــتن بـــعضی از جـــنینها مـــی‌گردد (۱۵،۵،۴). همچنین آزمایشات *In vitro* برروی جنین‌های جدا شده در مرحله قبل از لانه گزینی نشان داده که الکل موجب کاهش تکامل جنین‌ها در مـرحـله بـلاستوسیت می‌گردد (۵۴،۴۵،۲۲)، که این اثر وابستگی به دوز الکل و مرحله تکامل جنین دارد.

وقوع پایین ناهنجاریهای فیزیکی جنین در مـوشهای QS حامله تحت درمان الکل در این مطالعه در راستای مطالعات وسـتون و هـمکاران (۵۳) مـی‌باشد کـه نشـان دادنـد الکـل در دو گـونه مـوشهای ICR و C57BL/6J ضایعات سر و صورت ناشی از FAS را باعث نمی‌شود ولی موجب کاهش رشد جنین مـی‌گردد. هـمچنانکه در این مطالعه فقدان مادرزادی انگشتان دست و پا مهم‌ترین ضایعه فیزیکی ظاهری در جنین موشهای QS بوده است در سـایر گـونه‌های مـوش نـیز ایـن ضـایعه یکـی از معمول‌ترین ضایعات جنین در اثر مصرف الکل در دوران بارداری گزارش گردیده است (۴۰). علاوه بر اینها طیف وسیعی از اثرات تراتوژنی الکل در موش گزارش گردیده است مـثل نـاهنجاریهای سـیستم اعـصاب مـرکزی و صـورت، نـاهنجاریهای دست و پـا، ضـایعات قـلبی، ضایعات کلیوی و اختلال در رشد مغز و عضلات شکم (۵۵،۵۱،۵۰،۴۹،۳۵،۹،۳). اگر چه پاسخهای حاصل از مصرف الکـل در دوران بـارداری تـوسط مـوش QS در مطالعه اخیر در بسیاری موارد مثل سایر گونه‌های موش است ولی باید این مطلب را نیز در نظر داشت که وراثت و نتیجتاً گونه حیوانی نیز می‌تواند در ایـجاد بسـیاری از ناهنجاریها مؤثر بـاشد (۳۸،۱۰). کـه ایـن مـی‌توانـد در

ارتباط با قدرت متابولیسم الکل در گونه‌های مختلف و نتیجتاً تفاوت بین میزان الکل در این گونه‌ها باشد (۳۷،۷).

با توجه به اینکه در مورد اثر الکل بر جنین در آزمایشگاههای مختلف، آزمایشات متعدد با روشهای گوناگون و دوزهای متغیر الکل انجام گرفته است. در حال حاضر نمی‌توان به طور قطع و یقین میزان حساسیت موش QS را به الکل در مقایسه با سایر گونه‌ها تعیین نمود. ولی می‌توان نتیجه گرفت که مصرف کوتاه مدت و دراز مدت الکل توسط موش حامله QS موجب اختلال در تکامل جنین شده و این مشکل خصوصاً در رژیم مزمن الکل بیشتر به صورت کاهش رشد جنین و تأخیر در استخوان‌سازی مشاهده می‌شود. میزان وقوع ناهنجاریهای دست و پا در این مطالعه و با دوز الکل یاد شده کم بوده و عمدتاً به صورت فقدان مادرزادی انگشت و بیشتر در پاها دیده شد.

در رابطه با این یافته‌ها و این حقیقت که کاهش رشد جنین که بیشتر به صورت کاهش وزن در هنگام تولد ظاهر می‌گردد مهم‌ترین و قابل اعتمادترین نشانه حاصل از مصرف الکل در دوران بارداری در حیوان و انسان می‌باشد. اعتقاد بر این است که موش QS می‌تواند به عنوان یک مدل ایده‌آل حیوانی جهت بررسی مکانیسم اثر الکل در ایجاد اختلال رشد در دوران حاملگی مورد استفاده قرار گیرد. این اثرات الکل بر جنین موش QS حامله با نتایجی که توسط وبستر (۵۰) مرور شده همخوانی داشته که مطرح نموده میزان ۲۰۰ تا ۴۰۰mg/dl الکل در خون موش حامله در دوران اندام‌سازی مقدار بحرانی الکل بوده و بیش از آن سبب ضایعات ظاهری خواهد شد. در این مطالعه این مقدار الکل خون فقط در زمان کوتاهی و فقط در رژیم حاد الکل با دوز ۳g/kg حاصل شد و در رژیم مزمن مقدار الکل خون کمتر از مقدار فوق بوده که احتمالاً زمان طولانی وجود این مقدار الکل می‌تواند عامل افزایش جزئی در وقوع ضایعات ظاهری باشد (۵۰).

تشکر و قدردانی:

از دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی جهت فراهم نمودن انجام این تحقیق تقدیر وتشکر می‌نمایم.

References:

1- Amini SA.; Dunstan RH.; Dunklye PR.; Murdoch RN. Oxidative stress and the fetotoxixity of alcohol consumption during pregnancy. Free Rad Biol Med, 3: 357-65, 1996.

2- Athanasas-Platsis S.; Morton H.; Dunglison GF.; Kaye PL. Antibodies to early pregnancy factor retard embryonic development in mice *in vivo*. J Repored Fertil, 92: 443-51, 1991.

3- Boggan WOO.; Monroe B.; Turner WR. Effect of prenatal ethanol administration on the urogenital system of mice, Alcohol Clin Exp Res, 13: 206-8, 1989.

4- Checiu M.; Sandor S. The effect of ethanol upon early development in mice and rats. III: *in vivo* effect of acute ethanol intoxication upon implantation and early postimplantation stages in mice. Morphol Embryol Physiol, 27: 117-22, 1981.

5- Checiu M.; Sandor S. The effect of ethanol upon early development in mice and rats. IX Late effect of acute preimplantation intoxication in mic. Morphol Embryol Physiol, 35: 5-11, 1986.

6- Chernoff GL. The fetal alcohol syndrome in mice: an animal model. Teratology, 15: 223-30, 1977.

7- Chernolf GF. The fetal alcohol syndrome in mice: maternal variables. Teratology, 22: 71-5, 1980.

8- Collins E.; Turner G. Six children affected by maternal alcoholism. Med J Aust, 2: 606-8, 1978.

9- Daft PA.; Johnston MC.; Sulik KK. Abnormal heart and great vessel development following acute ethanol exposure in mice. Teratology, 33: 93-104, 1986.

10- Eriksson CJP. Ethanol and acetaldehyde metabolism in rat strains genetically selected for their ethanol preference. Biochem Pharmacol, 22: 2283-92, 1973.

11- Gage JC.; Sulik KK. Pathogenesis of ethanol-induced hydronephrosis and hydroureter as demonstrated following *in vivo* exposure of mouse embryos. Teratology, 44: 299-312, 1991.

12- Ginsburg KA.; Blacker CM.; Abel EL.; Sokol RJ. Fetal alcohol exposure and adverse pregnancy outcomes. Contrib Gynecol Obstet, 18: 115-29, 1991.

13- Haddad J.; Messer J. Fetal alcohol syndrome: report of three siblings. Neuropediatrics, 25: 109-11, 1994.

14- Haseman JK.; Hogan MD. Selection of the experimental unit in teratology studies, Tertology, 12: 165-72, 1975.

15- Hunter ES.; Tugman JA.; Sulik KK.; Sadler TW. Effects of short-term exposure to ethanol on mouse embryos *in vitro*. Toxicol. in Vitro, 3: 413-21, 1994.

16- Jacobson JL.; Jacobson SW.; Sokol RJ.; Martier SS.; et al. Teratogenic effects of alcohol on infant development. Alcohol Clin Exp Res, 17: 174-83, 1993.

17- Jones KL.; Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet, 2: 999-1001, 1973.

18- Kimmel CA.; Trammell C. A rapid procedure for routine double staining of cartilage and bone in fetal and adult animals. Stain Technol, 56: 271-3, 1981.

19- Kronick JN. Teratogenic effects of ethyl alcohol administered to pregnant mice. Am J Obstet Gynecol, 124: 676-80, 1976.

20- Kyd JM.; Murdoch RN. Deciduogenic effects of mediators of the polyphosphatidylinositol path way in pseudopregnant mice. Experienta, 48: 741-5, 1992.

21- Layton WM.; Layton MW. Cadmium induced limb defects in mice: strain associated differences in sensitivity. Teratology, 19: 229-36, 1979.

22- Leach RE.; Stachecki JJ.; Armant DR. Development of *in vitro* fertilized mouse embryos exposed to ethanol during the preimplantation period: accelerated embryogenesis at subtoxic levels. Teratology, 47: 57-64, 1993.

23- Leding M.; Tholey G.; Kopp P.; Mandel P. An experimental study of fetal alcohol syndrome in the rat: biochemical modifications in brain and liver. Alcohol Alcohol, 24: 231-40, 1989.

24- Mauceri HJ.; Lee WH.; Conway S. Effects of ethanol on insulin-like growth factor-II release from fetal organs. Alcohol Clin Exp Res, 18: 35-41, 1994.

25- Murdoch RN. Glycolysis in the mouse uterus during the early post-implantation stages of pregnancy and the effects of acute doses of ethanol. Teratology, 35: 169-76, 1987.

26- Murdoch RN.; Edwards T. Alterations in the methylation of membrane phospholipids in the uterus and post-implantation embryo following exposure to teratogenic doses of alcohol. Bioch Int, 28: 1029-37, 1992.

27- Murdoch RN.; Simm B. Impaired glucose homeostasis during post-implantation pregnancy in the mouse following acute exposure to ethanol with particular reference to the uterus and embryo. Biochem Med Metab Biol, 47: 54-65, 1992.

28- Natsuki R. Effect of ethanol on calcium-uptake and phospholipid turnover by stimulation of adrenoceptors and muscarinic receptors in mouse brain and heart synaptosomes. Biochem Pharmacol, 42: 39-44, 1991.

29- Padmanabhan R.; Muawad WMRA. Exencephaly and axial skeletal dysmorphogenesis induced by acute doses of ethanol in mouse fetuses. Drug Alcohol Depend, 16: 215-27, 1985.

30- Payne SR.; Munday R.; Thompson JG. Addition of superoxide dismutase and catalase dose not neccssarily overcome developmental retardation in one-cell mouse embryos during *in vitro* culture. Reprod Fertil Dev, 4: 167-74, 1992.

31- Poso AR.; Forsander OL. Dietary regulation of voluntary alcohol consumption in rats. Biochem Pharmacol, 40: 1295-8, 1990.

32- Priscott PK. The effects of ethanol in rat embryos developing *in vitro*. Biochem Pharmacol, 31: 3641-3, 1982.

33- Randall CL. Alcohol as a teratogen: a decade of research in review. Alcohol, 1: 125-32, 1987.

34- Randall CL.; Anton RF. Aspirin reduces alcohol- induced prenatal mortality and malformations in mice. Alcohole Clin Exp Res, 8: 513-15, 1984.

35- Randall CL.; Anton RF.; Becker HC.; Hale RL.; et al. Aspirin dose-dependently reduces alcohol-induced birth defects and prostaglandin E levels in mice. Teratology, 44: 521-9, 1991.

36- Randall CL.; Anton RF.; Becker HC. Effect of indomethacin on alcohol-induced morphological anomalies in mice. Life Sci, 41: 361-9, 1987.

37- Riley EP.; Lochry EA. Genetic influences in the teiology of fetal alcohol syndrome. In: Abel EL. fetal alcohol syndrome. CRC Press Florida, Vol. III, 113-30, 1982.

38- Rosett HL.; Weiner L. Alcohol and the fetus. A clinical perspective. Oxford Univercity press. Oxford, 3-12, 1984.

39- Sakoff JA.; Murdoch RN. Alterations in uterine calcium ions during induction of the decidual cell reaction in pseudopregnant mice. J Reprod Fertil, 101: 97-102, 1994.

40- Sanders DD.; Stephens TD. Review of drug-induced limb defects in mammals. Teratology, 44: 335-54, 1991.

41- Schenker S.; Becker HC.; Randall CL.; Phillips DK.; et al. Fetal alcohol syndrome: current status of pathogenesis. Alcohol Clin Exp Res, 14: 635-47, 1990.

42- Schisler NJ.; Singh SM. Effect of ethanol *in vivo* on enzymes which detoxify oxygen free radicals. Free Rad Biol Med, 7: 117-23, 1989.

43- Simm B.; Murdoch RN. The role of acetate in alcohol induced alterations of uterine glucose metabolism in the mouse during pregnancy. Life Sci, 47: 1051-8, 1990.

44- Snedecor GW. Statistical Methods. Iowa State University Press, Iowa Edn, 5: 316-20, 1962.

45- Stachecki JJ.; Yelian FD.; Leach RE.; Armant DR. Mouse blastocyst outgrowth and implantation rates following exposure to cthanol or A23187 during culture *in vitro*. J Reprod Fertil, 101: 611-17, 1994.

46- Streissguth AP.; Bar HM.; Olson HC.; Sampson PD.; et al. Drinking during pregnancy decreases word attack and arithmetic scores on standardised tests: adolescent data from a population-based prospective study. Alcohol Clin Exp Res, 18: 248-54, 1994.

47- Sulik KK.; Johnson MC.; Webb MA. Fetal alcohol syndrome: embryogenesis in a mouse model. Science, 214: 936-8, 1981.

48- Tester X.; Lopel D.; Liobera M.; Herrera E. Ethanol administration in the drinking fluid to pregnant rats as a model for the fetal alcohol syndrome. Pharmacol Biochom Behav, 24: 625-30, 1986.

49- Webster WS.; Walsh DA.; McEwen SE.; Lipson AH. Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in C57BL/6J mice: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. Teratology, 27: 231-43, 1983.

50- Webster WS. Alcohol as a teratogen: a teratological perspective of the fetal alcohol syndrome. In: Human metabolism of Alcohole. Croe KE.; Batt RD: From CRC Press Florida Vol, III, 133-5, 1989.

51- Webster WS.; Walsh DA.; Lipson AH.; McEwen SE. Teratogenesis after acute alcohol exposure in inbred and outbred mice. Neurobehav Toxicol, 2: 227-34, 1980.

52- West JR. Fetal alcohol-induced brain damage and the problem of determining temporal vulnerability: a review. Alcohol Drug Res, 7: 423-41, 1987.

53- Weston WM.; Greene RM.; Uberti M.; Pisano MM. Ethanol effects on embryonic growth and development: implications for study of the fetal alcohol syndrome. Alcohol Clin Exp Res, 18: 177-82, 1994.

54- Wiebold JL.; Becker WC. *In vivo* and *in vitro* effects of ethanol on mouse preimplantation embryos. J Reprod Fertil, 80: 49-57, 1987.

55- Zimmerman EF.; Scott WJ.; Collins MD. Ethanol-induced limb defects in mice: effect of strain Teratology, 41: 453-62, 1990.